

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR
BELKAËD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**FREQUENCE DE L'HEPATITE B ET C
CHEZ LES DIABETIQUES ADULTES DE TYPE 1 ET 2
A TLEMCEM**

Présenté par :

KADDOURI Hadjer

KRID Meryem

Soutenu le 04 Juin 2016

Le Jury

Président :

Pr. CHABNI Nafissa

Maitre de Conférences A en Epidémiologie.

Membres :

Dr. DEHRI Fethi

Assistant en Immunologie.

Dr. MILOUD ABID Dalila

Assistante en Toxicologie

Dr. BENABED Fatima Z.

Maitre-assistant en Pharmacologie

Encadreur :

Pr. BENCHOUK Samia

Maitre de Conférences A en Maladies Infectieuses

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Remerciements

Louanges à Allah Seigneur des mondes.

Et

que la paix soit sur Mohammed le dernier de ses messagers.

Nous

KADDOURI Hadjer et KRID Meryem

Nous remercions nos parents pour leurs sacrifices, leurs générosités et leur soutien moral.

L'encadreur de mémoire; Professeur BENCHOUK Samia ;

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger notre mémoire. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, vos encouragements, pour le temps que vous nous avez consacré et surtout pour votre patience pendant la rédaction de ce travail. Nous vous en sommes sincèrement reconnaissants.

Les membres de jury

Nous vous remercions d'avoir accepté de lire et corriger notre travail.

Le personnel

*Nous adressons nos vifs remerciements et notre reconnaissance à madame **CHABNI Nafissa** Maître de Conférences en épidémiologie et monsieur **DEHRI Fethi** Maître-Assistant d'immunologie qui tout au long de ce mémoire nous ont apporté aide et soutien et qui ont toujours répondu présent les nombreuses fois où nous avons fait appel à eux, qu'ils trouvent ici l'expression de notre respect et de notre admiration pour leur droiture, leur générosité et le vif intérêt qu'ils portent à leur étudiants.*

Le personnel des services des maladies infectieuses, médecine interne, de microbiologie, médecine nucléaire, CTS du CHU de Tlemcen et de parasitologie du CHU d'Oran.

Le personnel de polyclinique ROUAG.

Les patients dont on a récolté les données qui sont le cœur de notre étude et qui resteront anonymes.

Que tous ceux qu'on n'a pas cités ne nous en veuillent pas, nous ne les oublions pas pour autant ; nous les remercions du fond de nos cœurs.

DEDICACES

*“Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots
qu’il faut...”*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la
gratitude, l’amour, le respect, la reconnaissance...”*

Aussi c’est tout simplement que

Nous dédions ce mémoire...”

A nos parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que nous vous portons, ni la profonde gratitude que nous vous témoignons pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour nos instruction et nos bien-être.

C'est à travers vos encouragements que nous avons opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que nous sommes réalisées. Nous espérons avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en nous. Nous vous rendons hommage par ce modeste travail en guise de notre reconnaissance éternelle et de notre infini amour.

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

A nos chères sœurs, nos chers frères

Nous avons toujours vécu dans la fraternité.

Vous nous avez encouragé et soutenu.

Nous prions Dieu pour que vous réalisiez tout ce que vous souhaitez dans la vie, et que vous viviez dans le bonheur et la santé.

A nos chères amies et consœurs

SAIDOUNI Asmaa, KASMI Hadjer, GUERMOUDI Imene,

NOUAR Zineb

BOUKHIAR Souhila, BOUDGHEN STANBOULI Fedia

HAMOU TRARI Mansouria,

GHRIB Safia, SAIDI Amina, BENSALAH NourEl Houda.

Merci pour votre soutien durant les moments difficiles.

Puisse ce travail être le témoignage de nos sentiments sincères,

Nous vous souhaitons la réussite dans votre vie privée et professionnelle.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENT	
DEDICACE	
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES ABREVIATIONS	
INTRODUCTION	1
REVUE DE LA LITTERATURE	
CHAPITRE I: DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES HEPATITES VIRALES B ET C	5
I. A L'ECHELLE MONDIALE	5
II. EN AFRIQUE.....	7
III. DANS LE MAGRGHEB	7
IV. EN ALGERIE	8
CHAPITRE II: LES HEPATITES VIRALES B & C	9
I. HEPATITE VIRALE B	9
1. Introduction	9
2. Caractéristiques épidémiologiques	9
2.1. Virus de l'hépatite B	9
2.1.1. Taxonomie.....	9
2.1.2. Structure	9
2.2. Mode de transmission	12
3. Diagnostic positif	14
3.1. Manifestations cliniques.....	14
3.1.1. Hépatite aiguë.....	14
3.1.2. Hépatite chronique	14
3.2. Diagnostic biologique	15
3.2.1. Marqueurs sérologiques	15
3.2.2. Marqueurs de réplication.....	16
3.2.3. Histologie	16
4. Traitement d'hépatite B	19
4.1. Traitement curatif.....	19
4.2. Traitement préventif.....	19
II. HEPATITE VIRALE C.....	21

1. Introduction	21
2. Caractéristiques épidémiologiques	21
2.1. Virus de l'hépatite C	21
2.1.1. Taxonomie.....	21
2.1.2. Structure	21
2.2. Mode de transmission	25
3. Diagnostic positif	27
3.1. Manifestations cliniques	27
3.1.1. Hépatite aiguë.....	27
3.1.2. Hépatite chronique	27
3.2. Diagnostic biologique	28
3.2.1. Bilan d'orientation.....	28
3.2.2. Bilan de dépistage et de confirmation	29
4. Traitement d'hépatite C.....	31
4.1. Traitement curatif	31
4.2. Traitement préventif	31
CHAPITRE III : DIABETE	33
I. QU'EST-CE-QUE LE DIABETE?	33
II. DIABETE EN CHIFFRES	33
III. CLASSIFICATION DU DIABETE	35
1. Diabète type 1.....	35
2. Diabète type 2.....	35
CHAPITRE IV : DIABETE & HEPATITES VIRALES	38
I. INTRODUCTION	37
II. RISQUE INFECTIEUX CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE	37
III. MODES DE TRANSMISSION	40
PRESENTATION DE L'ETUDE	
I. OBJECTIFS DE TRAVAIL	42
1. Objectif principal.....	42
2. Objectifs secondaires.....	42
II. PATIENTS ET METHODES	42
1. Patients	42
1.1. Population étudiée	42
1.2. Critères d'inclusion	42
1.3. Critères d'exclusion	42

2. Méthodes	42
2.1. Type et durée d'étude.....	42
2.2. Procédures.....	43
2.2.1 Matériels et réactifs	44
2.2.2. Prélèvement.....	46
2.2.3. Préparation et conservation des échantillons	46
2.2.4. Tests sérologiques	49
2.2.5. Analyse statistique	56
2.2.6. Analyse des données	56
RESULTATS	
I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	58
1. Caractéristiques sociodémographiques	58
1.1. Répartition des diabétiques par sexe.....	58
1.2. Répartition des diabétiques par âge.....	59
1.3. Répartition des diabétiques par état civil	60
1.4. Répartition des diabétiques par lieu d'habitat	61
2. Caractéristiques cliniques des patients	62
2.1. Répartition des diabétiques par type de diabète.....	62
2.2. Répartition des diabétiques en fonction de traitement utilisé.....	63
2.3. Répartition des diabétiques en des signes cliniques	64
3. Facteurs de risque	65
II. FREQUENCE DE L'HEPATITE B ET C	66
1. Variables sociodémographiques des diabétiques liées au risque d'hépatite virale	67
1.1. Répartition des patients AgHBs positif et négatif par lieu d'habitat.....	68
2. Caractéristiques cliniques des patients liés au risque d'hépatite virale	69
3. Facteurs de risque de contamination par l'hépatite virale	70
DISCUSSION.....	72
CONCLUSION.....	76
RECOMMANDATION	78
ANNEXES	80
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	82

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Zones d'endémie de l'hépatite B et localisation géographique des différents génotypes	6
Figure 3: Photomicrographie du sérum d'un patient infecté par le virus de l'hépatite B.....	11
Figure 4: Structure du virus de l'hépatite B.	11
Figure 5: : Evolution des marqueurs au cours de l'hépatite B aigue sans passage à la chronicité	18
Figure 6: Evolution des marqueurs au cours de l'hépatite B chronique.....	18
Figure 7:Structure du virus de l'hépatite C.	22
Figure 8:Structure du génome du virus de l'hépatite C.....	23
Figure 9: Mécanismes d'entrée de virus dans les cellules.....	24
Figure 10:Prévalence (%) du diabète chez les adultes (20-79 ans), 2013.	34
Figure 11:Matériels utilisés.	44
Figure 12:réactifs utilisés.	45
Figure 13:Etapes de préparation des échantillons.	47
Figure 14:Conservation des échantillons de sérums.....	48
Figure 15:Exemple des étapes de la sérologie.....	55
Figure 16:Répartition des diabétiques par le sexe.....	58
Figure 17: répartition des diabétiques par âge.....	59
Figure 18:Répartition des diabétiques par état civil.	60
Figure 19:Répartition des diabétiques selon lieu de résidence.....	61
Figure 20:Répartition des diabétiques selon le type de diabète.....	62
Figure 21: répartition des diabétiques en fonction de traitement utilisé.....	63
Figure 22:Répartition du nombre des diabétiques selon les signes cliniques.....	64
Figure 23: répartition de la population en fonction des facteurs de risque.	65
Figure 24:Fréquence de l'hépatite B et C chez la population étudiée.	66
Figure 25 : Répartition des patients AgHBs positif et négatif selon le lieu de résidence.	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I :Prévalence d'hépatite C dans le Maghreb.....	7
Tableau II :Principaux modes de transmission du virus de l'hépatite B.	13
Tableau III :Estimations régionales du diabète (20-79 ans), 2013 et 2035.....	33
Tableau IV :Variables sociodémographiques des diabétiques liées au risque d'hépatite virale.....	67
Tableau V :Caractéristiques cliniques des patients liées au risque d'hépatite virale.	69
Tableau VI :Facteurs de risque de contamination par l'hépatite virale.....	70

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: Acide désoxyribonucléase

AFR: Afrique

AGE: ability to bind advanced glycation endproducts

Ag HBc : antigène de capsid e d'hépatite B.

Ag HBe : antigène virale soluble d'hépatite B.

Ag HBs : Antigène de surface de l'hépatite B.

ALAT : Alanine Aminotransférase.

Anti-HBc : Anticorps anti- capsid e de l'hépatite B.

Anti-HBs : Anticorps anti antigène de surface de l'hépatite B.

ARN: Acide ribonucléique.

ASAT : Aspartate aminotransférase.

ATCD : antécédent.

bDNA : Acide désoxyribonucléase b.

CDC : Centre de contrôle des maladies.

CHC : carcinome hepatocellulaire.

CHU : centre hospitalo-universitaire.

CTS : centre de transfusion sanguin.

CLDN1: Claudine.

DGS : la Direction générale de la santé.

DT1 : Diabète type 1.

DT2 : Diabète type 2.

E1 et E2 : Glycoprotéine virale d'enveloppe.

EDTA : acide éthylène-diamine-tétraacétique.

EHS : Environnement, Hygiène et Sécurité.

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay.

EUR : Europe.

FDA : Fédération des drogues et d'alimentation.

FID: Fédération Internationale du Diabète.

GAG's: Glycosaminoglycans.

G6PD: glucose-6-phosphate déshydrogénase.

IPLH : L'Initiative Panafricaine de Lutte contre les Hépatites.

IgG: Immunoglobuline G.

IgM: Immunoglobuline M.
IRS-1: insulin receptor substrate 1.
LDL-R: *Low density lipoprotein* receptor.
LES : Lupus érythémateux systémique.
MENA : Moyen-Orient et Afrique du Nord.
NAC : Amérique du Nord et Caraïbes.
NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.
NC: Non codante.
NF-κB: Nuclear factor kappa B.
NK: Natural killer.
NS1 : Non structurale 1.
NS2 : Non structurale2.
OCLN: Occludine.
OMS : Organisation mondiale de la santé.
ORF : Phase de lecture ouverte.
PBH : Ponction Biopsie Hépatique.
PCR : Réaction en chaîne par polymérase.
PEG-INF : l'interféron pégylés.
PMA: Phorbol myristate acetate.
PR: Polyarthrite rhumatoïde.
RAGE: Receptor for advanced glycation endproducts.
RIBA: Recombinant immunoblot assay.
RNase : ARN polymérase.
RVS12 : réponse virologique soutenue à 12semaines.
SACA: Amérique centrale et du Sud.
SEA: Asie du Sud-Est
SR-BI: scavenger *receptor* class B, type I.
US: united States.
VHB: Hépatite B.
VHC : Hépatite C.
VIH: Virus d'immunodéficience humain.
VLDL: Very-low-density lipoprotein.
WP : Pacifique occidental.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le terme « hépatite virale » est réservé aux maladies associées aux virus (A, B, C, D, E, G) ayant un véritable hépato-tropisme avec comme manifestation prédominante une hépatite clinico-biologique. Elles posent aujourd'hui un problème majeur de santé publique. Les rapides progrès dans leurs stratégies diagnostiques et thérapeutiques rendent illusoire tout texte qui se voudrait exhaustif [1, 2].

Seuls les virus C et B (B-Delta) peuvent être responsables d'hépatite chronique. Elles sont le plus souvent des maladies asymptomatiques pendant la plus grande partie de leur évolution. Le dépistage revêt une importance primordiale pour les détecter et éventuellement les traiter avant l'évolution vers la cirrhose et ses complications : carcinome hépatocellulaire (CHC) et insuffisance hépatique [1, 2].

L'OMS estime que 2 milliards d'individus dans le monde ont été infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), et plus de 350 millions souffrent d'une hépatite chronique. Ainsi que plus de 780 000 personnes meurent chaque année suite aux cirrhoses ou de cancer du foie [3]. Pour l'hépatite C il y a environ 170 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite C ce qui correspond à une prévalence mondiale de 3%. Alors que 500 000 personnes meurent chaque année des pathologies liées à l'hépatite C [4].

Les dernières estimations de la Fédération Internationale du Diabète indiquent que 8,3% d'adultes (382 millions de personnes) sont atteints de diabète et le nombre de personnes atteintes de cette maladie est supposé dépasser les 592 millions dans moins de 25 ans [5].

Une relation entre l'hépatite virale (B et C) et le diabète a été discutée par plusieurs équipes dans la littérature.

L'infection chronique par le VHC a pour conséquence le développement d'une hépatopathie chronique sévère et de complications métaboliques au sein desquelles le diabète occupe une place importante [6].

Plusieurs études suggèrent que l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est un facteur de risque additionnel pour le développement du diabète. [7-9]

Dans une étude américaine 4,2% des diabétiques soit 594 patients avaient une infection au VHC et sur 1.117 patients ayant une hépatite C ; 21% avaient un diabète [7].

Au Japon dans une cohorte de 459 diabétiques la prévalence du diabète était plus élevée chez les patients infectés par le VHC (20,9%) que chez les sujets infectés VHB par le

INTRODUCTION

(11,9%); Chez les patients, cirrhotiques, la prévalence du diabète était de 30,8% chez les VHC positif et de 11,8% chez les VHB positif [10].

L'association diabète et hépatite C a été rapportée dans beaucoup de pays d'Europe [6]. Dans une étude européenne sur 123 malades atteints d'une hépatite chronique C non traités, 13 % de malades étaient diabétiques (n = 16); le diagnostic de diabète était inaugural chez 4 d'entre eux et sa durée était de 9,6 ans chez les 12 autres malades. Ce lien est aujourd'hui bien connu avec une prévalence 4 fois plus fréquente que dans la population générale et ce de façon indépendante [9].

Différents travaux expérimentaux ont montré que le VHC interférait avec les voies de signalisation de l'insuline. Au niveau hépatique l'infection par le VHC s'accompagne d'une diminution de la phosphorylation de IRS-1 (Insulin Receptor Substrate 1) avec une diminution significative de la phosphorylation de la sérine-thréonine kinase stimulée par l'insuline. Ce défaut post-récepteur des voies de signalisation de l'insuline conduit à une insulino-résistance marquée de ces sujets. Cependant un certain nombre d'arguments plaident en faveur d'un rôle diabétogène spécifique du VHC. Ainsi la prévalence de l'insulino-résistance et du diabète sucré est plus importante en cas d'infection par le VHC que par le VHB et cela à un stade de fibrose similaire. Il est intéressant de noter que l'infection par le VHC s'associe à une insulino-résistance sans être accompagnée des autres anomalies du syndrome métabolique [11].

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est associée à une augmentation de l'incidence de l'insulino-résistance et du diabète sucré. Selon le niveau de l'atteinte hépatique, on évalue entre 10 % à 30 % le nombre de patients porteurs d'une infection chronique par le VHC qui présente un diabète sucré. Le risque augmente avec le niveau de fibrose hépatique [11].

Les diabétiques sont exposés à des infections multiples, soit virale ou bactérienne à cause de leur défense immunitaire affaiblie et de mauvaise hygiène liée à plusieurs actes de soin :

- par l'utilisation des aiguilles, partager par plusieurs malades, pour mesurer les glycémies capillaires.
- par la transfusion sanguine.
- par la contamination nosocomiale pour les patients à long séjour.

Diverses études ont été rapportées sur la prévalence de VHB et VHC chez des patients atteints de diabète. Dans une étude française, une prévalence de 3,09 % VHC chez 259 patients diabétiques a été rapportée [12]. En Espagne, la prévalence de l'infection par le

INTRODUCTION

VHC chez 176 diabétiques était de 11,5% ($p < 0,001$). Dans cette étude, les patients ayant été appariés pour les principaux facteurs de risque d'acquisition du VHC ; une prévalence de 6,5 % pour le diabète de type 1 et de 14 % pour le diabète de type 2 ont été rapportés [13].

Dans une autre étude, menée aux Etats-Unis durant la période 1999-2010 ; la prévalence de l'infection par l'hépatite B chez les patients diabétiques adultes, était de 60% [14].

L'objectif de cette étude est d'estimer la fréquence de l'hépatite virale B et C chez les diabétiques de type 1 et 2 à Tlemcen.

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I: DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES HEPATITES VIRALES B ET C.

I. A L'ECHELLE MONDIALE :

Selon l'OMS [3, 4] (Figure 1 et 2):

- L'hépatite B est la 10^{ème} cause de mortalité dans le monde.
- Il expose au risque d'hépatite fulminante, d'hépatite chronique active, de cirrhose et de cancer primitif du foie.
- 2.5 milliards d'individus dans le monde ont été infectés par le VHB et plus de 350 à 400 millions souffrent d'une hépatite chronique. Ainsi que plus de 0.5-1 millions personnes meurent chaque année suite aux cirrhoses ou de cancer du foie et représente 5 à 10 % des cas de transplantation.
- 180 millions de porteurs chroniques pour le VHC soit 3% population mondiale. Plus de 350 000 individus meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l'hépatite C.
- Une personne sur douze dans le monde est porteuse du virus de l'hépatite B et C.

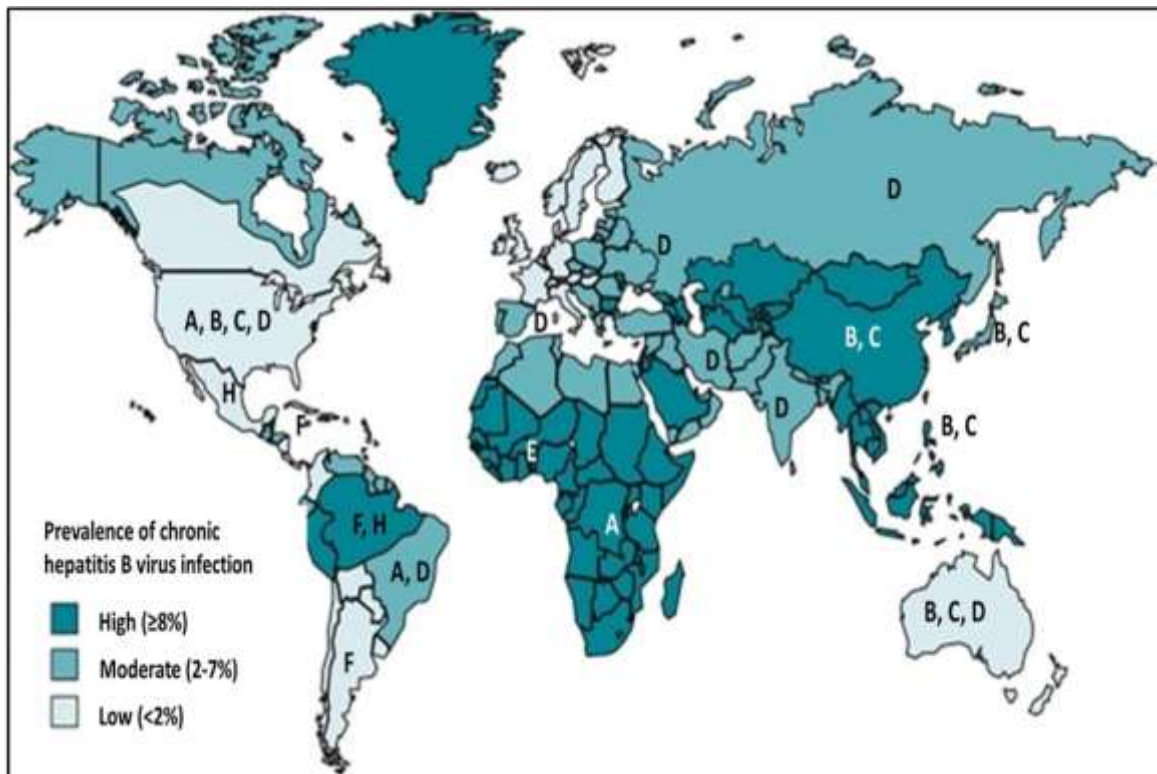


Figure 1: Zones d'endémie de l'hépatite B et localisation géographique des différents génotypes [16].



Figure 2:Prévalence d'hépatite C dans le monde [19].

II. EN AFRIQUE :

L'IPLH, propose de s'interroger sur les chiffres de prévalence et de décès liés aux hépatites en Afrique. Les chiffres de prévalence de l'hépatite B et C relevés par l'IPLH montrent en effet, des taux particulièrement élevés, avec plus de 31 millions de porteurs chroniques pour les seuls pays africains francophones (ces pays représentant moins d'un tiers de la population du continent africain) [15].

Sur la base des chiffres de l'OMS (250 millions de porteurs chroniques VHB et 140 millions de porteurs chroniques VHC à l'échelle mondiale), les premières estimations de l'IPLH pour le continent africain représentent près du tiers de ces porteurs chroniques estimés, alors que le continent africain ne compte que pour 15% de la population mondiale.

En Afrique, on distingue deux zones de prévalence différentes : d'une part l'Afrique Sub-saharienne qui fait partie des zones de haute endémicité où la prévalence de l'infection est de 8 à 20 % pour l'Ag HBs et de 70 à 95% pour l'Ac anti-HBc ; d'autre part l'Afrique du nord (Maghreb) qui fait partie des zones de moyenne endémicité où la prévalence de l'infection est de 16 à 55% pour l'Ac anti-HBc [16, 17].

Ces différences de prévalence entre ces deux zones s'expliquent par des différences dans les modes de contaminations et la mise en œuvre des mesures de prévention [15].

III. DANS LE MAGHREB :

Variable d'un pays à l'autre en fonction de la population. La prévalence de l'hépatite C dans le Maghreb est résumée dans le tableau I.

Tableau I: Prévalence d'hépatite C dans le Maghreb.

Pays	Prévalence	Génotype
Algérie	0.21 % (ANS en 2010)	1b
Maroc	1.3 %	1b
Tunis	1.2 %	1b
Mauritanie	< 1 %	???
Egypte	20 % (2010)	4

L'Afrique du nord, qui fait partie des zones de moyennes endémicité où la prévalence de l'infection est de : 2 à 7 % pour l'Ag HBs et 16 à 55 % pour l'Ac anti-HBc [17].

IV. EN ALGERIE :

L'Algérie appartient à la zone de moyenne endémicité, avec une prévalence de 2,16 % pour l'Ag HBs avec une estimation des porteurs chroniques de 763 000 (Figure 1).

Les professeurs : Berkane Saadi de l'EHS Bologhine et Debzi Nabil du CHU Mustapha Bacha, ont animé le 8 janvier 2012, une conférence-débat au forum d'El Moudjahid. L'Algérie pays considéré comme «émérgent» en pleine transition épidémiologique appartient à la zone de moyenne endémicité, avec une prévalence de l'Ag HBs [18] :

- 2,16% dans la population générale.
- 1,09% chez le donneur de sang.
- 1,8% à 2,2% chez la femme enceinte.
- 10,5% chez les hémodialysés.

Il existe 8 génotypes désignés de **A** à **H**, en Algérie :

- 89% des patients sont Ag HBe négatif.
- Les génotypes D et A prédominent représentant 94% et 5% respectivement [18].

La prévalence des anticorps anti-VHC, en Algérie, est de 1% (Figure 2). Le taux d'incidence de l'hépatite virale C est passé de 5,48 à 4,79 cas pour 100.000 habitants en 2012. Le génotype 1 représente 78% des cas :

- Le VHC génotype 1b avec 88.7% est le plus fréquent dans la région nord-est de l'Algérie.
- Génotype 2 est rare 8.5%. A l'ouest Algérien les génotypes 2 (45%) et 1 (41%) sont les plus fréquents [17].

CHAPITRE II: LES HEPATITES VIRALES B & C.

I. HEPATITE VIRALE B :

1. Introduction :

L'origine virale de cette hépatite n'a été pressentie qu'en 1969 quand S. BLUMBERG et ses collaborateurs ont découvert dans le sérum d'un aborigène australien, un marqueur antigénique qu'ils ont nommé antigène Australia. Aujourd'hui connu sous le nom d'antigène de surface du VHB (AgHBs). Par la suite, en 1970, DANE et ses collaborateurs ont identifié la particule virale agglutinable par les anticorps spécifiques de l'antigène Australia [20]. En fin, en 1976, l'équipe de MAUPAS publie les premiers essais mondiaux d'un vaccin préparé à partir d'antigène HBs extrait du plasma humain. Ce vaccin sera remplacé par le premier vaccin recombinant [20].

2. Caractéristiques épidémiologiques :

2.1. Virus de l'hépatite B :

2.1.1. Taxonomie :

Le virus de l'hépatite B appartient à la famille des *Hepadnaviridae* et au genre *Hepadnavirus*. Ce genre regroupe deux sous genres : *Orthohepadnavirus* et *Avihepadnavirus*. Le genre *Orthohepadnavirus* comprend le virus de l'hépatite B humain et les virus mammifères. Le genre *Avihepadnavirus* regroupe les virus des oiseaux. Ils diffèrent des virus des mammifères par l'absence du gène X [21-23].

2.1.2. Structure :

Trois formes différentes du virus de l'hépatite B ont été identifiées à la microscopie électronique dans le sérum des patients infectés : des particules infectieuses appelées particules de Dane, et des particules sphériques ou allongées [20, 21] (Figure 3).

➤ **La particule de Dane** (Figure 4) représente la particule virale complète et infectieuse. Elle est sphérique et mesure 42-43 nm de diamètre. Elle est composée d'une nucléocapside icosaédrique de 22- 24nm ; qui entoure un ADN Virale associé aux protéines du core du HBV (AgHBc) et d'une enveloppe constituée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont insérées les protéines de surface du HBV (AgHBs) [20-23].

- **Le génome** (Figure 4) : est formé d'ADN circulaire (3200 nucléotides) partiellement double brin (sur les deux tiers de sa longueur). Le virus possède un brin long (L-) d'une longueur de 3,2 kb fixe entre les différents mutants, et un brin court (S+) de longueur variable : de 50 % à 100 % de la longueur du brin L-.

Il existe 4 régions ouvertes dans le génome correspondant à 4 phases de lectures ouvertes situées sur le brin L-.

La région S code les protéines d'enveloppe. Une protéine S ou protéine majeure de 24 kDa (= antigène HBs), une protéine moyenne de 34 kDa et une grande protéine de 39 kDa. La région C code la protéine de core p22c de 22 kDa et une protéine non structurale p17e de 17 kDa (antigène HBe). La région P code l'ADN polymérase virale de 82 kDa. Cette enzyme possède à la fois des activités de transcriptase inverse, d'ADN polymérase ADN-dépendante et de RNase H. La région X code un polypeptide de 145 à 154 acides aminés (dépendant du sous-type du virus). Ce polypeptide ou protéine X est une protéine trans-activatrice du génome viral et cellulaire, elle a un potentiel oncogénique [20, 24].

La caractérisation du virus est aujourd'hui réalisée par génotypage, soit par séquençage direct du génome viral, soit par des tests commerciaux fondés sur l'hybridation moléculaire. Un génotype est défini par séquence nucléotidique qui diverge des autres génotypes par plus de 8%. Huit génotypes sont actuellement connus, de A à H, se distinguent par leur distribution géographique et ethnique. Certains génotypes de VHB sont également subdivisés en sous-génotypes ou sous-types [20].

➤ **particules sphériques ou allongées :**

En effet, en plus des virions on trouve dans le sérum des patients des particules sous virales non infectieuses. Ces derniers ont un diamètre de 22 nm et existent sous deux formes : sphérique et filamenteuse. Ces particules sont vides et composées uniquement d'une enveloppe lipidique dans laquelle sont insérées les protéines de surface [1, 20, 21] (Figure 3).

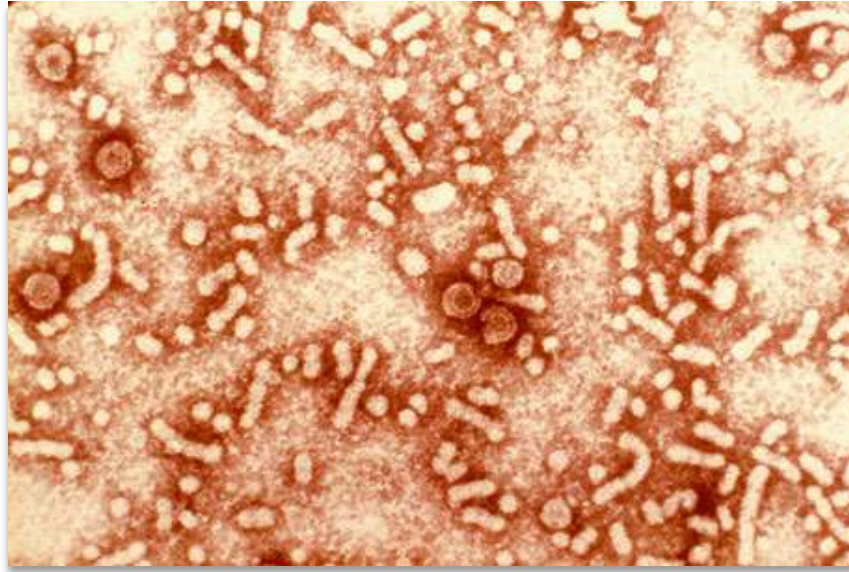


Figure 2: Photomicrographie du sérum d'un patient infecté par le virus de l'hépatite B [1] (Présence des particules virales et de petites particules sous virales filamenteuses sphériques).

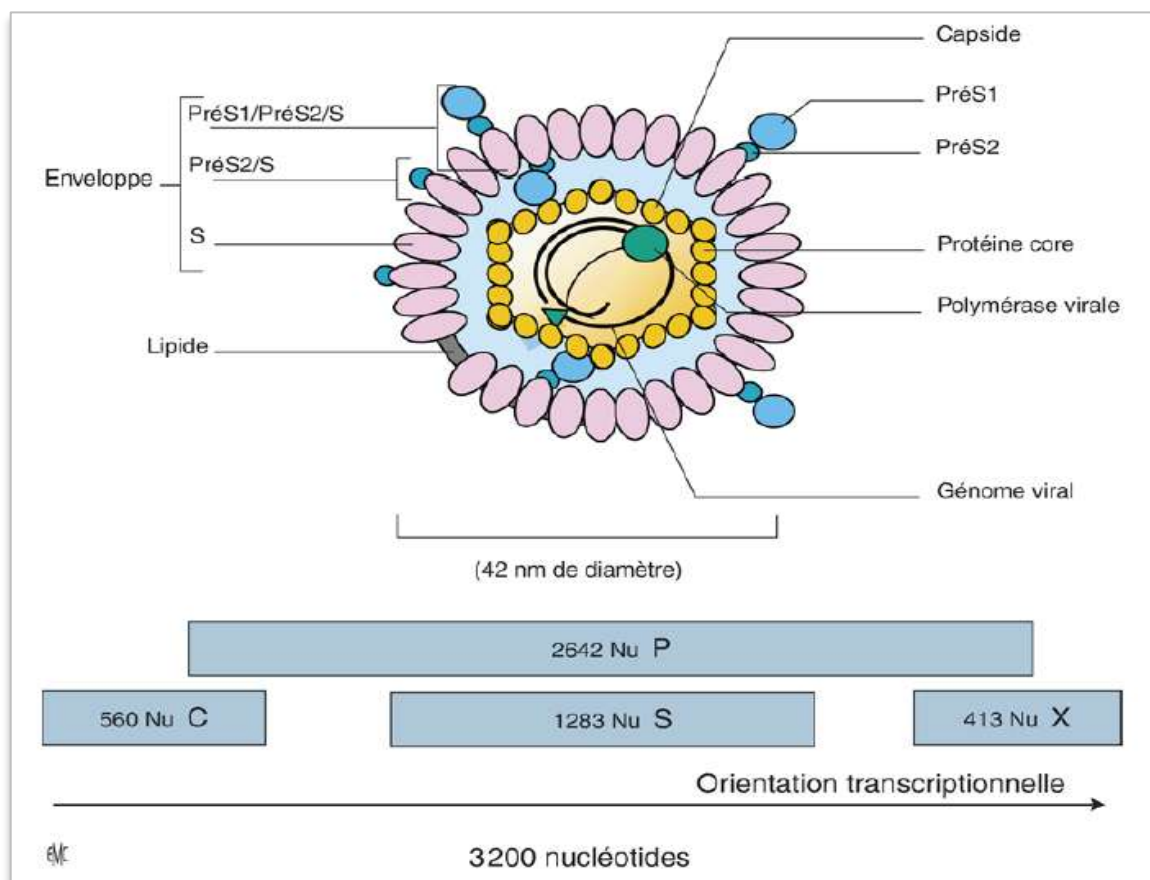


Figure 3: Structure du virus de l'hépatite B [20].

2.2. Mode de transmission :

Le VHB est très contagieux, environ 100 fois plus que le VIH et 10 fois plus que le VHC [25]. Le réservoir viral est humain et la transmission est inter humaine [21].

Il est présent, à une concentration élevée dans le sang, des sujets ayant une hépatite B aiguë ou chronique (10^8 à 10^9 virions/ml dans le sang et ses dérivés, le sérum et les plaies). Il est également présent dans les sécrétions génitales, dans le sperme (10^7 virions/ml) et à concentration plus faible dans la salive, le lait, les urines et les larmes. On distingue essentiellement quatre modes de transmission [21, 26] (Tableau 2).

➤ **Transmission sexuelle :**

La transmission sexuelle non protégée (par le sperme ou les sécrétions vaginales) est une source majeure d'infection par le VHB dans tous les pays du monde. Cette transmission est importante chez les homosexuels mais elle est également très fréquente par voie hétérosexuelle, aussi bien dans le sens homme-femme que femme-homme. L'hépatite B est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente (50 fois plus fréquente que l'infection par le VIH). C'est le mode important de transmission dans les zones de faible endémie [21, 26, 27].

➤ **Transmission mère-enfant :**

La transmission survient chez les femmes enceintes, présentant une hépatite aiguë au deuxième et surtout au troisième trimestre de la grossesse et chez les porteuses chroniques du virus. Chez les porteuses de l'AgHBs, sans répllication virale détectable dans le sérum, le risque de transmission est faible (environ 20% en dehors de tout traitement). A l'inverse, il est élevé, (de l'ordre de 80%) chez les porteuses chroniques, présentant les marqueurs de répllication virale.

Dans tous les cas, la transmission est périnatale, soit lors de l'accouchement, par contact avec les sécrétions maternelles infectées dans la filière génitale, soit dans les mois suivant l'accouchement par contact avec les sécrétions maternelles infectées (lait, sueur, larmes). Ce mode de contamination est présent dans le monde entier, mais prédomine dans les régions de forte endémicité [21, 26, 27].

➤ **Transmission parentérale :**

Elle résulte de l'injection ou de contact avec des produits sanguins ou des dérivés sanguins infectés, de l'utilisation de matériel médico-chirurgical souillé (chirurgie, hémodialyse, odontologie, acupuncture et mésothérapie), de toxicomanie intraveineuse, les tatouages et le piercing [21, 26, 27].

➤ **Transmission interindividuelle directe (horizontale) :**

Elle se fait par contact direct interindividuel. Elle semble particulièrement fréquente en Afrique sub-saharienne où le comptage a souvent lieu entre les enfants en bas âge à la maison familiale, dans les crèches ou à l'école. Les vecteurs de la transmission sont alors de très petites quantités de sang ou de salive à la faveur d'excoriations cutanées ou muqueuses [21, 26, 27].

Tableau II: Principaux modes de transmission du virus de l'hépatite B.

Modes de transmission	
Sexuelle (sans protection)	<ul style="list-style-type: none"> – Hétérosexuelle. – Homosexuelle. – l'accouchement.
Périnatale (mère-enfant)	<ul style="list-style-type: none"> – en période néonatale (passage transplacentaire exceptionnel). – Allaitement.
Parentérale	<ul style="list-style-type: none"> – Transfusion : Sang et ses dérivés. – Activité professionnelle. – Greffes d'organes ou de tissus. – Toxicomanie par voie veineuse. – Tatouages ou piercing. – Hémodialyse. – Odontologie.
Horizontale (interindividuelle)	<ul style="list-style-type: none"> – Enfant-enfant (au cours des jeux, de la pratique de sport par contact avec les plaies). – Transmission intrafamiliale. – Personnes à personnes (institutions pour les malades mentaux et handicapés, prisons).

3. Diagnostic positif:

3.1. Manifestations cliniques:

On distingue l'hépatite virale aiguë et l'hépatite virale chronique. Dans les deux cas, l'infection peut être symptomatique ou non.

3.1.1. Hépatite aiguë:

Hépatite virale B aiguë est peu fréquente. Survient après une période d'incubation qui varie généralement de 45 à 120 jours et se présente sous différentes formes [22] :

- **une forme asymptomatique:** 70% des cas environ.
- **une forme symptomatique:** 30% des cas environ. Les sujets sont atteints d'ictère. Ils ont des urines foncées et selles normales ou décolorées. La maladie commence par une altération de l'état général, une légère fièvre, des douleurs, un syndrome pseudo grippal, des troubles digestifs, une anorexie, des nausées, des vomissements, parfois un prurit. La maladie dure quelques semaines, puis la plupart des personnes touchées présentent une amélioration progressive.
- **une forme fulminante:** 1 à 2% des cas symptomatique. Les patients présentent des taux de prothrombine <45%, des signes neurologiques et d'insuffisance hépatique. Cette forme est létale dans 90% des cas [21-23].

3.1.2. Hépatite chronique :

Elle est le plus souvent asymptomatique (70 à 90 % des cas) et n'est souvent découverte que tardivement, au stade de cirrhose voire de carcinome hépatocellulaire. Elle évolue classiquement en 4 phases (Figure 6) :

- **Première phase d'immunotolérance:** multiplication intense du VHB, Ag HBe positif, pas de lésions hépatiques. Contagiosité importante. Transaminases normales
- **Deuxième phase :** formation de lésions nécro-inflammatoires L'activité de la maladie hépatique est en ce moment très forte et peut conduire à des lésions sévères : fibrose extensive, voire cirrhose. Ag HBe positif, transaminases anormales
- **Troisième phase :** phase de séroconversion HBe.

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

- **Quatrième phase :** phase de séroconversion HBs [21, 23].

3.2. Diagnostic biologique:

Le diagnostic définitif de l'infection à VHB repose sur l'utilisation des marqueurs sérologiques associée à l'étude des marqueurs de réplication du VHB et aux stades histologiques hépatiques.

3.2.1. Marqueurs sérologiques: (Figure 5 et 6)

➤ Le système HBs :

L'AgHBs est le marqueur sérologique nécessaire à tout diagnostic d'infection par le VHB. Il apparaît dans le sang pendant la phase d'incubation 1 à 6 semaines avant les signes cliniques ou biochimiques. Il disparaît pendant la phase de convalescence des hépatites aiguës qui guérissent. Sa disparition signe l'évolution favorable et sa persistance pendant plus de 6 mois définit le passage à la chronicité.

La présence de l'anticorps anti-HBs permet d'affirmer la guérison de l'hépatite aiguë B. Il apparaît en général 2 à 8 semaines après la disparition de l'AgHBs et le plus souvent après amendement des signes cliniques. L'anticorps anti-HBs persiste au moins 10 ans. C'est un anticorps neutralisant dont la présence permet d'affirmer l'efficacité d'un vaccin [21, 28].

➤ Le système HBc :

La recherche de l'AgHBc ne se fait pas en routine clinique. En effet, il est présent à la surface des hépatocytes infectés où il est la cible de la réponse immunitaire, responsable de la destruction cellulaire. Il est détectable en immuno-histochimie à des fins expérimentales. Par contre, l'anticorps anti-HBc dirigé contre la capsid du VHB est le marqueur de choix pour témoigner d'un contact avec le VHB. En effet, on le retrouve à la fois dans les infections actives et guéries.

Les IgM anti-HBc apparaissent 1 à 2 semaines après l'apparition de l'AgHBs, signant la primo-infection et peuvent persister plusieurs mois. Puis apparaissent les IgG anti-HBc, que l'infection ait été aiguë et guérie ou qu'elle ait évolué vers la chronicité. Ceux-ci persistent quasiment à vie.

L'anticorps anti-HBc est un meilleur marqueur sérologique d'infection ancienne que l'anticorps anti-HBs, car il n'est pas produit par la vaccination. Il est présent lors de la fenêtre sérologique où il y a absence de l'AgHBs et de l'anticorps anti-HBs [21, 28].

➤ Le système HBe :

L'AgHBe est sécrété sous forme soluble dans le sang. Sa présence signe une réplication active du VHB. Elle est généralement parallèle à la présence d'ADN

viral dans le sang. Cette présence est un élément important en faveur de la contagiosité du patient.

La disparition de l'AgHBe est plus précoce que celle de l'AgHBs. Associée à l'apparition d'anticorps anti-HBe, elle définit la séroconversion dans le système HBe. Cette séroconversion n'est pas un signe formel de guérison, mais un élément pronostique favorable, généralement associé à l'arrêt de la réplication virale. Dans 1 à 2% des cas de séroconversion dans le système HBe, l'ADN viral reste détectable dans le sérum, définissant le groupe des hépatites B chroniques à AgHBe négatif [21, 28].

3.2.2. Marqueurs de réplication virale :

La recherche de l'ADN viral dans le sang est la méthode de référence pour détecter la présence de virion. Il existe :

- **Des techniques basées sur le principe d'hybridation de l'ADN** avec amplification du signal (bDNA). Les résultats sont exprimés de façon quantitative. La limite est le manque de standardisation des kits de dosage et de l'unité de mesure de l'ADN du VHB. Les tests ont des sensibilités et des gammes de linéarité différentes.
- **Des techniques basées sur le principe de la PCR** (*Polymerase Chain Reaction*) classique ou en temps réel. La sensibilité est meilleure avec des seuils de détection à 200 copies par ml, voire à 64 copies par ml pour les techniques de PCR en temps réel [21, 28].

Il y a actuellement très peu de données pour trouver une signification clinique aux différents niveaux des charges virales. Cependant, de nombreuses études anciennes laissent penser que le niveau de 105 copies/ml seuil de sensibilité des techniques n'utilisant pas la PCR, il représente le seuil au-dessous duquel l'hépatite serait non progressive et inactive [21, 28].

3.2.3. Histologie :

La Ponction Biopsie Hépatique (PBH), permet de confirmer le diagnostic d'hépatite chronique B et de détecter les autres causes de maladie hépatique, de juger de la sévérité de l'activité nécro-inflammatoire, ainsi que de la fibrose.

L'infection par le VHB peut être associée à une maladie du foie active ou inactive. Une maladie active secondaire à l'infection par le VHB, se définit par un taux de transaminases

élevé et/ou une inflammation à l'histologie hépatique, qui ne peut être expliquée par une autre cause que l'infection par le VHB. Une maladie inactive du foie est définie par un taux de transaminases normal et ou l'absence ou une minime inflammation à l'histologie [24].

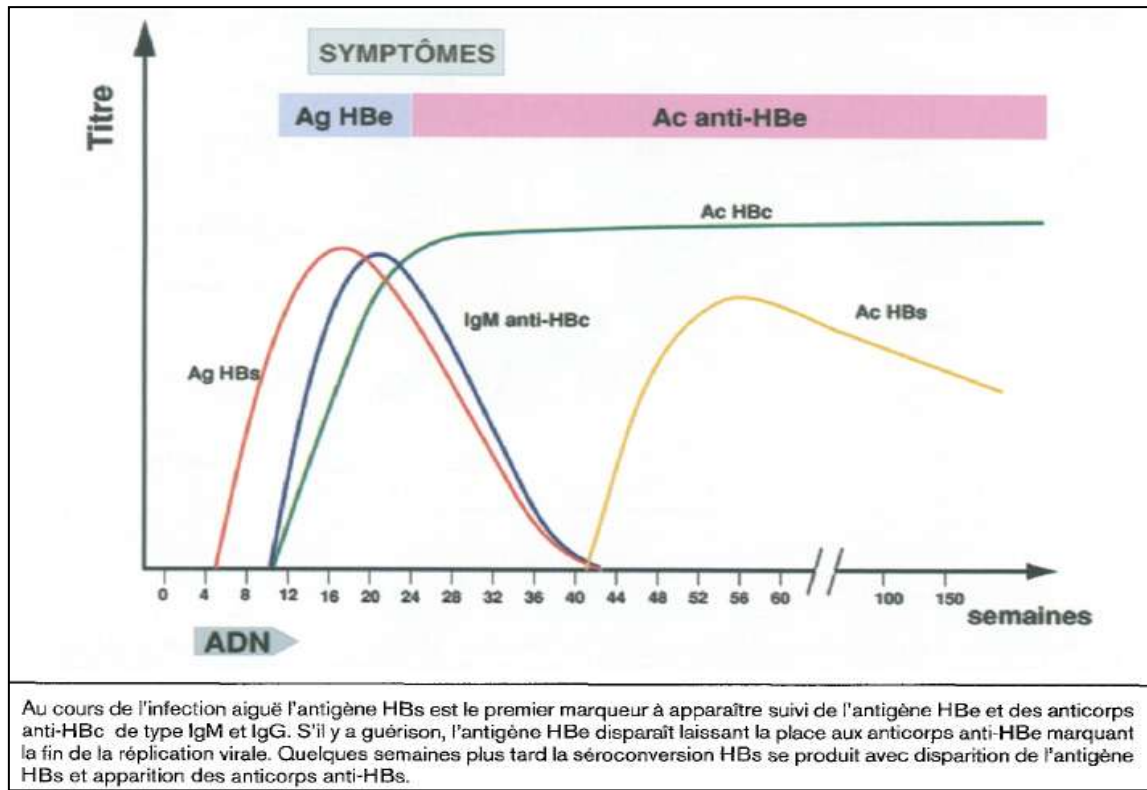


Figure 4: : Evolution des marqueurs au cours de l'hépatite B aiguë sans passage à la chronicité [28].

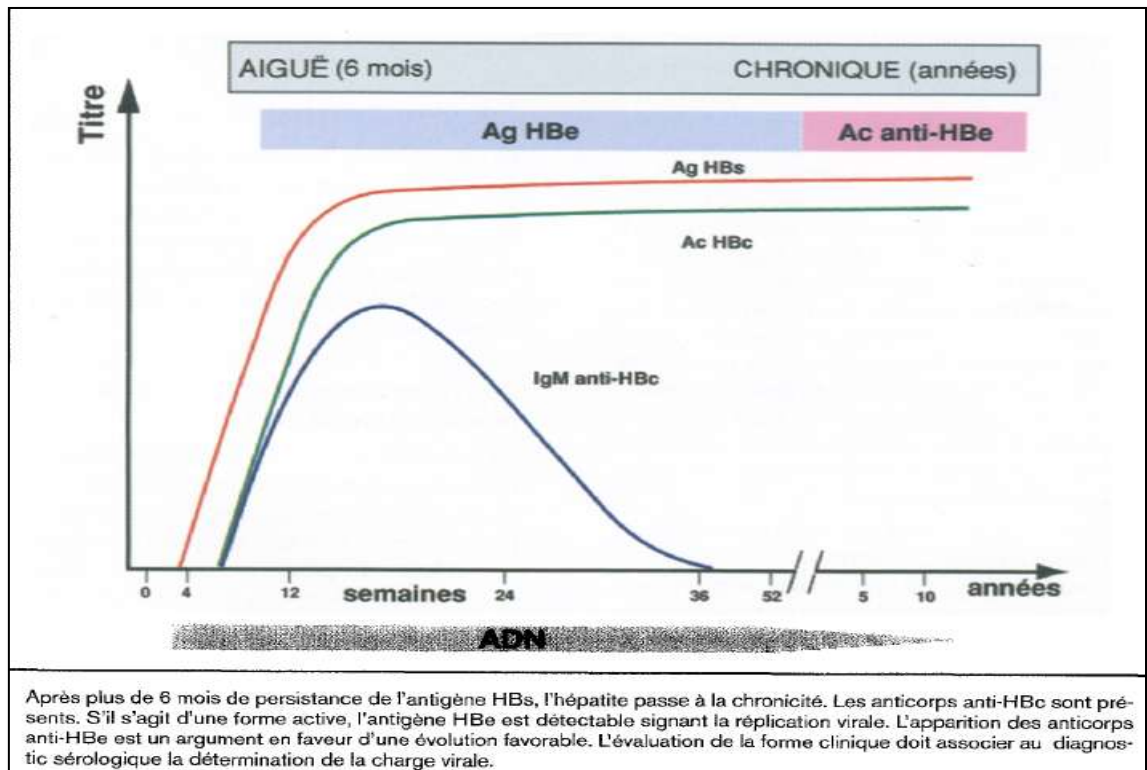


Figure 5: Evolution des marqueurs au cours de l'hépatite B chronique [28].

4. Traitement d'hépatite B :

4.1. Traitement curatif :

Les objectifs d'un traitement curatif de l'hépatite B sont l'inhibition de la réplication virale, la prévention de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire, ainsi que la stabilisation de la fibrose et l'amélioration de la qualité de vie [20].

L'évaluation de bénéfice histologique ne peut cependant être estimée que par biopsie hépatique. Des critères biologiques, sérologiques et virologiques permettent de juger l'efficacité d'un traitement antiviral et d'assurer son suivi. Une réponse complète à un traitement antiviral associe une indétectabilité de l'ADN du VHB, une séroconversion anti-HBe et une normalisation de l'activité des transaminases [20, 29].

Le traitement antiviral n'est pas indiqué dans la forme aiguë. Les options thérapeutiques actuellement disponibles pour la forme chronique sont: l'interféron standard, l'interféron pégylés (PEG-INF), la lamiduvine, l'adéfovir, la telbivudine, l'entécavir, et le ténofovir [20, 29].

4.2. Traitement préventif :

➤ Mesures préventives :

La mise en œuvre de stratégies de sécurité transfusionnelle, y compris le dépistage (avec une assurance de la qualité) de tous les dons de sang et des composants sanguins utilisés pour les transfusions peut permettre de prévenir la transmission du virus de l'hépatite B. La mise en œuvre de pratiques d'injection sûres en éliminant les injections inutiles ou à risque, peut protéger efficacement contre la transmission du VHB. En outre, des pratiques sexuelles à moindre risque, consistant notamment à limiter le nombre des partenaires et à utiliser des mesures de protection mécaniques (préservatifs), protègent aussi de la transmission [3].

➤ Vaccination :

Les vaccins contre l'hépatite B composés de L'AgHBs obtenus par recombinaison génétique, sont administrés en trois fois sur une période de 6 mois. Un titre d'anticorps anti-HBs ≥ 10 UI/l après vaccination est considéré comme protecteur et, a contrario, un titre post-vaccinal d'Ac anti-HBs < 10 UI/l définit l'absence de réponse [30, 31].

Ils induisent une réponse anticorps efficace chez plus de 95% des nourrissons, des enfants et des jeunes adultes. La protection acquise dure au moins 20 ans et s'exerce probablement tout au long de la vie [3, 30, 31].

Le vaccin contre l'hépatite B est efficace au niveau individuel et au niveau collectif. Il permet de réduire la prévalence des personnes porteuses du VHB, et de ce fait, le nombre de personnes potentiellement contaminantes, et de réduire l'incidence des hépatites B et de leurs complications à court terme (hépatites fulminantes), et à plus long terme (cirrhose et CHC) [30].

II. L'HEPATITE VIRALE C

1. Introduction:

L'hépatite C est une maladie du foie, causée par la présence du virus de l'hépatite C dans le sang d'une personne infectée. Découverte dans les années 70, cette maladie était connue sous le nom d'hépatite non-A-non-B, et depuis 1989, le virus est connu sous le nom de VHC.

Le VHC a été le premier virus identifié par des techniques de biologie moléculaire.

Dans le cas où elle n'est pas traitée, l'infection au VHC devient chronique dans 50 à 85 % des cas. 10 à 20 % des personnes infectées, développent une cirrhose du foie (cicatrisation) dans les 10 à 20 ans suivant le début de l'infection et 5 à 10 % des personnes souffrant de cirrhose du foie, développent un cancer du foie (CHC) [32].

2. Caractéristiques épidémiologiques:

2.1. Virus de l'hépatite C :

2.1.1. Taxonomie :

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

- les Flavivirus, responsables d'arboviroses.
- les Pestivirus, qui ont des pathologies uniquement chez l'animal.
- le VHC qui est le seul membre connu du genre des hepacivirus [33].

2.1.2. Structure :

Le VHC est un petit virus de 55 à 65 nanomètres de diamètre, très difficilement visualisé en microscopie électronique. Enveloppé dont la capsid est icosaédrique. Cette capsid est entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire sur laquelle sont insérées 2 protéines distinctes d'information virale, E1 et E2 organisées en complexes dimériques [17].

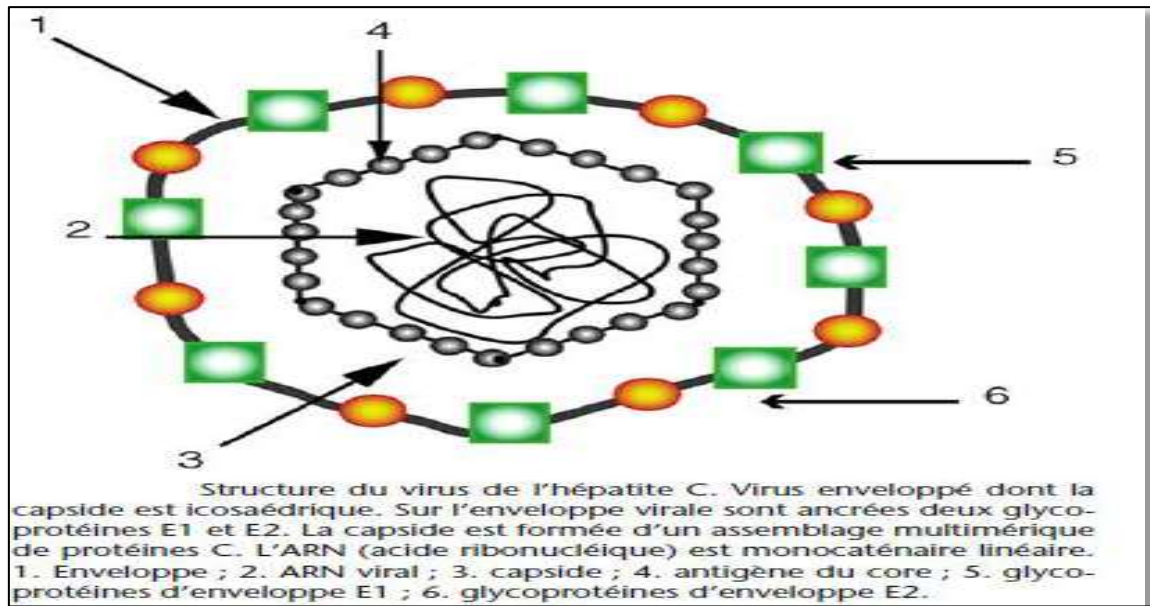


Figure 6: Structure du virus de l'hépatite C [34].

➤ **Génome :**

Virus à ARN monocaténaire, simple brin, linéaire, polarité positif, 9,5 kb, de 9600 nucléotide.

Il contient deux régions non codantes (*NC*) situées aux extrémités 5' et 3' du génome, et une large phase ouverte de lecture codant pour un pré protéine de 3010 à 3030 acides aminés en fonction des génotypes.

Le génome du VHC possède une seule phase de lecture ouverte ORF de 9030 à 9099 nucléotides qui codent pour une poly protéine (région codante). Cette dernière est clivée pendant et après sa traduction par des protéases structurales de capside C d'enveloppe E1 et E2 et une protéine appelée P7, et les protéines fonctionnelles non structurale (NS2, NS3, NS4 et NS5) [17] (Figure 7).

➤ **Protéines :**

Il existe deux types de protéines :

- Structurales : core, E1, E2
- Non structurales : NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B [35] (Figure8).

➤ **Génotype :**

L'extrême variabilité génétique du génome virale est la seconde caractéristique essentielle du VHC. Elle est la conséquence de l'absence de système de correction des erreurs de réplifications de l'ARN polymérase virale [2].

Il existe 6 génotypes de VHC :

- Génotypes 1(1a, 1b), 2 ,3(3a) (>90%) : Monde
- Génotype 4 : Afrique, moyen orient
- Génotypes 5 – 6: Afrique sud, Asie sud-est.
- Génotype 1: Algérie [17].

Chez un même individu, on trouve souvent simultanément une myriade de variant d'un même sous-type définissant une quasi-espèce.

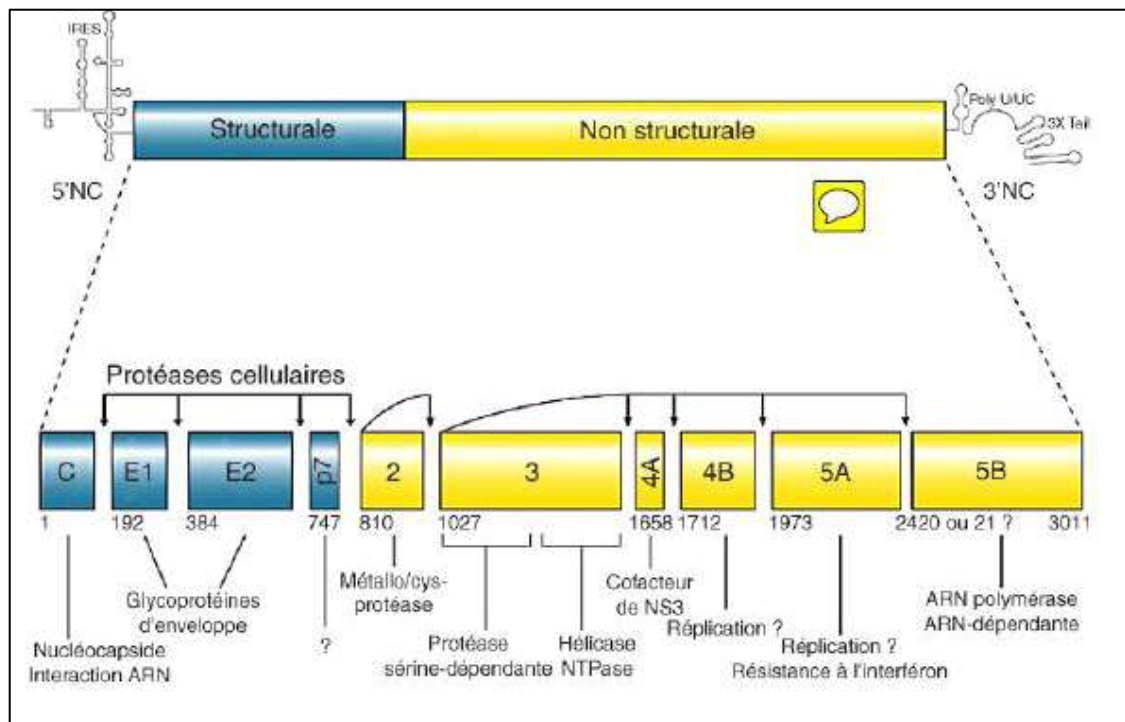


Figure 7: Structure du génome du virus de l'hépatite C [34].

➤ **Infection :**

Mécanismes d'entrée de virus dans les cellules: complexes, imparfaitement connus.

Principaux récepteurs cellulaires impliqués :

- CD81 (Tetraspanin).
- Liaison récepteur scavenger humain B.
- molécules de jonction (Claudine, occludine).

Rôle signalé des lipoprotéines (LDL, VLDL...) [35] (Figure 9).

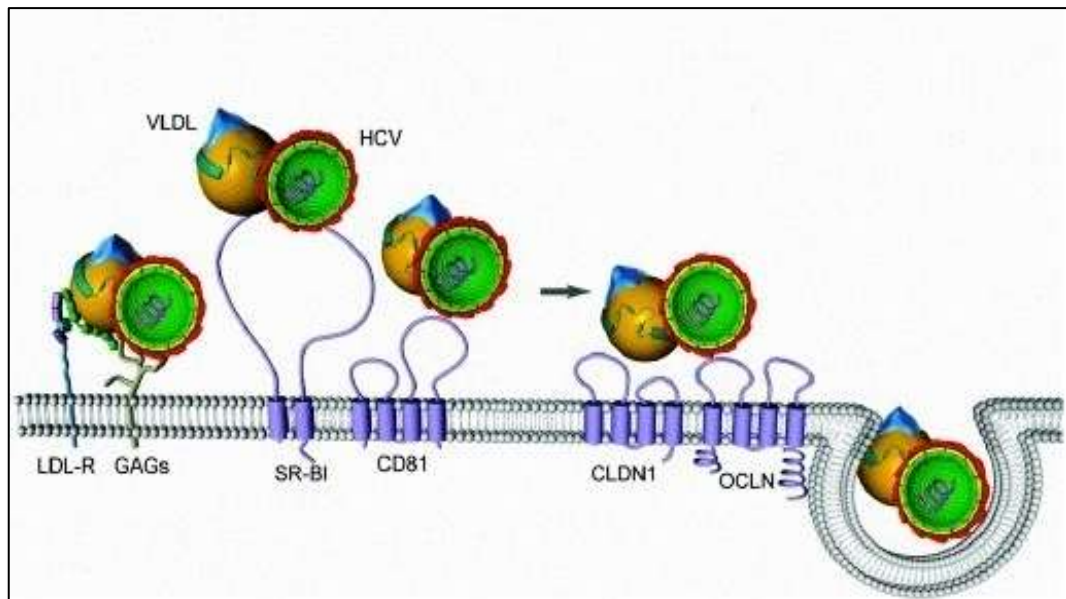


Figure 8: Mécanismes d'entrée de virus dans les cellules [36].

2.2. Modes de transmission :

La transmission du virus de l'hépatite C est parentérale. Dans les pays développés, 90 % des personnes porteuses d'infection chronique par ce virus ont été infectées par transfusion de sang ou ces dérivés ou par usage de drogues, par injection ou par inhalation [37].

➤ Les produits sanguins :

Le risque d'être contaminé par le VHC après avoir reçu des produits sanguins varie en fonction de plusieurs paramètres :

- Le nombre d'unités de sang transfusées ;
- Le type de produits transfusés ;
- Le statut des donneurs (volontaires, réguliers, occasionnels).

Différents produits sanguins ont été à l'origine d'une transmission du VHC, outre les culots globulaires, les concentrés cellulaires de globules blancs et de plaquettes sont susceptibles de transmettre l'infection ainsi que les produits dérivés du sang, tels que le plasma frais congelé ou les fractions coagulantes (par exemple facteurs anti-hémophiliques) [38].

➤ La toxicomanie :

La toxicomanie intraveineuse est actuellement la principale voie de transmission du VHC. Ce mode de transmission s'est beaucoup développé depuis la fin des années 60, avec une pratique conviviale de partage de seringues, expliquant le fort taux de contamination. 60 % à 90 % des personnes ayant eu une période de toxicomanie intraveineuse supérieure à 1 an ont été infectées par le VHC.

Le partage de la paille pour « sniffer », associé à l'existence de lésions fréquentes de la muqueuse nasale peut expliquer la transmission de VHC par voie nasale. La toxicomanie est responsable des deux tiers de nouveaux cas de contamination par le VHC [38].

➤ Les autres modes de transmission :

– La transmission sexuelle :

Le risque de transmission du VHC par voie sexuelle apparaît comme très faible (<5%) en dehors de facteurs de risque identifiés : rapports traumatiques ou pendant la période menstruelle, lésions génitales le plus souvent associées à des maladies sexuellement transmissibles.

L'infection par le VHC chez le couple hétérosexuel ou homosexuel stable est très basse mais elle est plus élevée chez les personnes ayant des partenaires multiples [38].

– **Piercings et tatouages :**

Certaines pratiques pourraient être à l'origine de contamination lorsqu'ils utilisent du matériel non jetable dont la stérilisation a été insuffisante voire inexistante : Tatouages, percée d'oreille, acupuncture, scarifications rituelles, vaccination de masse

Les articles de soins personnels, tels que le rasoir, brosse à dent, ciseaux à ongles et d'autres instruments de manucure ou pédicure peuvent être facilement contaminés par du sang. Le partage de ces objets peut conduire potentiellement à une exposition au VHC [38].

– **La transmission mère – enfant :**

Le risque de transmission materno - infantile a été démontré mais il est également très faible (inférieur à 3 %) en dehors du cas particulier de la coïnfection par le VIH ou par le VHB. Ce risque semble lié à la charge virale chez la mère. La transmission est possible in utero mais semble essentiellement se faire au cours de l'accouchement quel qu'en soit le mode, voie basse ou césarienne.

Le VHC a été trouvé dans le colostrum et le lait maternel, mais aucune contamination n'a pu être directement rattachée à l'allaitement [38].

– **Le cas particulier des malades Co-infectés par le VHC et par le VIH :**

La découverte du VHC impose également un dépistage du VIH et du virus de l'hépatite B, car ces deux virus peuvent également être transmis par voie parentérale. Les malades, atteints du VIH qui ont également contracté une hépatite C, se caractérisent par l'importance de la quantité de virus C circulant (en moyenne 10 fois plus importante que chez les malades qui n'ont pas d'infection VIH). Dans ce cas, la contamination sexuelle ou mère - enfant devient importante (15 à 20 %) [38].

– **La transmission nosocomiale :**

La transmission nosocomiale, c'est à dire liée à des actes médicaux ou chirurgicaux, représente un autre mode de transmission dont le rôle est difficile à évaluer. Ce mode de transmission a pu être fréquent dans les années 50 à 70, quand certains matériaux d'injection ou de chirurgie étaient non jetables et seulement stérilisés par chauffage. Ce mode de transmission a été retenu comme facteur de risque de transmission du VHC sur la période 1995-2001[39].

➤ **La transmission intrafamiliale :**

La transmission intrafamiliale entre sujets habitant sous le même toit est très rare et est le plus souvent liée au partage d'objets courants, en particulier les objets de toilettes [38].

➤ **La contamination professionnelle :**

La contamination professionnelle, liée à une blessure accidentelle avec du matériel souillé est un mode de transmission mineur du VHC. Ce risque est estimé entre 3 et 5 % jusqu'à 10 % en cas de charge virale forte du sujet contaminant [38].

3. Diagnostic positif:

3.1. Manifestations cliniques :

3.1.1. L'hépatite aiguë :

La contamination est suivie par l'apparition d'une hépatite aiguë après un délai d'incubation moyenne de 2 mois.

Dans 80 % des cas les patients ne guérissent pas spontanément et l'hépatite devient chronique.

Neuf fois sur dix, il n'y a pas de signes cliniques (asymptomatiques), une fois sur dix, on a :

- Syndrome grippal : fièvre, céphalées, douleurs musculaires, abdominales et articulaires, fatigue.
- Des signes digestifs : perte d'appétit (anorexie) nausées, diarrhées, douleurs dans la région du foie.
- Parfois éruption cutanée de type urticaire : ces signes peuvent être suivis par l'apparition d'un ictère. Ils mettent plusieurs semaines à disparaître.

Environ 20 à 40 % des patients guérissent spontanément. Lorsque la quantité de virus devient suffisante, l'infection virale conduit à une destruction des cellules hépatiques et provoque une augmentation très importante des transaminases dans le sang qui peut atteindre 50 ou 100 fois plus que la limite supérieure des valeurs normales [38].

3.1.2. L'hépatite chronique :

Par définition, on parle d'hépatite chronique lorsqu'une hépatite aiguë n'a pas guéri après 6 mois d'évolution. Les cellules de défense de l'organisme se révèlent incapables d'éliminer toutes les cellules infectées et le virus persiste au long cours dans le foie.

Comme dans l'hépatite aiguë, les cellules détruites régénèrent. Toutefois, chez certaines personnes, se développe progressivement une fibrose, qui est un tissu cicatriciel irréversible. La fibrose délimitera progressivement des nodules : on parle alors de cirrhose. Lorsque la cirrhose est constituée, il n'y a pas obligatoirement de troubles, il peut même n'y avoir aucun signe. Toutefois, lorsque la fibrose progresse, elle finit par étouffer les cellules hépatiques normales, et entraîner des manifestations qui peuvent être graves. La cirrhose peut survenir au terme de 20 années d'évolution dans environ 30 % des cas. Par la suite cette cirrhose peut se compliquer en provoquant un cancer du foie survenant chaque année pour 4 à 5 % des cas de cirrhose [38].

3.2. Diagnostic biologique :

3.2.1. Bilan d'orientation :

✓ Explorations fonctionnelles hépatiques :

- **Les transaminases** : L'augmentation marquée des transaminases ALAT et ASAT, généralement supérieure à dix fois le taux normal, elle survient dès la période pré ictérique, où elle est souvent maximale; les transaminases tendent à décroître progressivement; chez certains malades, où cependant la maladie va évoluer favorablement, une légère élévation des transaminases persiste pendant plusieurs mois. L'hypertransaminasémie initiale n'a aucune valeur pronostique [33].
- **La bilirubinémie** varie en fonction de l'ictère, mais ne dépasse que rarement 200 mol/L et porte essentiellement sur la fraction conjuguée. Elle reste élevée dans les formes cholestatiques.
- **Les phosphatases alcalines** sont normales ou modérément élevées (moins de deux fois la valeur supérieure de la normale), sauf dans les formes cholestatiques où l'on peut observer une forte hyperphosphatémie [33].
- **Le temps de Quick et les éléments du complexe prothrombique** : sont discrètement perturbés dans les formes communes ; dans les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave, des taux inférieurs à 10 % sont habituels.
- **L'albumine** : est normale ou légèrement abaissée [33].
- **Les gammaglobulines** : ou les IgG et IgM sont normales ou peu augmentées [33].

✓ Examens hématologiques :

- Une leucopénie avec neutropénie est parfois observée.
- Assez fréquemment le fer sérique est élevé : cette hypersidérémie est attribuée à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent [33].

✓ Échographie doppler hépatique:

- Il est systématique.
- Elle est normale ; retrouvant un parenchyme hépatique homogène souvent, on note un épaissement indolore de la paroi vésiculaire, sans valeur pathologique.
 - L'échographie doppler élimine les diagnostics différentiels :
 - tumeur ou abcès intra hépatique.
 - obstacle biliaire extra hépatique.
 - syndrome de Budd-Chiari [33].

✓ Autre examens d'orientation :

- biologique : bilan rénale.
- Radiologique : téléthorax, fibroscopie digestif.

3.2.2. Bilan de dépistage et de confirmation :**✓ Les tests sérologiques :**

Les tests de dépistage pour l'hépatite C commencent par des tests sérologiques «ELISA» qui permettent de détecter les anticorps anti-VHC. Ces derniers apparaissent vers la sixième semaine après la contamination.

Globalement, le dosage des anticorps anti-VHC possède une forte valeur prédictive positive pour caractériser l'exposition au virus de l'hépatite C, mais il peut laisser passer des patients qui n'ont pas encore développé d'anticorps (séroconversion), ou ont un niveau d'anticorps insuffisant pour pouvoir être détecté [33].

Rarement, il existe des personnes infectées par le VHC qui ne développeront jamais d'anticorps contre le virus et donc, n'auront jamais de test positif au dosage des anticorps anti-VHC.

En raison de cette possibilité, la recherche d'ARN viral qui devrait être proposée lorsque la recherche d'anticorps est négative, mais qu'il existe une suspicion élevée d'hépatite C (en

raison par exemple de l'élévation des ALAT chez quelqu'un qui présente des facteurs de risque pour l'hépatite C).

Le taux d'anticorps ne semble pas être corrélé avec les chances de guérison. Cet échec de l'immunité humorale naturelle peut être expliqué, au moins partiellement, par un taux de mutation important concernant les antigènes du virus. L'immunité cellulaire a un rôle au moins aussi important, dans la lutte de l'organisme contre le VHC.

En pratique, lors d'un tableau d'hépatite aiguë, une première sérologie doit être faite rapidement, complétée par un second dosage quelques semaines plus tard : l'augmentation importante du taux d'anticorps anti VHC entre les deux dosages (séroconversion) permet de signer la contamination récente. Il est fait de même en cas de contamination possible, par exemple après une piqûre accidentelle par une aiguille potentiellement souillée.

Il y a un autre test sérologique c'est l'immunoblot ou RIBA pour le contrôle en cas de résultats positifs ou douteux de l'ELISA et lors de l'infection chronique [33].

✓ **Les tests de biologie moléculaire :**

➤ **La PCR permet la validation des tests sérologiques :**

La présence d'anti-anticorps anti-VHC pour les sujets ayant deux tests de dépistage positifs (ou des tests discordants), révèle une exposition au virus, mais ne permet pas de déterminer s'il s'agit d'une infection en cours ou d'une infection ancienne qui a pu guérir spontanément. Toutes les personnes ayant des anti-anticorps anti-VHC positifs doivent faire l'objet de tests supplémentaires pour rechercher la présence du virus de l'hépatite C lui-même, afin de déterminer si l'infection est en cours d'évolution. La présence du virus, est recherchée par l'utilisation de méthodes de test des molécules d'acides nucléiques, tels que la PCR, ou d'autres techniques d'amplification. Si cette recherche est positive, le sujet est infecté par le virus. Si cette recherche est négative, il a éliminé le virus (guérison spontanée) et n'est plus infecté. Ce dernier cas, représente un peu moins d'un tiers des cas. La majorité des sujets reste infecté de manière chronique par le virus (absence de guérison après 6 mois) [33].

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

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

Cette dernière est un facteur important, pour déterminer la probabilité de réponse au traitement par l'interféron, mais ne permet pas d'évaluer la gravité de la maladie, ni son risque d'aggravation.

Le suivi de la charge virale VHC permet de contrôler l'efficacité du traitement conjointement avec le dosage des ALAT. L'objectif est la guérison avec une charge virale VHC indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement [33].

➤ **Les tests permettant le typage du génome :**

Chez les personnes pour lesquelles l'infection par le VHC est confirmée, la détermination du génotype est généralement recommandée. La connaissance de ce dernier sert à déterminer la durée requise du traitement et d'évaluer les chances de réponse au traitement par l'interféron. Le génotypage du virus est le plus souvent réalisé par séquençage (ou hybridation) d'une région du génome viral [33].

4. Traitement d'hépatite C :

4.2. Traitement curatif :

L'objectif du traitement est l'obtention d'une éradication virale. Celle-ci est affirmée par la persistance d'un ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

Les molécules antivirales actuellement disponibles ciblent différents domaines du virus indispensables à la réplication virale.

Les molécules disponibles sont : les interférons pégylés, ribavirine, inhibiteurs de la protéase NS3A (siméprévir , paritaprévir), inhibiteurs de la polymérase NS5B(sofosbuvir, dasabuvir), inhibiteurs du complexe NS5A(daclatasvir, lédirpasavir, ambutasvir).

Le principe du traitement de l'hépatite C repose sur une combinaison d'au moins deux molécules, pour une durée de 12 à 24 semaines, avec ou sans ribavirine selon les schémas thérapeutiques et les profils des patients [4, 40].

4.3. Traitement préventif

Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C. Par conséquent, la prévention de l'infection par le VHC passe par la réduction du risque d'exposition au virus dans les établissements de soins, les populations à haut risque tels que les consommateurs de drogues injectables, et lors des rapports sexuels.

La liste qui suit est un exemple non exhaustif des interventions de prévention primaire recommandées par l'OMS:

- hygiène des mains;
- manipulation et élimination sans risque des objets tranchants ou piquants et des déchets;
- offrir aux personnes s’injectant des drogues des services complets de réduction des effets nocifs, notamment du matériel d’injection stérile.
- dépistage des dons de sang pour l’hépatite C et B également ainsi que le VIH et la syphilis.
- formation du personnel.

Si des personnes sont infectées par le virus de l’hépatite C, l’OMS recommande de:

- les informer des possibilités de soins et de traitement et de les conseiller.
- les vacciner contre les hépatites A et B pour éviter une co-infection.
- leur assurer une prise en charge médicale rapide et adaptée, comprenant un traitement antiviral si nécessaire.
- les surveiller régulièrement pour diagnostiquer rapidement une maladie chronique du foie [4].

CHAPITRE III : DIABETE

I. QU'EST-CE-QUE LE DIABETE?

Le diabète sucré est une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie chronique (taux de sucre dans le sang trop élevé) liée à une déficience, soit de la sécrétion de l'insuline, soit de l'action de l'insuline, soit des deux [41].

Au cours de son évolution, le diabète peut engendrer de graves complications touchant le cœur, les vaisseaux, les yeux, les reins et les nerfs [42].

II. DIABETE EN CHIFFRES:

Les dernières estimations de la Fédération Internationale du Diabète (FID) indiquent que 8,3% d'adultes (382 millions de personnes) sont atteints de diabète et le nombre de personnes atteintes de cette maladie est supposé dépasser les 592 millions dans moins de 25ans. Pourtant, avec 175 millions de cas non diagnostiqués à l'heure actuelle, nombreuses sont les personnes atteintes de diabète qui s'exposent à des complications sans le savoir (tableau 3) [5].

Tableau III: Estimations régionales du diabète (20-79 ans), 2013 et 2035 [5].

RÉGION DE LA FID	2013			2035			Augmentation du nombre de personnes atteintes de diabète %
	Population MILLIONS	Nombre de personnes atteintes de diabète MILLIONS	Prévalence comparative du diabète %	Population MILLIONS	Nombre de personnes atteintes de diabète MILLIONS	Prévalence comparative du diabète %	
AFR	407,9	19,8	5,7	775,5	41,5	6,0	109,6
EUR	658,7	56,3	6,8	668,7	68,9	7,1	22,4
MENA	374,5	34,6	10,9	583,7	67,9	11,3	96,2
NAC	334,9	36,8	9,6	404,5	50,4	9,9	37,3
SACA	300,5	24,1	8,2	394,2	38,5	8,2	59,8
SEA	883,2	72,1	8,7	1.216,9	123,0	9,4	70,6
WP	1.613,2	138,2	8,1	1.818,2	201,8	8,4	46,0
Monde	4.572,9	381,8	8,3	5.861,8	591,9	8,8	55,0

De surcroît, avec 80 % du nombre total de personnes atteintes dans les pays à faible et moyen revenu, où l'épidémie s'amplifie à une vitesse alarmante, les derniers chiffres de l'Atlas du Diabète de la FID donnent une indication inquiétante de l'impact futur du diabète en tant que menace majeure pour le développement mondial. (Figure 10) [5].

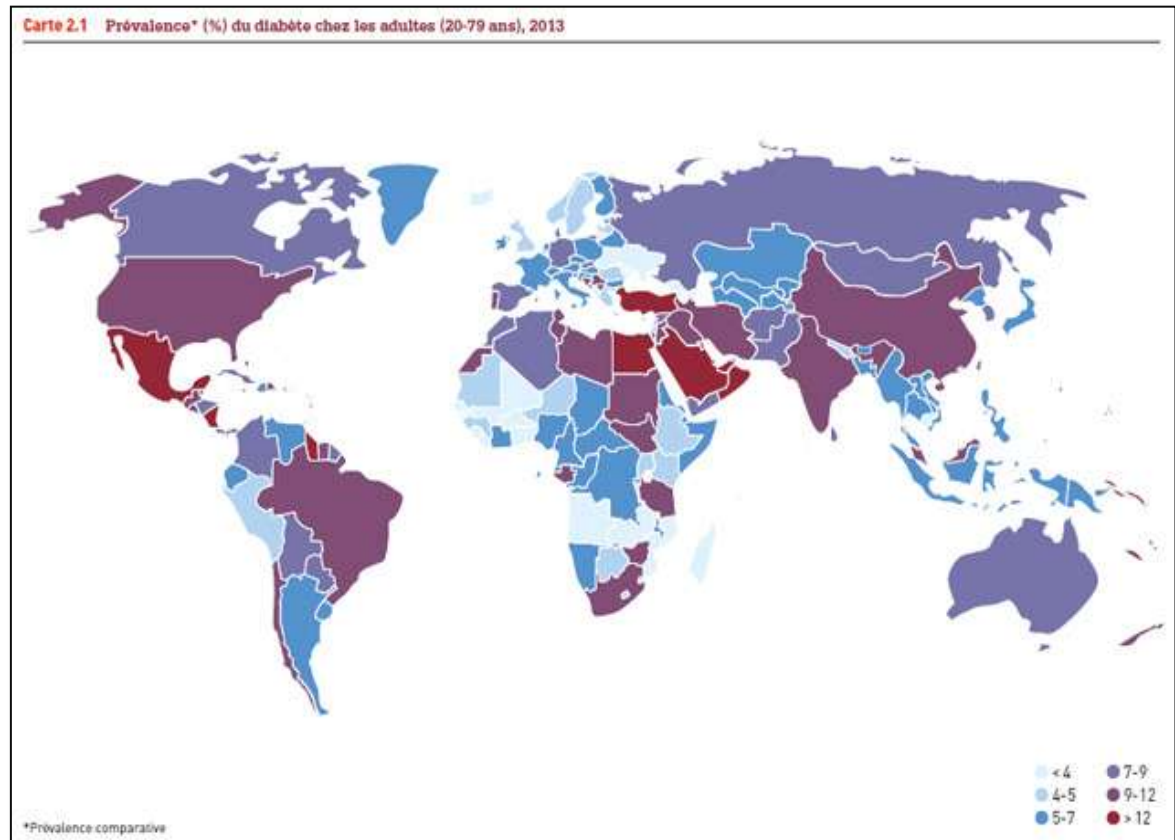


Figure 9:Prévalence (%) du diabète chez les adultes (20-79 ans), 2013 [5].

III. CLASSIFICATION DU DIABÈTE :

Il est classique de distinguer deux grandes variétés de diabète : le diabète de type 1 et le diabète de type 2. A ces deux grandes variétés il faut ajouter d'autres types de diabète qui répondent à des situations spécifiques (diabète gestationnel et des diabètes relevant de causes diverses) [43].

1. Diabète de type 1 :

Le diabète de type 1, maladie auto-immune spécifique des cellules β -pancréatiques caractérisée par une carence absolue ou quasi absolue de l'insulinosécrétion, il peut être décrit grâce à plusieurs qualificatifs.

– Diabète juvénile :

Il survient en général chez des sujets jeunes (enfants, adolescents) avec un pic de fréquence dans la période péri pubertaire. Il survient également chez des adultes jeunes et il n'est pas rare de voir un DT1 apparaître chez un sujet autour de la trentaine.

– Diabète à révélation brutale :

Il ya quatre signes cardinaux du DT1 : polyurie, polydipsie, amaigrissement et polyphagie. Ces signes s'installent en général en quelques semaines ou parfois quelques jours chez des sujets qui jusque-là étaient en bonne santé apparente.

– Diabète cétosique

– Insulinopénie quasi-totale du DT1 :

Elle est la conséquence d'une destruction des cellules β des ilots de Langerhans par un mécanisme dépendant des lymphocytes T. L'insulino- thérapie doit être démarrés. Chez certains sujets, il est possible d'observer des rémissions de courte durée connues sous le terme de « lune de miel » [43].

2. Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 dans sa forme commune est une maladie multifactorielle, interface entre la résistance des tissus à l'action de l'insuline, conséquence délétère de civilisation dite moderne, et de l'incapacité, génétiquement transmise ou acquise aux premiers âges de la vie des cellules β des ilots de Langerhans. Il peut être décrit grâce à plusieurs qualificatifs.

– Diabète de la maturité :

C'est l'ancien qualificatif du DT2, car il était habituellement observé chez des sujets de plus de 40 ans, volontiers obèses donc insulino-résistant, ayant des antécédents familiaux

de diabète. Ces éléments soulignent le caractère à la fois génétique et environnemental de cette affection qui survient chez des sujets prédisposés, l'élément environnemental étant la prise de poids. L'âge, le poids, l'augmentation de l'espérance de vie sont les trois facteurs qui participent à l'augmentation de la prévalence du diabète sucré dans tous les pays. Actuellement l'accroissement du pourcentage des obèses dans la population jeune a abouti à l'observation de cas de DT2 chez les adolescents. Le terme de diabète de la maturité n'est donc pas adapté. C'est pour cette raison que l'on utilise actuellement le terme de diabète de type 2.

- **Diabète insidieux :**

Les désordres glycémiques du DT2 restent pendant longtemps modérés.

- **Diabète non cétosique.**

- **Diabète non insulino-dépendant :**

Ce qualificatif utilisé pendant de nombreuses années, est aujourd'hui inadapté. Un pourcentage relativement élevé de DT2 est actuellement traité par l'insuline. La nécessité de mise en place d'un traitement insulinaire après plusieurs années d'évolution est liée à l'épuisement progressif de l'insulinosécrétion. La conséquence est un échappement progressif du contrôle glycémique aux traitements par les antidiabétiques oraux nécessitant un traitement insulinaire [43].

CHAPITRE IV : DIABETE & HEPATITES VIRALES

I. INTRODUCTION :

Le diabète et l'infection par le virus de l'hépatite (VHC et VHB) constituent à l'heure actuelle des problèmes de santé publique mondiale. L'infection par l'hépatite B est rarement recherchée chez les diabétiques, vu que la majorité des chercheurs se dirigent vers la recherche de l'hépatite C.

Plusieurs études mené dans différent région du monde dans le cadre de la recherche de l'hépatite B et C et présentent une prévalence qui varie entre 1,63% et 20% pour l'hépatite B [44 -51] et 0% à 27.38% pour l'hépatite C [47-61].

II. RISQUE INFECTIEUX CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE :

Par des mécanismes multiples dont le rôle respectif reste à élucider, le diabète sucré constitue indiscutablement un facteur favorisant les infections sévères, les bactériémies et le décès par maladie infectieuse. Les notions anciennes de déficit énergétique des fonctions microbicides des cellules de l'immunité naturelle restent pertinentes. Cependant, on peut aussi postuler que les mécanismes moléculaires responsables des complications chroniques du diabète et impliquant l'axe AGE/RAGE/NF- κ B interviennent aussi pour amplifier les phénomènes septiques et accroître la morbidité et la mortalité infectieuses chez le patient diabétique [62].

➤ Déficit fonctionnel des polynucléaires neutrophiles et des macrophages :

On explique classiquement, la susceptibilité du patient diabétique à développer des infections sévères par un déficit des fonctions antimicrobiennes, des polynucléaires neutrophiles et des macrophages.

Tant la phagocytose que la microbicide oxydative requièrent une quantité importante d'énergie, dérivée essentiellement de la glycolyse anaérobie. Une étude historique démontre, en effet, dans le polynucléaire neutrophile du patient diabétique une diminution de 50% de la consommation de glucose et de la glycolyse. Une controverse s'engage généralement sur le rôle respectif de l'insulinopénie absolue ou relative et de l'hyperglycémie dans la genèse de ces anomalies. Récemment, Perner et al [62] Ont incubé des neutrophiles de sujets non diabétiques, pendant une heure en présence de glucose en concentration croissante et démontré que la génération de superoxyde en réponse à la N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine était réduite de moitié pour une glycémie de

25mM . Cet effet du glucose s'explique vraisemblablement par l'inhibition de la G6PD, dont l'activité est indispensable à la production de NADPH et donc, d'espèces réactives de l'oxygène dans le leucocyte. Des glycémies très élevées peuvent ainsi interférer directement avec la fonction microbicide des polynucléaires. Il faut toutefois noter qu'il s'agit là de concentrations très importantes de glucose telles qu'on en rencontre seulement chez des patients en condition critique. Une consommation du NADPH dans le cycle des polyols pourrait aussi intervenir, comme le suggèrent des données in vitro et des données cliniques infectieuses.

Paradoxalement, la littérature récente comprend aussi plusieurs études illustrant une activité accrue des neutrophiles chez le patient diabétique. Ainsi, Shurtz-Swirski et al. [62] ont incubé des neutrophiles de patients atteints de diabète de type 2 en présence de PMA et observé une production accrue et plus rapide d'ion superoxyde chez les sujets diabétiques par rapport aux contrôles.

A l'inverse, les mêmes cellules incubées en présence de zymosan, habituellement utilisé pour tester la compétence de la phagocytose des bactéries, présentent une explosion respiratoire moindre que des neutrophiles de sujets non diabétiques. Dans cette étude, il n'y a pas de corrélation entre cette réponse à la PMA et la glycémie au moment du prélèvement, mais bien avec le pourcentage d'hémoglobine glycée, témoin de la qualité du contrôle de la glycémie des dernières semaines.

Une telle relation évoque donc, la participation des récepteurs aux produits terminaux de glycation (glycation & Product : AGE) dans l'activation «basale» des polynucléaires chez le patient diabétique.

Les récepteurs aux AGE (RAGE) sont exprimés sur les cellules endothéliales, mais aussi sur les polynucléaires neutrophiles et leur expression membranaire augmente en cas d'interaction prolongée avec des ligands tels que les AGE [62].

Dans le polynucléaire neutrophile, la stimulation de ces récepteurs déclenche l'explosion respiratoire via l'activation de la phospholipase A2 cytosolique et la génération d'acide arachidonique. On peut donc concevoir que, chez le patient diabétique, l'interaction chronique du polynucléaire neutrophile avec les AGE entraîne une activation continue qui contribue à la progression des complications diabétiques, mais interfère aussi avec une activation optimale lors de la phagocytose d'un agent infectieux [62].

➤ **Altération quantitatif et qualitatif des NK**

Au cours des 30 dernières années, de nombreuses études ont signalé une diminution du nombre de cellules NK ou altération de cytotoxicité des cellules NK dans le sang périphérique des patients atteints de maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux systémique (LES), et le diabète de type I sucré (DT1). En cas de diabète type 2 ils ont remarqué une diminution quantitative et qualitative des sous types NKG2D+ et NKp46+ ce qui entraîne une altération du système immunitaire [63, 64].

Les chercheurs ont étudié les mécanismes entraînant cette immunodépression. Ils ont observé deux phénomènes différents selon le type de cellules NK affectées. Pour les cellules NKp46+, ils ont mis en évidence une diminution de l'activité du gène codant pour le récepteur NKp46. Pour les cellules NKG2D+, un problème de repliement de la protéine NKG2D a été mis en évidence au niveau d'un compartiment cellulaire appelé réticulum endoplasmique ; le NKG2D est un récepteur majeur de reconnaissance pour la détection et l'élimination des cellules transformées et infectées comme ses ligands sont induites pendant un stress cellulaire, que ce soit à la suite d'une infection ou d'un stress génomique comme dans le cancer . Dans les cellules NK, NKG2D sert à l'activation du récepteur, qui lui-même est capable de déclencher la cytotoxicité, un certain nombre de ligands cibles NKG2D ont été identifiés. Le plus intrigant d'entre eux sont une paire de protéines étroitement apparentées appelé MICA et MICB (complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I). Ce sont des molécules de surface cellulaire lointainement liées à CMH de classe I, les protéines et les gènes possèdent des éléments de promoteurs de choc thermique. MICA et MICB, par conséquent, sont exprimés au cours du stress cellulaire et sont régulés à la hausse dans les cellules tumorales et pendant les infections virales [65].

« La protéine NKG2D ne peut alors pas jouer son rôle d'activateur de la défense contre les infections ou les cellules tumorales, Le stress du réticulum endoplasmique est un phénomène déjà décrit dans d'autres types de cellules au cours du diabète » [66].

Contrairement à des rapports basés uniquement sur une diminution du nombre de cellules NK dans le sang périphérique, plusieurs études ont démontré l'accumulation de cellules NK dans les tissus de patients atteints de maladie auto-immunes [63].

III. MODES DE TRANSMISSION :

L'accroissement de l'incidence de l'infection VHC chez les sujets diabétiques était suggéré par de nombreuses études, mais le lien de causalité restait à démontrer.

L'existence de cas de contamination par les virus des hépatites B ou C des sujets diabétiques utilisant des lecteurs de glycémie en collectivité, pouvait suggérer que l'augmentation de l'incidence de la séroprévalence VHC soit liée à une origine iatrogène.

Dans un travail proposant à plus de 250 sujets diabétiques un dépistage de l'infection VHC, il n'a pas été observé de différence pour les antécédents d'utilisation de lecteurs de glycémie, d'hospitalisation en service de diabétologie ou dans d'autres services [69].

Selon les investigations de CDC; le virus de l'hépatite B et C peut être transmis par :

- L'utilisation partagée des dispositifs de surveillance de la glycémie.
- Utilisation partagée du même équipement d'injection, telle que les seringues ou les stylos d'insuline.
- Contamination transversale des approvisionnements propres avec des dispositifs de surveillance de la glycémie souillée employé par les agences à la maison de santé.
- Stérilisation inexacte des équipements souillés.
- Mauvaise hygiène des mains [68].

PRESENTATION DE L'ETUD

I. OBJECTIFS DE TRAVAIL :

1. Objectif principal :

Estimer la fréquence de l'hépatite virale B et C chez les diabétiques adulte de type 1 et 2 à Tlemcen.

2. Objectifs secondaires :

- Déterminer le type de diabète le plus fréquemment associé à l'infection par le VHC et VHB.
- Déterminer les facteurs de risque affectant la prévalence dans ce groupe de patient.

II. PATIENTS ET METHODES :

1. Patients :

1.2. Population étudiée :

La population des malades au niveau de la polyclinique ROUAG sont des diabétiques (502 patients) venant pour contrôle trimestriel de leur glycémie. Celle du CHU de Tlemcen est constituée de malades hospitalisés (46 patients) pour une glycémie mal équilibrée ou présentant une autre pathologie associée.

1.2. Critères d'inclusion :

Les patients sont :

- atteints d'un diabète type 1 et 2 et sous traitement
- âgés plus de 18 ans.

1.2. Critères d'exclusion :

Sont exclus de cette étude :

- Les femmes avec un diabète gestationnel.
- Les diabétiques hémodialysés.

3. Méthodes :

1.2. Type et durée d'étude :

Nous avons effectué une étude descriptive transversale, durant une période de cinq mois allant d'octobre 2015 à février 2016.

2.2. Procédure :

2.2.1. Matériels et réactifs :

➤ **Matériel :**(Figure 11)

- Seringue 10 cc.
- Tubes EDTA.
- Centrifugeuse.
- Micro tubes Eppendorf de 1.5 mL
- Micropipettes (de 10 μ L à 1000 μ L) et embouts.
- Congélateur a – 20° C.
- Etuve.
- Appareil de lavage.
- Spectrophotomètre avec Imprimante.

PRESENTATION DE L'ETUDE



Centrifugeuse



Etuve



appareil pour lavage



spectrophotomètre avec imprimante

Figure 10: Matériels utilisés.

PRESENTATION DE L'ETUDE

➤ Réactifs :

On a utilisé « *Monalisa™ HBs Ag ULTRA* » et « *Monalisa™ anti-HCV PLUS version 2* » ; sont les deux trousse pour la détection de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B et l'anticorps anti-VHC par technique immuno-enzymatique dans le sérum ou le plasma humain. (Figure 12)



Figure 11: réactifs utilisés.

2.2.2. Prélèvement :

Au niveau de la polyclinique ROUAG, pour chaque malade interrogé, un échantillon de sang est prélevé et conservé dans un tube E.D.T.A.

Une sérologie systématique est effectuée pour chaque malade hospitalisé, au niveau du service de médecine interne.

➤ Interrogatoire :

Tous les patients colligés ont bénéficié d'un questionnaire (Voir **ANNEXE 1**) structuré qui renferme quatre parties :

- La première partie consiste à mentionner des renseignements personnels (sexe, Age, profession...ect), type de diabète et traitement utilisé.
- La deuxième partie comporte les renseignements cliniques.
- La troisième partie comporte les facteurs de risque tel que les antécédents familiaux d'infection par l'hépatite virale, acte de soin ou chirurgicale, transfusionnel...
- La quatrième partie renferme les résultats des tests sérologiques de VHB et VHC.

2.2.3. Préparation et conservation des échantillons :

Les prélèvements recueillis, sont transportés vers le laboratoire de microbiologie où ils sont centrifugés et conservés dans des micro-tubes, puis congelés à une température de -20°C au service de médecine nucléaire. L'analyse sérologique est effectuée dans le CTS.

PRESENTATION DE L'ETUDE



Centrifugation des échantillons de sang



Séparation de sérum de culot



prélèvement du sérum à l'aide de micropipette



Mettre le sérum dans des microtubes



Remplir le microtube et le bien serré

Figure 12:Etapes de préparation des échantillons.



Figure 13:Conservation des échantillons de sérums.

2.2.4. Tests sérologiques :

✓ Virus de l'hépatite B:

➤ Principe :

Pour l'hépatite B la sérologie est réalisée à l'aide de « *Monolisa™ HBs Ag ULTRA* » qui est une technique immuno-enzymatique de type "sandwich" en un seul temps utilisant des anticorps monoclonaux et des anticorps poly clonaux sélectionnés pour leur capacité à se lier aux différents sous-types de l'Ag HBs actuellement reconnus par l'OMS et la plupart des souches variantes de l'hépatite B.

La phase solide de « *Monolisa™ HBs Ag ULTRA* » est sensibilisée avec des anticorps monoclonaux.

Les conjugués de « *Monolisa™ HBs Ag ULTRA* » sont basés sur l'utilisation des anticorps monoclonaux de souris et des anticorps poly clonaux de chèvre contre l'Ag HBs. Ces anticorps sont couplés à la peroxydase.

Le dosage comprend les étapes suivantes :

- Distribution des échantillons et des sérums de contrôle dans les cupules de la microplaque.
- Distribution du conjugué
- Après incubation pendant une heure et demi à 37°C, le conjugué non lié est éliminé par lavage.
- Distribution de la solution de révélation de l'activité enzymatique.
- Après 30 minutes d'incubation en présence du substrat à l'obscurité et à température ambiante (18-30°C), la présence du conjugué est révélée par un changement de couleur.
- Distribution de la solution d'arrêt
- Lecture des densités optiques à 450/620-700 nm et interprétation des résultats.

➤ Mode opératoire :

Après décongélation des échantillons à tester et préparation de la solution de lavage (dilution 1/20) et la solution de conjugué, on a détecté l'Ag HBs par les étapes suivantes :

1. Distribution rapide et successive dans chaque puits :
 - 100ul négatif control dans les puits : A1, B1, C1, D1.

PRESENTATION DE L'ETUDE

- 100ul positif control dans le puits E1.
 - 100ul de premier échantillon dans le puits F1 puis le seconde dans le puits G1...Etc.
2. Addition de 50ul de la solution de conjugué puis homogénéisation.
 3. Couverture des puits par un papier adhésif et incubation pendant $1h30min \pm 5$ à $37^{\circ}C \pm 1^{\circ}C$.
 4. Réalisation d'un lavage par un automate de lavage (environ 0.370 ml de solution de lavage dans chaque puits) au minimum 5 lavages de telle manière qu'il reste moins de 10ul dans chaque puits.

NB : Pour s'assurer qu'il ne reste plus de solution de lavage dans les puits on tourne la plaque et on la tapote sur un papier absorbant.

5. Distribution rapide dans chaque puits 100ul de la solution de développement, préparer juste avant utilisation, puis incubation à température ambiante pendant $30 \pm 5min$ dans le sombre.
6. Addition de 100ul de solution stop, puis homogénéisation et mixtion de la réaction.
7. Apres 4min de l'addition de solution stop on procède à la lecture de la densité optique à une longueur d'onde de $\lambda=450/620-700nm$ par un spectrophotomètre.
8. Vérification de la concordance entre les résultats de spectrophotomètre et la lecture visuelle, la plate, l'échantillon, et le plan d'identification.
9. Calcule et interprétation des résultats :

Calcule:

Exemple

Negative control	DO
A1	0.030
B1	0.031
C1	0.032
D1	0.027
Total	0.120

Moyen R3 DO = DO total / 4 = $0.120 / 4 = 0.030$

CO = moyen OD + 0.050 = $0.030 + 0.050 = 0.080$.

Ratio de l'échantillon = DO de chaque échantillon / CO.

PRESENTATION DE L'ETUDE

Interprétation:

Control positive: il doit être \geq à 1.000.

Control négative : il doit être \leq 0.080.

L'échantillon : est considéré comme négatif si la valeur de ratio est inférieure à 1 et comme positif si la valeur de ratio \geq 1.

✓ **Virus de l'hépatite C :**

➤ **Principe :**

La sérologie hépatique de VHC s'effectue par le test Elisa nommé : «*Monalisa anti-HCV PLUS version 2*» qui est une technique immuno-enzymatique indirect. Elle permet la détection des anticorps dans le sérum des malades diabétiques associés à l'infection par l'hépatite C grâce à des antigènes purifiés fixés sur une phase solide ; en nombre de 3 protéines recombinant produit par E. Coli provenant d'un clone sélectionné pour la région non structural (NS3 et NS4) et la région structural à partir du génome de l'hépatite C.

La détection se fait par des anticorps IGg antihumain de la chèvre purifiée par chromatographie d'affinité et couplé à la peroxydase.

Les étapes de test :

- Si les anticorps sont présent dans les échantillons, elles vont se fixé sur la phase solide.
- Après une étape de lavage on rajoute les anticorps IGg antihumain couplé à la peroxydase qui vont par la suite se fixé sur les anticorps fixé sur la phase solide.
- le complexe antigène anticorps est révélé par l'ajout du substrat.
- Après l'arrêt de réaction par l'addition de solution stop, l'absorbance est mesuré par la suite par spectrophotométrie à $\lambda = 450/620-700\text{nm}$.
- L'intensité de la coloration formée est proportionnelle à la quantité des anticorps fixé dans la phase solide.

➤ **Mode opératoire :**

Après décongélation des échantillons à tester et préparation de la solution de lavage (dilution 1/20) et la solution de conjugué, on a détecté les anticorps anti-HCV selon les étapes suivantes :

1. Addition successive et directe de :

- 80ul de diluant dans chaque puits.
- 20ul négatif control dans le puits A1, B1.
- 20ul positif control dans le puits C1, D1, E1.
- 20ul de l'échantillon 1 dans le puits F1 puits échantillon 2 dans G1.....Etc.
- Homogénéisation et mixture de la réaction par 3 aspirations avec une micropipette.

PRESENTATION DE L'ETUDE

2. Couverture des puits par un papier adhésif en pressant la surface pour assurer l'étanchéité.
3. Incubation de la plate dans l'étuve à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ pendant $60\text{min} \pm 5\text{min}$.
4. lavage par un automate (environ 0.370 ml de solution de lavage dans chaque puits) en minimum 3 lavage de telle manière qu'il reste moins de 10ul dans chaque puits.

NB : Pour s'assurer qu'il ne reste plus de solution de lavage dans les puits on tourne la plaque et on la tapote sur un papier absorbant.

5. Distribution rapide de 100ul de conjugué dans chaque puits, couverture de la plaque une autre fois par le papier adhésif, puis incubation à $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ dans l'étuve pendant $30 \pm 5\text{min}$.
6. Après 4 lavages on tapote la plaque en l'a faisant tourner sur papier absorbant, pour éliminer le reste de solution de lavage.
7. Préparation de la solution enzymatique à 11%.
8. Distribution rapide dans chaque puits de 100ul de la solution enzymatique, incubé dans le sombre pendant $30 \pm 5\text{min}$ à température ambiante ($18-30^{\circ}\text{C}$).
9. Ajout de 100ul de solution stop, homogénéisation et mélange de la réaction.
10. Après 4 min de l'addition de solution stop on procède à la lecture de la densité optique à une longueur d'onde de $\lambda=450/620-700\text{nm}$ par un spectrophotomètre.
11. Vérification de la correspondance entre la lecture, la plate, l'échantillon.
12. Calcule et interprétation des résultats :

Calcule :

Exemple :

Positive control	DO
C1	1.636
D1	1.704
E1	1.650
Total	4.990

$$\text{Moyenne R4 DO} = \text{DO total} / 3 = 4.990/3 = 1.663$$

$$\text{CO} = \text{moyen OD} / 5 = 1.663/5 = 0.332$$

Interprétation:

Control positive: il doit être inférieur à 0.150.

PRESENTATION DE L'ETUDE

Control négative : il doit être ≥ 1.000 et ≤ 2.400 .

L'échantillon : est considéré comme négative si la valeur de densité optique est inférieure à la valeur de CO (Cut off value). Et le contraire est juste.

PRESENTATION DE L'ETUDE

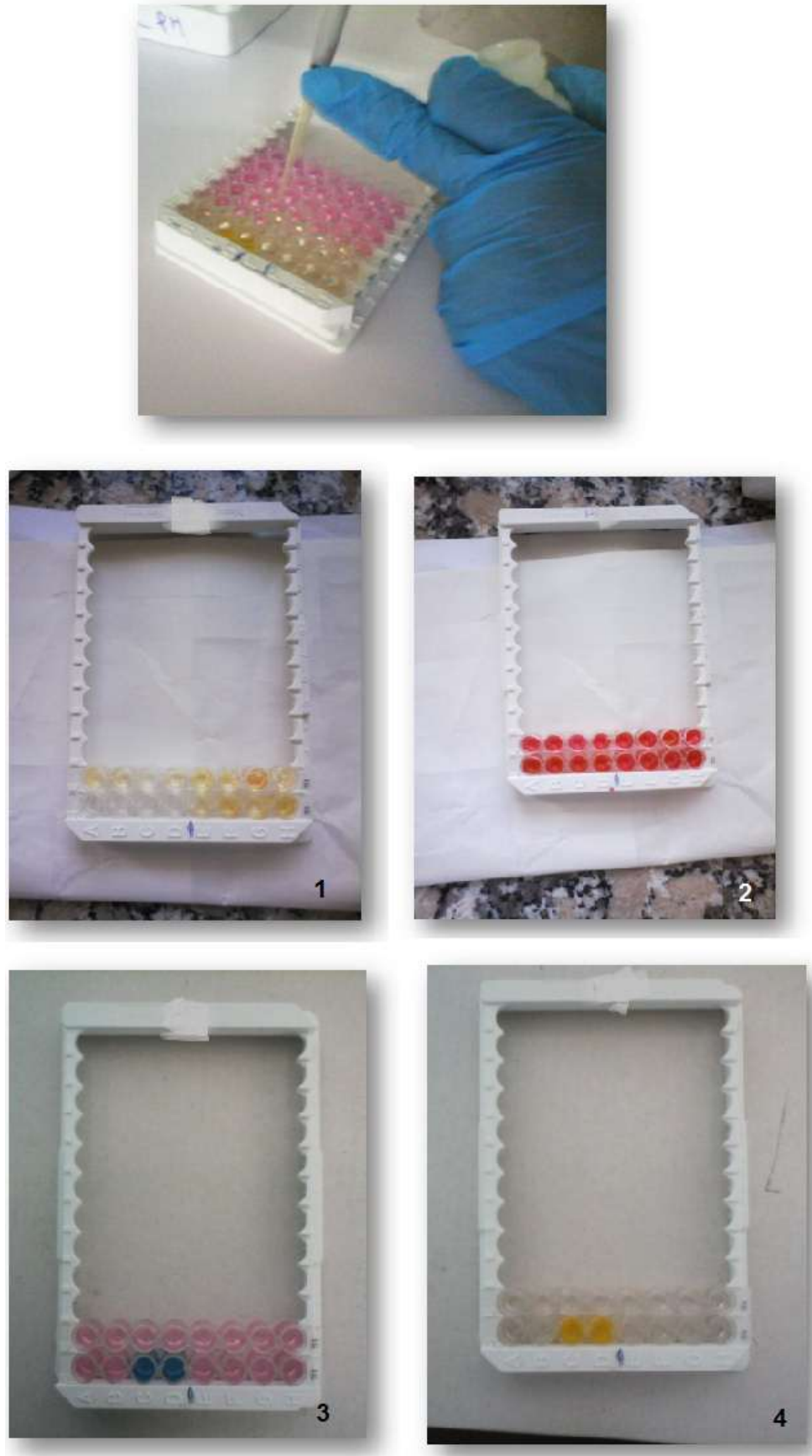


Figure 14:Exemple des étapes de la sérologie.

2.2.5. Analyse statistique :

Les données sont enregistrées sur le logiciel Epi data® version 3.1, l'analyse statistique a été réalisée par le logiciel l'IBM SPSS ® version 23 (2015).

2.2.6. Analyse des données :

Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues et en pourcentage; les variables quantitatives en moyennes.

RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE:

Le nombre des patients diabétiques recrutés dans cette étude était de **548** adultes, dont **502 (91,61%)** patients de la polyclinique ROUAG et **46 (8,39%)** diabétiques hospitalisés au service de médecine interne du CHU de Tlemcen.

1. Caractéristiques sociodémographiques :

1.1. Répartition des diabétiques par sexe :

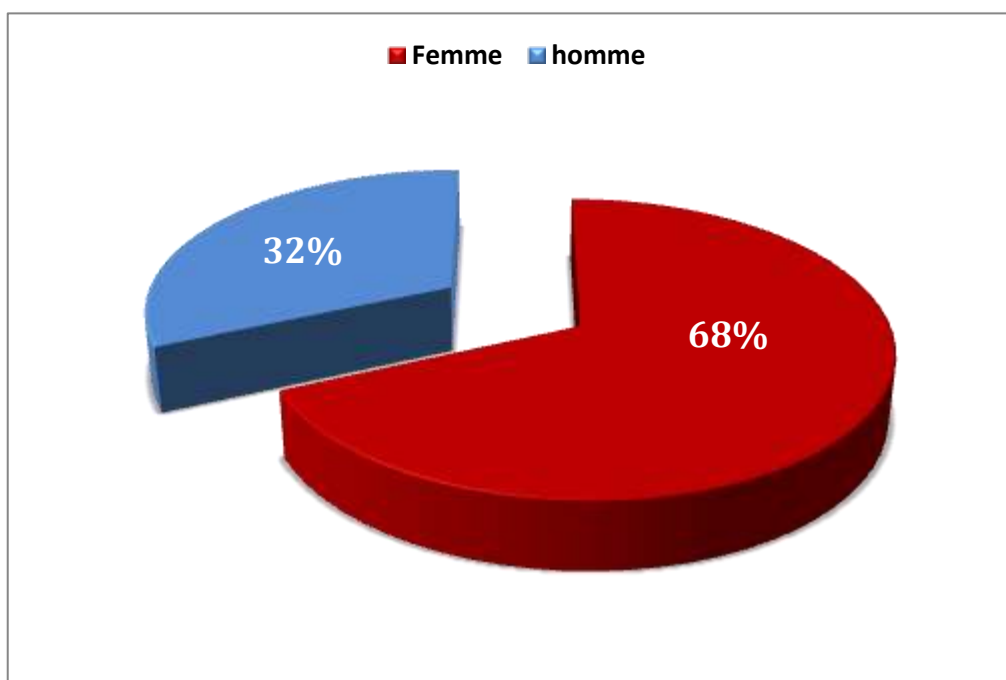


Figure 15: Répartition des diabétiques par le sexe.

Parmi les 548 patients inclus dans cette étude **68%**(374) sont des femmes, avec une sex-ratio de **0,47**.

1.2. Répartition des diabétiques par âge :

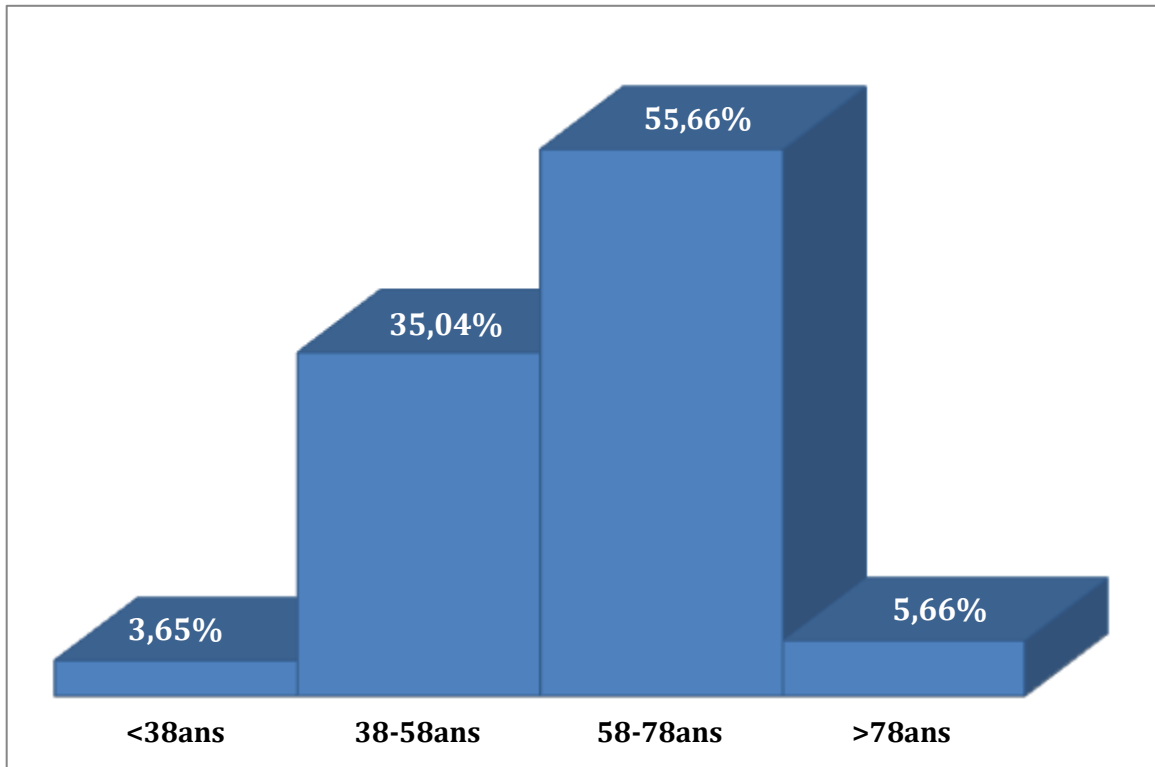


Figure 16: répartition des diabétiques par âge.

La population âgée de **58-78ans** est majoritaire (55,66%), avec un âge moyen de $61,13 \pm 12,23$ ans (écart-type).

1.2. Répartition des diabétiques par état civil :

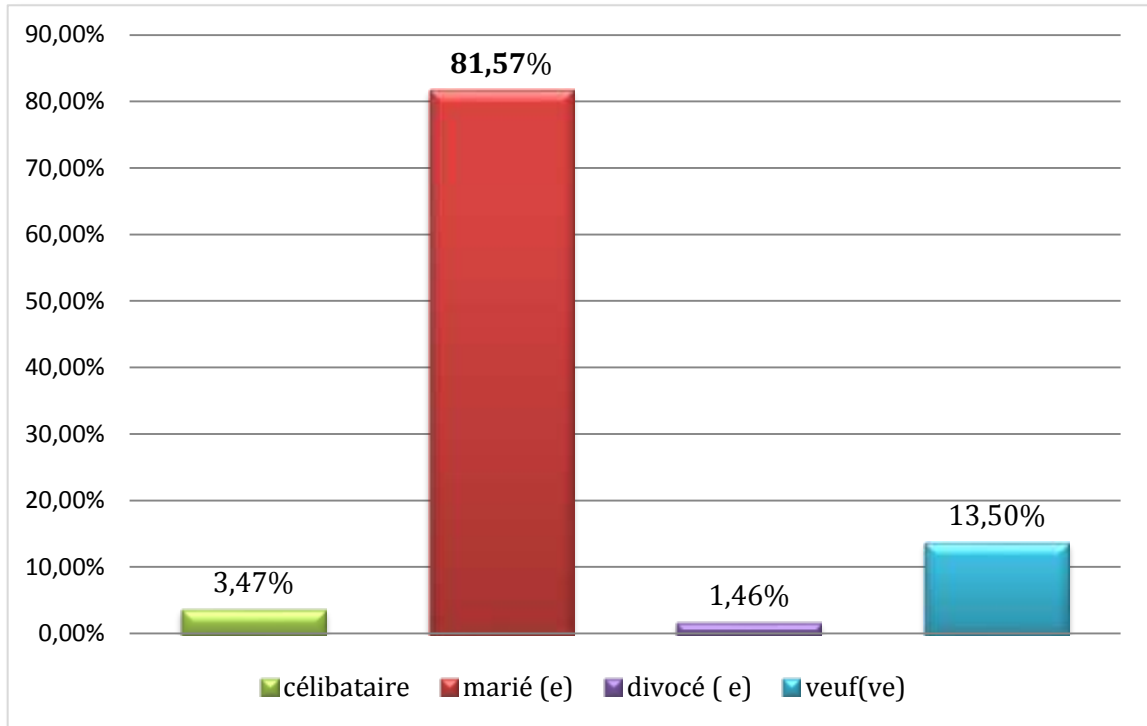


Figure 17: Répartition des diabétiques par état civil.

Parmi les 548 patients ; **81,57%** (447) diabétiques sont mariés.

1.3. Répartition des diabétiques par lieu d'habitat :

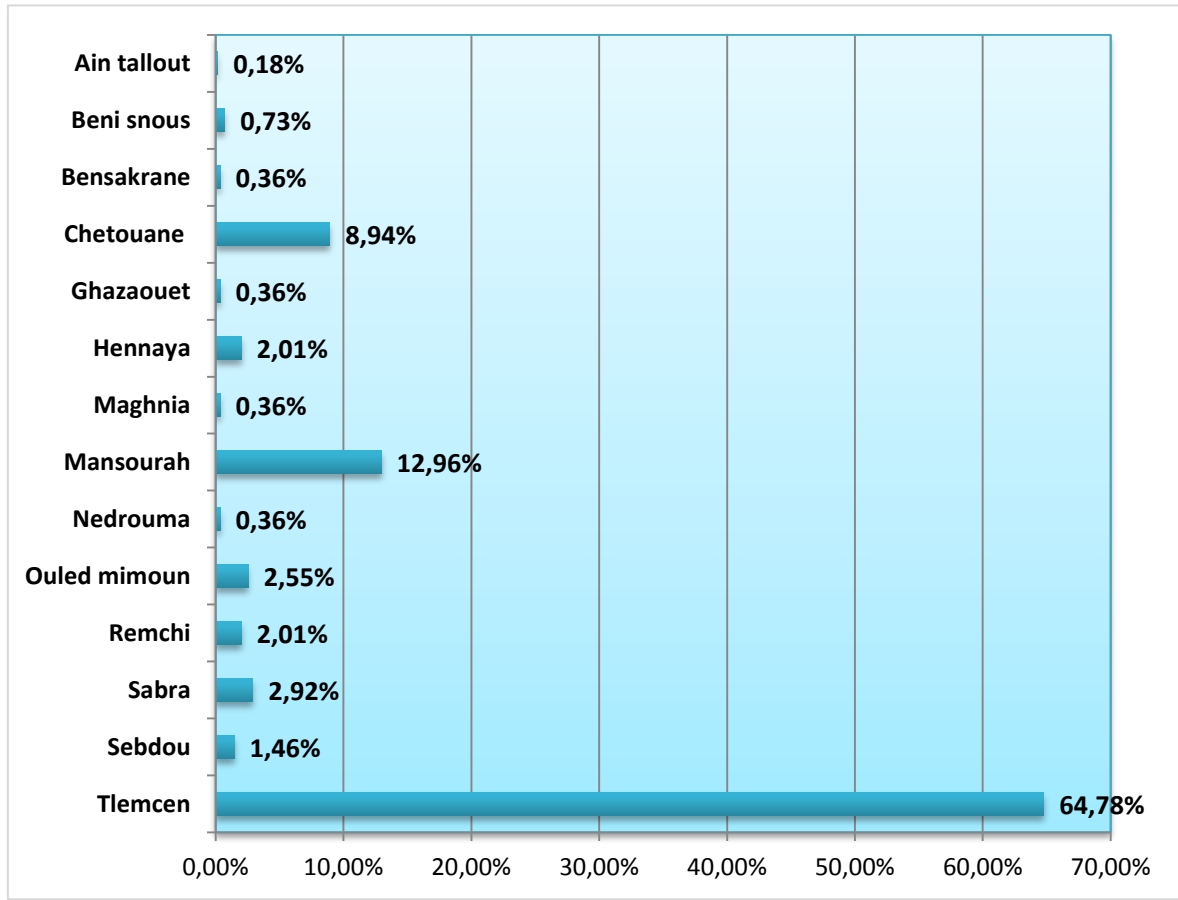


Figure 18: Répartition des diabétiques selon lieu de résidence.

La majorité de population étudiée sont de Daïra de Tlemcen avec une fréquence de **64,78%**.

2. Caractéristiques cliniques des patients :

2.1. Répartition des diabétiques par type de diabète :

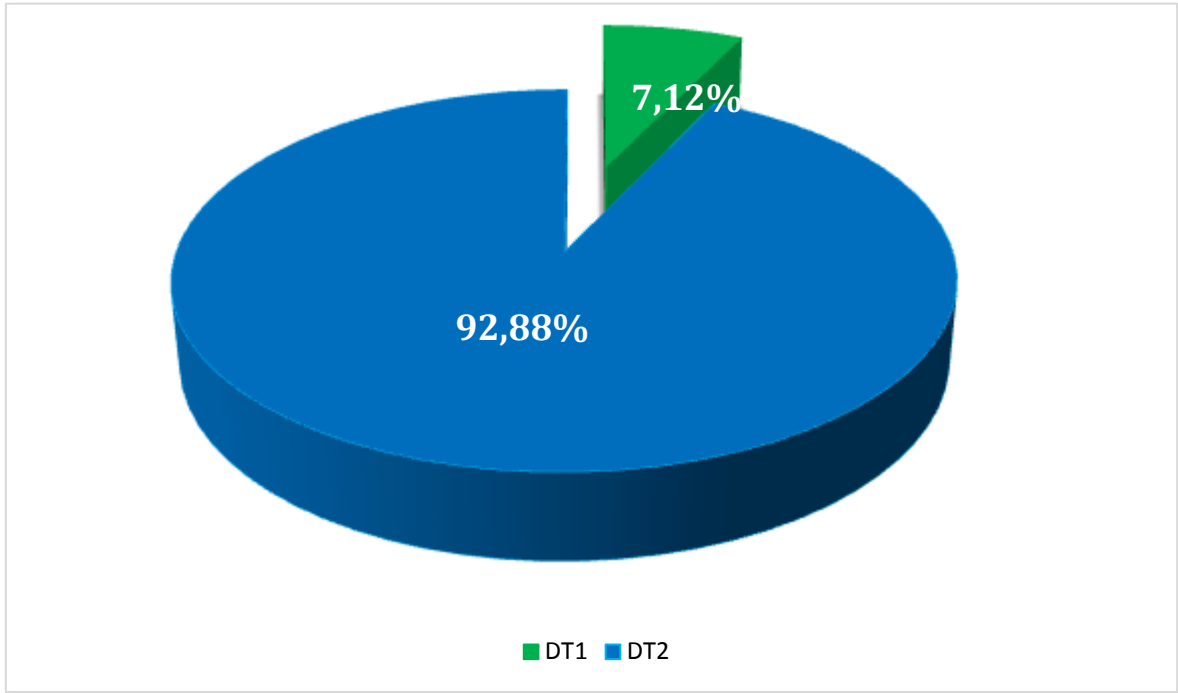


Figure 19: Répartition des diabétiques selon le type de diabète.

Parmi les diabétiques étudiés **92,88%** sont de **type 2**.

2.2. Répartitions des diabétiques en fonction de traitement utilisé :

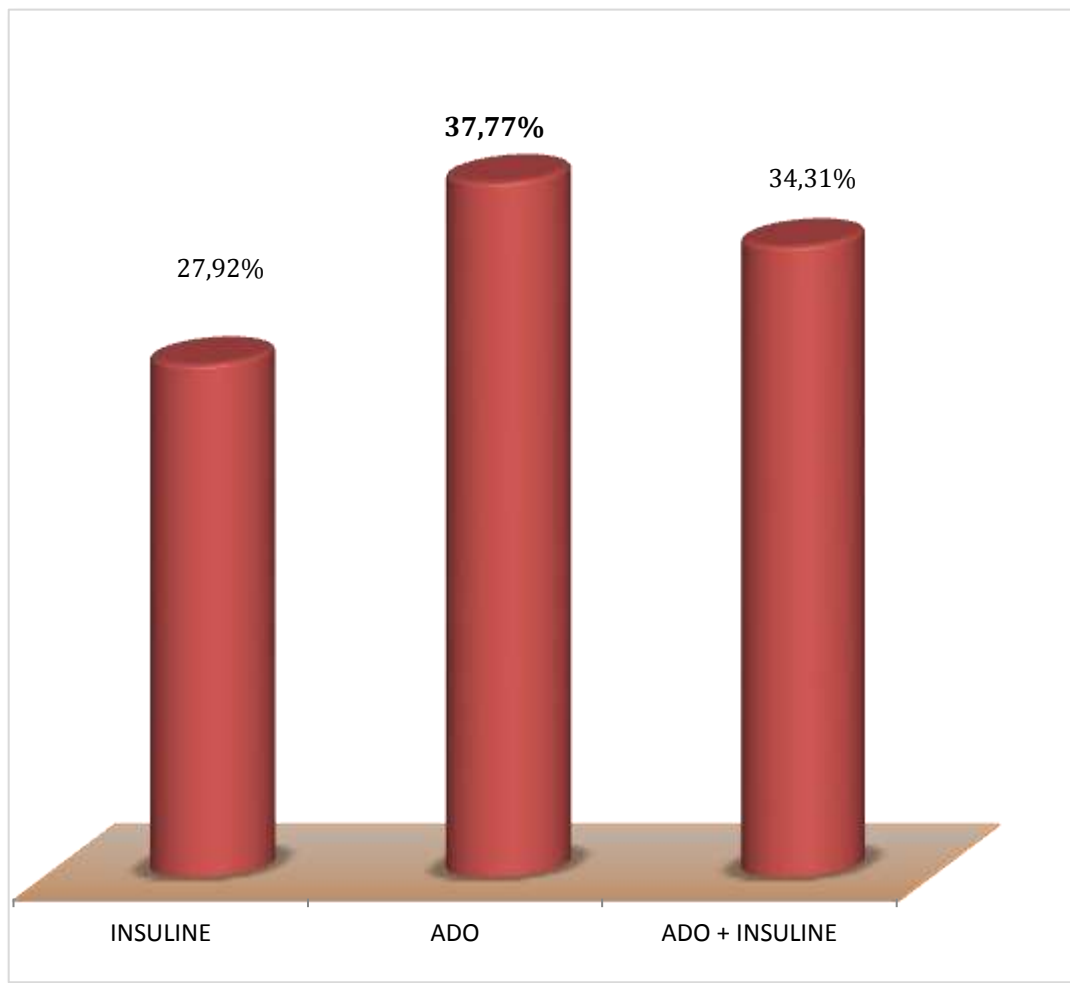


Figure 20: répartition des diabétiques en fonction de traitement utilisé.

Le traitement fréquemment utilisé était les **antidiabétiques oraux** avec une fréquence de **37,77%**.

2.3. Répartitions des diabétiques en fonction des signes cliniques

L'interrogatoire effectué pour la recherche des différents signes cliniques (fièvre, fatigue et ictère) chez cette population a abouti aux résultats illustrés dans la figure 22.

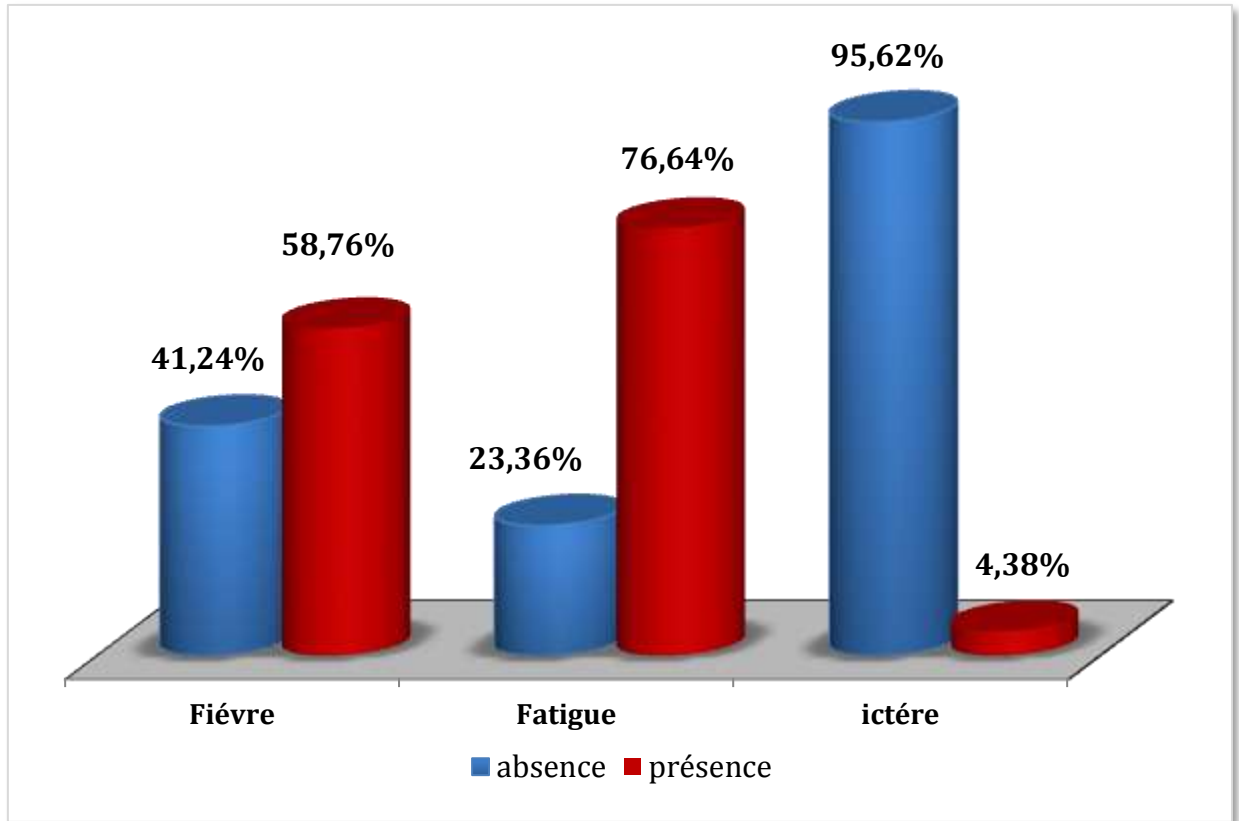


Figure 21: Répartition du nombre des diabétiques selon les signes cliniques.

La fatigue était le symptôme le plus fréquemment retrouvé dans cette population.

3. Facteurs de risque :

D'après le questionnaire effectué à la recherche des différents antécédents (ATCD familiale d'hépatite virale, transfusion sanguine, interventions chirurgicales, soins dentaires, vaccin anti-VHB, hospitalisation, Hidjema et tatouage) ; chez cette population de diabétique on a trouvé les résultats illustrés dans la figure 23.

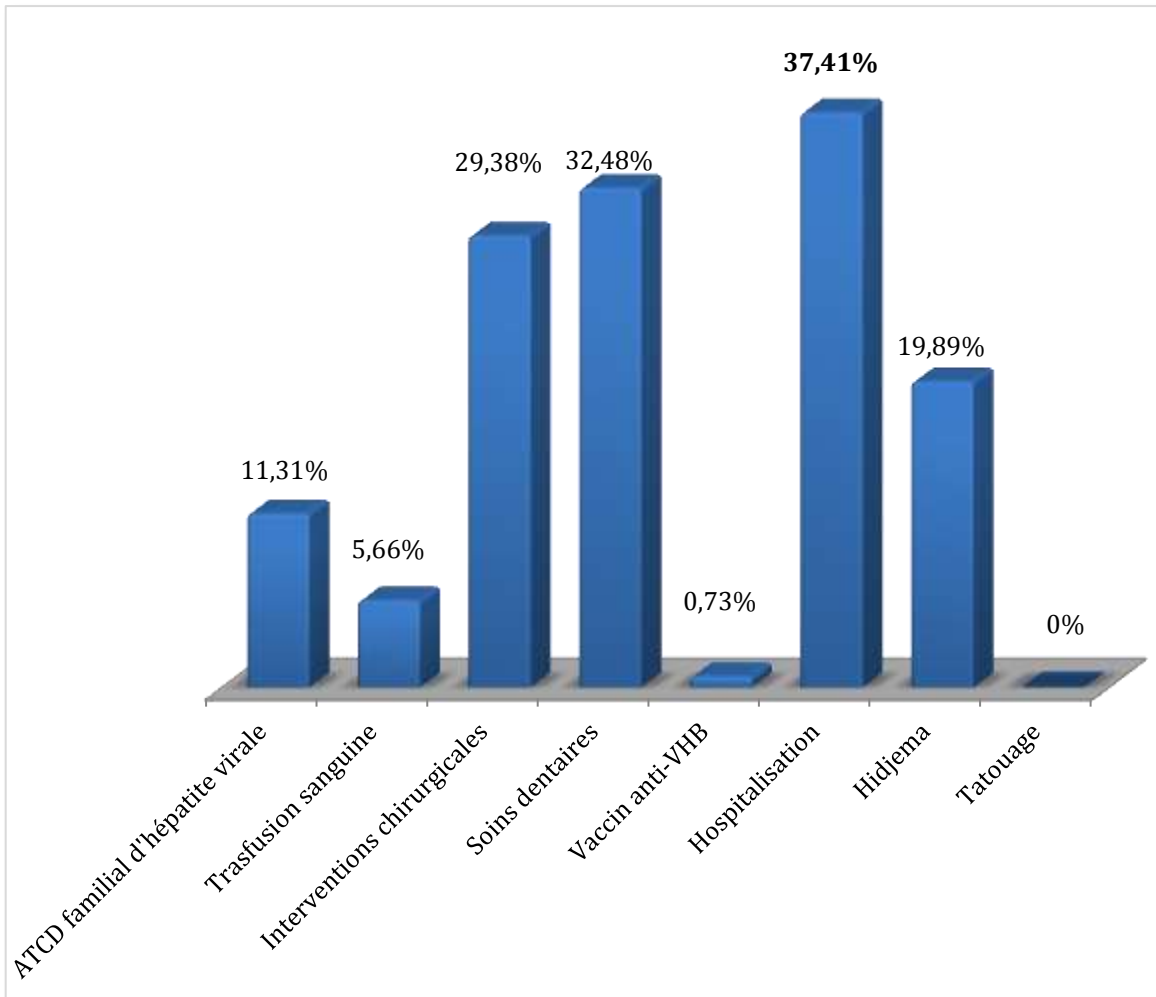


Figure 22: répartition de la population en fonction des facteurs de risque.

La majorité des diabétiques recrutés dans cette étude avaient un antécédent d'hospitalisation de **37,41%**.

II. FREQUENCE DE L'HEPATITE B ET C :

Durant la période d'étude, les 548 patients diabétiques ont bénéficié d'examens sérologiques. Les résultats sont mentionnés dans la Figure 24.

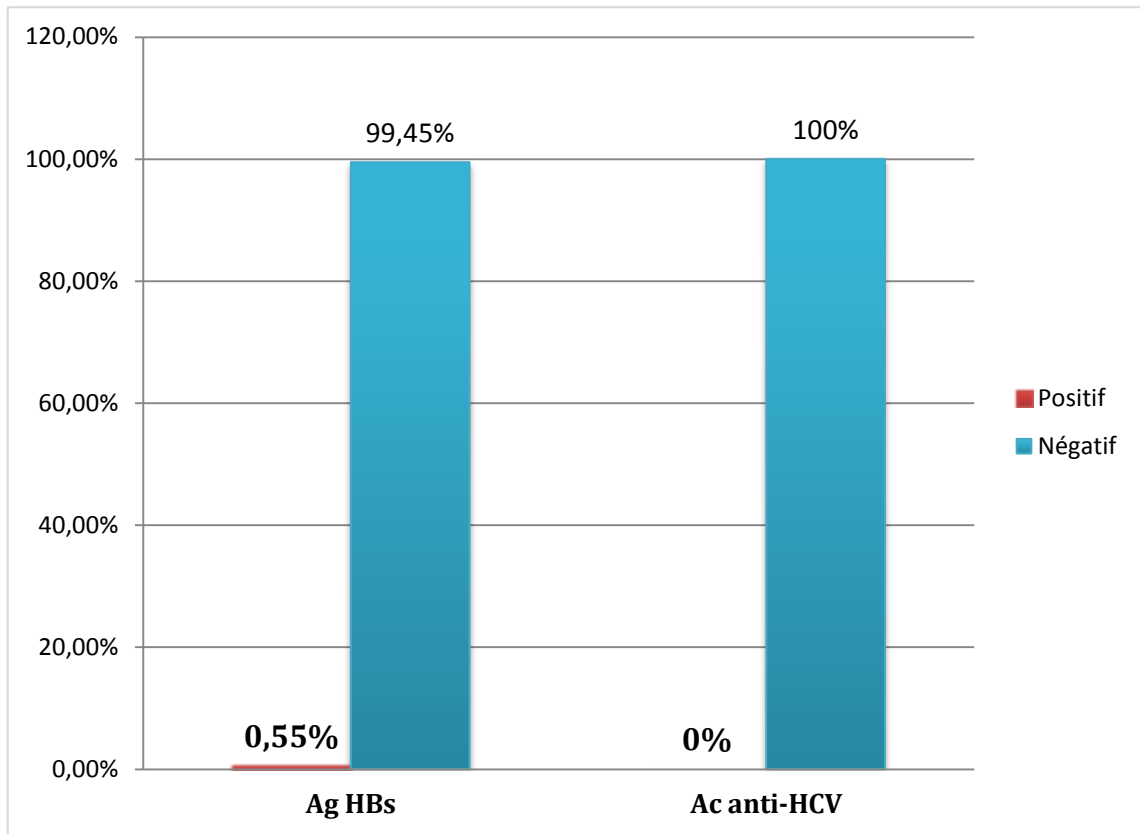


Figure 23:Fréquence de l'hépatite B et C chez la population étudiée.

L'Ag HBs était positif chez 3 patients soit une fréquence de 0,55 % et aucun patient n'avait l'Ac Anti-VHC positif (0%).

RESULTATS

1. Variables sociodémographiques des diabétiques liées au risque d'hépatite virale.

Tableau IV: Variables sociodémographiques des diabétiques liées au risque d'hépatite virale.

		AgHBs (+) n(%)	AgHBs(-) n(%)
Sexe	H	0 (0)	174 (31,93)
	F	3 (100)	371 (68,07)
Age	<38ans	0 (0)	20 (3,67)
	38-58ans	1 (33,33)	191 (35,05)
	58-78ans	2 (66,67)	303 (55,60)
	>78ans	0 (0)	31 (5,69)
Etat civil	mariés	1 (33,33)	446 (81,83)
	célibataires	0 (0)	19 (3,49)
	Divorcés	0 (0)	8(1,47)
	veufs	2 (66,67)	72 (13,21)

➤ **Patients AgHBs(+)** :

- Tous les patient AgHBs (+) sont de sexe féminin.
- L'âge moyen était de **60 ±14,44ans** (écart-type) avec des extrêmes de **44 à 72ans**. La tranche d'âge la plus représentée était 58-78ans.
- Les patients veufs sont majoritaires, ils représentent **66,67%**.

➤ **Patient AgHBs(-)** :

- Le sexe féminin représente 68,07% avec sex-ratio de 0,47.
- L'âge moyen des patients était **61,13±12,23ans** (écart-type), avec des extrêmes de **18 à 92ans**. La tranche d'âge la plus représentée était 58-78ans.
- Les patients divorcés représentent 81,83% des patients AgHBs (-).

RESULTATS

1.1. Répartition des patients AgHBs positif et négatif par lieu de résidence :

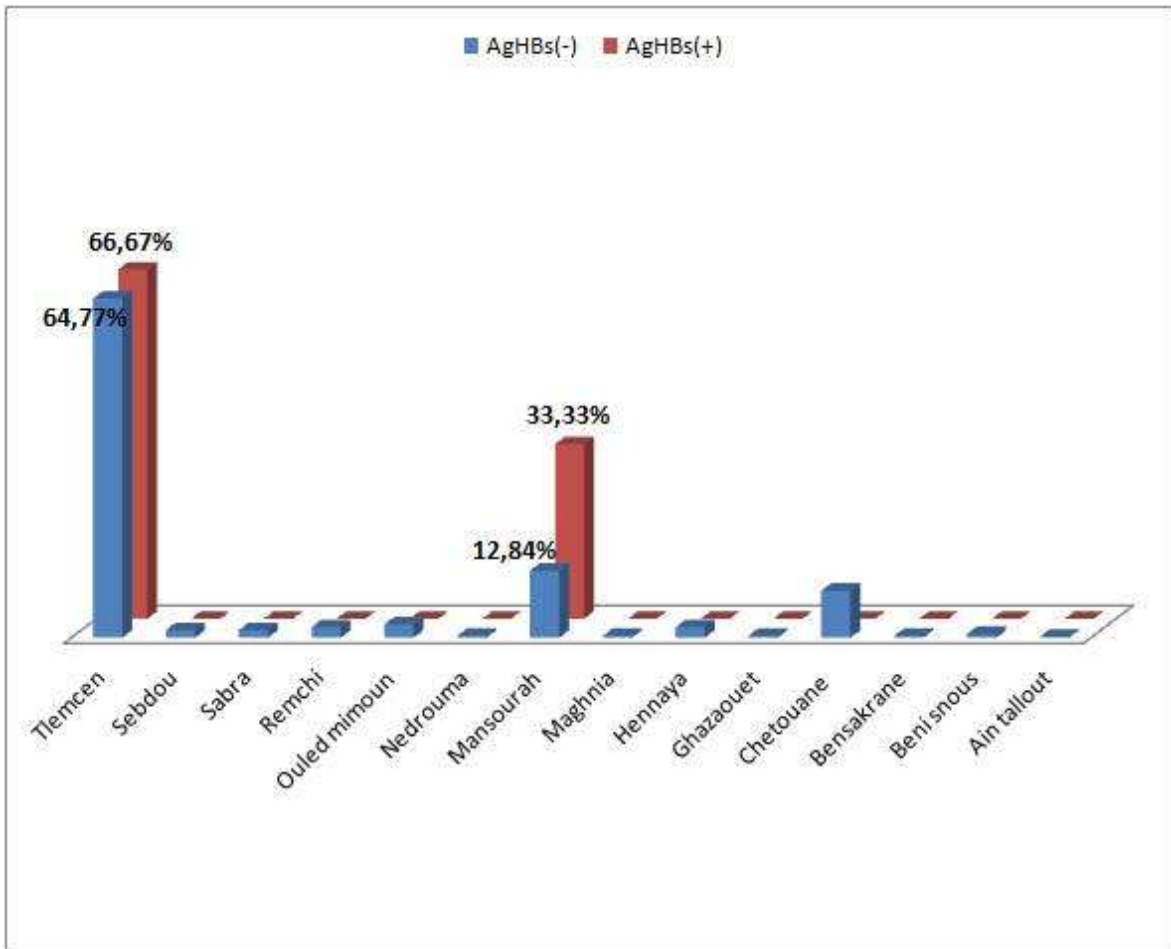


Figure 24 : Répartition des patients AgHBs positif et négatif selon le lieu de résidence.

La majorité des patients à AgHBs(+) et AgHBs (-) sont de la daïra de Tlemcen avec une fréquence de 66,67% et 64,77% respectivement.

RESULTATS

2. Caractéristiques cliniques des patients liés au risque d'hépatite virale :

Tableau V: Caractéristiques cliniques des patients liés au risque d'hépatite virale.

		AgHBs (+) n(%)	AgHBs(-) n(%)
Type de diabète	DT1	0 (0)	39(7,16)
	DT2	3 (100)	506(92,84)
Type de traitement	Insuline	0 (0)	153 (28,07)
	ADO	1 (33,33)	205 (37,61)
	Insuline+ADO	2 (66,67)	187 (34,31)
Fièvre	Absence	1 (33,33)	225 (41,28)
	Présence	2 (66,67)	320 (58,72)
Fatigue	Absence	1 (33,33)	127 (23,30)
	Présence	2 (66,67)	418 (76,70)
Ictère	Absence	3 (100)	521(95,60)
	Présence	0 (0)	24 (4,40)

➤ **Patients AgHBs(+)** :

- Tous les patients sont des diabétiques de type 2.
- **66,67%** des patients sont sous un traitement antidiabétique non insulinique et insulinothérapie.
- L'ictère représente 0 % chez les patients à AgHBs(+)

➤ **Patients AgHBs (-)** :

- La plupart des patients AgHBs (-) sont des diabétiques de type 2(92,84%).
- 37,61% des patients suivent un traitement non insulinique.
- la fatigue représente 76,70% chez ces sujets.

RESULTATS

3. Facteurs de risque de contamination par l'hépatite virale :

Tableau VI: Facteurs de risque de contamination par l'hépatite virale.

		AgHBs (+) n(%)	AgHBs(-) n(%)
ATCD familial d'hépatite virale	oui	0 (0)	62(11,38)
	non	3 (100)	483(88,62)
Transfusion sanguine	oui	0 (0)	31 (5,69)
	non	3 (100)	514 (94,31)
Interventions chirurgicales	oui	2 (66,67)	159 (29,17)
	non	1 (33,33)	386 (70,83)
Soins dentaire	oui	1 (33,33)	177 (32,48)
	non	2 (66,67)	368 (67,52)
Vaccin anti-VHB	oui	0 (0)	4 (4,40)
	non	3 (100)	541 (95,60)
Hospitalisation	oui	1 (33,33)	204 (37,43)
	non	2 (66,67)	341 (62,57)
Hidjema	oui	0 (0)	109 (20)
	non	3 (100)	436 (80)

Les facteurs de risque les plus probable étaient les interventions chirurgicales chez les patients à AgHBs (+) et l'hospitalisation pour les patients à AgHBs (-).

DISCUSSION

DISCUSSION

Nous avons mené une étude descriptive transversale sur la fréquence du virus de l'hépatite B et C chez les patients diabétiques vus en consultation pour un suivi trimestriel de la glycémie ou en milieu hospitalier.

On a prélevé 548 adultes, dont 46 diabétiques étaient hospitalisés au service de médecine interne de CHU de Tlemcen et 502 patients sont de la polyclinique ROUAG.

La population des diabétiques sont âgée de 18 à 97ans, soit une moyenne d'âge de 61,13 \pm 12,23ans.

Les femmes sont les plus représentés dans l'échantillon d'étude avec une fréquence de 68% soit une sex-ratio de 0,47.

Dans l'ensemble, la participation des diabétiques de type 2 est plus importante par rapport au type 1 : soit 92,88% et 7,12% respectivement.

La fréquence de traitement antidiabétique oral semble élevée pour la simple raison que 37.77% des diabétiques utilisent l'ADO et relativement faible par rapport au traitement insulinique 27.92%, alors que 34,31% sont sous traitement antidiabétique oraux et insulinothérapie.

Le diabète et l'infection par le virus de l'hépatite (VHC et VHB) constituent à l'heure actuelle des problèmes de santé publique mondiale. L'infection par l'hépatite B est rarement recherchée chez les diabétiques, vu que la majorité des chercheurs se dirigent vers la recherche de l'hépatite C.

Au départ, l'objectif de notre étude était de mesurer la séroprévalence de l'hépatite B et C chez tous les diabétiques de la daïra de Tlemcen.

Ces derniers ne consultant pas tous à la polyclinique ROUAG, on s'est donc limité à mesurer la fréquence de VHC et VHB d'une population limitée, qui n'est pas représentative de la population générale de la commune (les patients des autres centres de santé et cabinets médicaux privés exclus).

Au cours de cette étude, un test sérologique de l'hépatite B et C mené dans le service de CTS pour la recherche des anticorps anti-HCV et les antigènes HBs par la réaction enzymatique ELISA de troisième génération par laquelle l'AgHBs est jugé positif chez 3 patients avec une fréquence de 0,55% et aucun cas n'est positif pour l'Ac anti-HCV.

Plusieurs études menées dans différentes régions du monde dans le cadre de la recherche de l'hépatite B et C incluant Maroc [52], Ghana [47], Italie [48, 49], Turquie, [44, 50] Taiwan [51] ont rapporté un taux plus élevé de séropositivité.

DISCUSSION

Plusieurs raisons peuvent intervenir pour juger la faible fréquence d'hépatite B et C. Les antigènes de surface de l'hépatite B en phase d'incubation peuvent ne pas être révélés si la charge virale n'a pas atteint son seuil.

L'hépatite B évolue en plusieurs stades, dans la phase de séroconversion allant de 2 à 8 semaines ce qui explique la séronégativité chez certains patients au bout de laquelle les anticorps anti-HBs apparaissent et les AgHBs disparaissent pendant la phase de convalescence [28, 69].

Il pourrait y avoir des faux négatifs, en particulier pour le VHB, car l'anticorps du patient peut être lié avec l'antigène viral dans des complexes immuns, empêchant ainsi la détection d'anticorps.

La faible prévalence pourrait également être attribuée à l'échec pour identifier les patients infectés à cause de la fenêtre sérologique pendant la période d'incubation après l'infection, la présence de quelques variantes rares qui fuient le test sérologique pour l'AgHBs.

D'autre part, les anticorps anti-VHC apparaissent vers la sixième semaine après la contamination. Le dosage des anticorps anti-VHC possède une forte valeur prédictive positive pour caractériser l'exposition au virus de l'hépatite C, mais il peut laisser passer des patients qui n'ont pas encore développé d'anticorps (séroconversion), ou ont un niveau d'anticorps insuffisant pour pouvoir être détecté au cours de cette période la sérologie est négative ou encore si son statut immunitaire est affaiblie et c'est le cas pour les personnes HIV positif, et donc la sérologie est négative. Il existe des personnes infectées par le VHC qui ne développeront jamais d'anticorps contre le virus et donc n'auront jamais de test positif au dosage des anticorps anti-VHC [33].

L'évaluation de la fréquence de l'AgHBs en rapport avec les caractéristiques démographique chez les patients diabétiques a montré que les patients séropositifs sont uniquement de sexe féminin. Ce résultat est en accord avec d'autres études comme celles de Mekonnen et al [45], Soverini et al [48], Gulcan et al [50] qui ont présenté une prédominance féminine avec sex-ratio 0 ; 0,85 et 0,68 respectivement.

L'âge moyen des patients séropositifs est de 60ans inférieur à l'étude de Soverini et al [48], Sangiorgio et al [49] qui ont rapporté un âge moyen de 62,4 ans, 62,23ans respectivement et supérieur à celle de Gulcan et al [50] de 59,8. L'âge est en moyenne identique.

Tous les infectés sont veufs avec une prédominance de 66, 67%.

DISCUSSION

Dans les différentes localités, la séroprévalence du VHB est plus élevée dans la Daïra de Tlemcen, dans laquelle les malades suivent habituellement leur maladie chronique par l'analyse trimestrielle de la glycémie. Ces malades consultant sont ceux qui habitent près de la polyclinique ROUAG et se déplacent facilement tenant compte de leur âge.

Tous les patients séropositifs étaient des diabétiques de type 2. Le manque de facteur épidémiologique particulier de l'infection par le VHB pour notre population diabétique suggère plutôt que le virus puisse avoir un rôle direct dans le développement du diabète et par conséquent on ne peut pas savoir si l'infection est survenue avant ou après le diabète.

Ce résultat est en accord avec les études de Soverini et al [48], Mekonnen et al [45] qui ont rapporté une fréquence plus élevée en analysant des échantillons uniquement de type 2.

La majorité des patients séropositifs (66.67%) utilisent un traitement non insulinique associé à une insulinothérapie. Cette fréquence est supérieure à celle rapportée par l'étude de Gulcan et al [50] dont laquelle la majorité était sous insulinothérapie.

La mesure de la fréquence de l'hépatite B a permis de définir les signes cliniques associées à l'hépatite B tel que l'ictère, la fatigue, la fièvre.

Dans cette étude l'ictère était de 0% chez les patients séropositifs inférieurs à celle des séronégatifs, ce résultat est comparable à l'étude de Mekonnen et al [45] qui ont trouvé une fréquence plus élevée, pour la fatigue et la fièvre la fréquence représente 66,67%. Cette situation s'explique par le fait, que l'infection par le VHB est asymptomatique dans 70% des cas, c'est la raison pour laquelle certains signes sont absents chez les séropositifs. En générale les signes apparaissent qu'après la phase d'incubation allant de 45 à 120 jours, alors que les antigènes HBs apparaissent dans le sang avant les signes cliniques et biochimiques c'est-à-dire durant la période de 1 à 6 semaines et cela peut justifier l'absence de l'ictère [28].

Les facteurs de risque généraux pour les patients séropositif (ATCD familial d'hépatite virale, hospitalisation, l'intervention chirurgicale, transfusion sanguine, les soins dentaires, vaccin anti-VHB, hidjama), les plus probables pour la contamination par le VHB sont : l'intervention chirurgicale (66.67%), les soins dentaires et l'hospitalisation (33.33%).

Cependant, il a été rapporté dans une étude de Mekonnen et al [45] que les soins dentaires étaient de (62,5%), et que 25% des malades VHB (+) avaient la même fréquence d'antécédents d'hospitalisation et de chirurgie, Ce constat est aussi valable pour l'étude de Gulcan et al [50] qui ont trouvé que 9.4% avaient un antécédent d'admission en milieu hospitalier et que 8.9% avaient subi une transfusion sanguine, et 6% avaient un antécédent de chirurgie constituant alors des facteurs de risque de contamination les plus probables.

CONCLUSION

CONCLUSION

Le diabète et l'infection par le virus de l'hépatite C et B constituent de véritables problèmes de santé publique. Une relation entre ces deux pathologies a été discutée par plusieurs équipes dans la littérature. Cependant, les facteurs de risque de cette association ne sont pas encore complètement élucidés.

La fréquence de l'hépatite B et C varie d'un pays à autre selon les facteurs de risques intervenant chez les patients diabétiques. Dans notre étude, la fréquence est de 0,55% pour l'AgHBs et 0% pour les anticorps anti-VHC dans la daïra de Tlemcen.

Au regard de ces résultats, le dépistage chez les diabétiques, doit être systématique et des mesures préventives comme la prophylaxie, afin de réduire le risque d'infection par l'hépatite virale de type B et C.

RECOMMENDATION

RECOMMANDATIONS

La prévention des hépatites virales B et C est un objectif fixé par les recommandations édictées par l'OMS. Les liquides biologiques doivent être considérés comme un vecteur a priori contaminant et avec lequel il faut éviter tout contact. Devant la gravité des hépatites virales et les dépenses engendrées par leur prise en charge, des précautions universelles dans la pratique médicale sont nécessaires [32].

Le CDC et FDA ont recommandé depuis 1990 que le bout du doigt des dispositifs de glucomètre doivent être limités à une utilisation individuelle, à cause des foyers infectieux de virus de l'hépatite B et C qui ont été observée lors du partage du matériel de surveillance du glucose.

Le CDC a recommandé la vaccination contre l'hépatite B pour :

- Les adultes diabétiques non vaccinés âgés de 19-59 ans.
- Les adultes non vaccinés âgés ≥ 60 ans avec le diabète peuvent être vaccinés à la discrétion du médecin traitant, après avoir évalué le risque et la probabilité d'une réponse immunitaire adéquate à la vaccination [68].

ANNEXES

ANNEXE 1 : FICHE DE RENSEIGNEMENT

Date de prélèvement :

Code: D

Type de prélèvement : Sanguin

RENSEIGNEMENTS PERSONNELS :			
Nom :.....	N° de Tel : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Prénom(s) :.....	Adresse :.....		
Age : <input type="text"/> <input type="text"/> ans	Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>		
Situation : Célibataire <input type="checkbox"/>	Profession : Fonctionnaire <input type="checkbox"/>		
Marié(e) <input type="checkbox"/>	Privé <input type="checkbox"/>		
Veuf (ve) <input type="checkbox"/>	Rien <input type="checkbox"/>		
Divorcé(e) <input type="checkbox"/>			
Type de diabète :	Diabète type 1 : <input type="checkbox"/>		
	Diabète type 2 : <input type="checkbox"/>		
	Type de TRT : Sous ADO <input type="checkbox"/>		
	Sous insuline <input type="checkbox"/>		
SIGNES CLINIQUES :			
Fièvre :	<input type="checkbox"/>		
Fatigue	<input type="checkbox"/>		
Ictère (jaunisse) :	<input type="checkbox"/>		
FACTEURS DE RISQUE :			
ATCD familial	<input type="checkbox"/>	Intervention chirurgicale	<input type="checkbox"/>
Transfusion sanguine	<input type="checkbox"/>	Hospitalisation	<input type="checkbox"/>
Soins dentaires	<input type="checkbox"/>	Vaccin anti-VHB	<input type="checkbox"/>
Tatouage	<input type="checkbox"/>	Hidjema	<input type="checkbox"/>
RESULTATS D'EXAMEN SEROLOGIQUE :			
Antigène HBs :	Positif <input type="checkbox"/>	Anticorps anti-VHC :	Positif <input type="checkbox"/>
	Négatif <input type="checkbox"/>		Négatif <input type="checkbox"/>

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **M. C. Kew.** Viruses and Human Cancer. In: S. D. Hudnall. Chapter 7: Hepatitis B Virus: Epidemiology and Clinical Features of Related Cancer, Éd. 2014: 134.
- [2] D. Bettinger. *Virus de l'hépatite C*. Laboratoire de Virologie CHU Saint Jacques Besançon. 2004: 6.
- [3] **OMS.** L'hépatite B. *Aide-mémoire N204*. 2015 jul. [Cited 2016]. Available from : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr/>.
- [4] **OMS.** Hépatite C. *Aide-mémoire N°164*. 2015 jul. [Cited 2016]. Available from : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>.
- [5] Diabète en chiffre. ONG Santé Diabète. [Cited 10 01 2016]. Available: <http://www.santediabete.org/>.
- [6] **Knobler H, Schattner A.** *TNF α chronic hepatitis C and diabetes a novel triad. A physicians.* 2005; 98:1- 6.
- [7] **Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ et al.** Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *J.Hepatolo.* 1999. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [8] **Arao M, Murcase K, Kusabe A, Yoshioka K, Fukazawa Y Ishika T et al.** Prevalence of diabetes mellitus in japanese patients infected chronically with hepatitis C. *J.Gastroenterol* .2003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [9] **Petit JM, Bour JB, Galland JC, Minello A, Veges B, Guiguet M et al.** Hépatite virale C et diabète. *Gastroenterol clin biol* .2002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [10] **Arao M, Murcase K, Kusabe A, Yoshioka K, Fukazawa Y Ishika T et al.** Prevalence of diabetes mellitus in japanese patients infected chronically with hepatitis C. *J.Gastroenterol* .2003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- [11] **Francesco N, Seirafi M.** Hépatite C et résistance à l'insuline. *Med suisse*.2008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [12] **Quale JM, Landman D, Wallace B, Atwood E, Ditore V, Fruchter G.** Nosocomial hepatitis B virus transmission and finger stick monitoring. *Am.J. Med* .2002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [13] **Simo R, Hernandez C, Genesca J, Jardi R, Mesa J.** High Prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*.2002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [14] **Schillie S. F., Xing J., Murphy T. V. et Hu D. J.** Prevalence of Hepatitis B Virus Infection Among Persons With Diagnosed diabetes mellitus. *Disclosures J viral Hepat.* 2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [15] **Mercy A. M, Karoney J .** Hepatitis C virus (HCV) infection in Africa. *Panfrican* . 2013jan .[cited 2016jan]:1-3. Available online at: <http://www.panfrican-medjournal.com/content/article/14/44/full/>.
- [16] **Papastergiou V, Lombardi R, MacDonald, Tsochatzis E.A.** Topical Collection on Hepatitis B : Global Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) Infection. *Curr Hepatology Rep*. 2015jul17. Available online at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [17] **Mostfaoui M.A.** Thèse: Hépatite virale B et C. Tlemcen : université de médecine CHU Tlemcen Service d'infectiologie ; 2012-2013:6-115.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [18] Forum d'El Moudjahid N°14. *Santé-MAG*. 2013 jan.
- [19] **Debzi N.** Diagnostic de l'hépatite virale C. Alger: Unité d'hépatologie CHU mustapha bacha. 2009:3.
- [20] **Soussan P, Le Pendevenc C.** *Biologie clinique* :Virus de l'hépatite B. In : Elsevier Masson SAS, editor.France (Paris) ; 2010.p. 2-5.
- [21] **Berthe K.** Séroprévalence de la co-infection VIH/VHB parmi les clients consultant au CDV de l'Institut Pasteur .Faculté de Médecine et de Pharmacie ;2010.
- [22] Hepatitis B.2015jun22. [Accès Oct2015]. Available from:
<http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf>.
- [23] **Bekondi C.** Aspects cliniques et épidémiologiques des Infections à virus de l'hépatite B en République centrafricaine.Afrique : université de médecine et de pharmacie;2008.
- [24] Twagirimana S.N. Hépatite virale B: *intérêt de l'utilisation des échantillons de sang sèche dans l'extraction de l'ADN viral*;2007-2008.
- [25] **Hureaux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H.** Traité de virologie médicale. Ed ESTEM; 2003.
- [26] **Evans A.A, Cohen C , Block T. M.** Viral Infections of Humans. Hepatitis Viruses: Hepatitis B. ed 2014. p.747-764.
- [27] **Heathcote J, Abbas Z, Alberti A, Benhamou Y,Chen C , Elewaut A et al.**Hépatite B. Organisation Mondiale de Gastroentérologie Recommandation pratique. France; 2008.
- [28] **Soussan P, Le Pendeven C.** Les difficultés d'interprétation du diagnostic virologique de l'hépatite B. *Revue française des laboratoires*. 2005feb. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [29] **Lemoine M.**Traitement de l'hépatite virale B. *La lettre de l'infectiologue*. 2011 mar-apr. p 56-63.
- [30] **Launay O, Floret D.** Vaccination contre l'hépatite B. 2015may. 31:551.
- [31] **Tajiri K, Shimizu Y.** Unsolved problems and future perspectives of hepatitis B virus vaccination. *World J Gastroenterol*..2015Jun. vol.21. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [32] **Haydon E, Benedikt F,**Infection au virus de l'hépatite C (VHC) et consommation de drogues illicites, le Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies. Ottawa ; 2015. p. 1.
- [33] **Djelti F.** Thèse: *Les hépatites virale B et C*. Tlemcen : CHU Tlemcen service d'infectiologie, 2011-2012. p.26-38.
- [34] **Soussan P, Le Pendeven C.** Virus de l'hépatite C. Paris: Hopital Tenon service de virologie. Paris (Tenon): 2010. p. 2-5.
- [35] **Sari Z.** Caractéristique biologique et épidémiologiques de l'hépatite C. Alger : CHU d'Alger. 2009.p. 8-13.
- [36] **Papescu et al.** Biologie cellulaire. 2010. p. 63-74.
- [37] **Segondy M.** Diagnostic et suivi biologique des hépatites virales. Ed virus des hépatites. Montpellier.2005.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [38] **Tangara F.** Seroprevalence de l'infection par le virus de l'hépatite c chez les scolaires a bamako, koulikoro et sikasso. Bamako: université de médecine et de pharmacie: 2006-2007. p. 13-18.
- [39] **Daniel D.** et sous l'égide de l'ANRS et l'AFEF. prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite b ou de l'hépatite C. Paris: EDP Sciences, 2014. p. 98.
- [40] **Jonas L, James Conniff, Connie Kraus, Sarina Schrager.** A Brief Clinical Update on Hepatitis C—The Essentials,» *Wisconsin Medical Society*. 2015Dec (114):263-269. Available online from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [41] **Grimaldi A.** Traité de diabétologie. 2 éd. Médecine-Sciences. 2009jan.
- [42] **Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudie C.** Prévalence et incidence du diabète et mortalité liée au diabète en France. France ; 2010nov. Available from : www.invs.sante.fr.
- [43] **Monnier L, Colette C.** Diabétologie :Définition et classifications des états diabétiques. In : Elsevier Masson, editor. Paris. 2014. p. 37-39.
- [44] **Demir M, Serin E, Göktürk S, Ozturk NA, Kulaksizoglu S, Ylmaz U.** «The prevalence of occult hepatitis B virus infection in type 2 diabetes mellitus patients.,» *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, vol. 20(7), pp. 668-73, Jul 2008. Available online from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [45] **Mekonnen D., Gebre-Selassie S., Fantaw S., Hunegnaw A., Mihre A.** Prevalence of hepatitis B virus in patients with diabetes mellitus: a comparative cross sectional study at Woldiya General Hospital, Ethiopia. *Panafrican Medical Journa*.2014jan21. Available online from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [46] **Onyekwere CA, Anomneze EE, Wali SS.** Prevalence of serological markers of chronic hepatitis B virus infection in diabetics in the Lagos University Teaching Hospital, Lagos. *Niger Postgrad Med J*. 2002sep. Available online from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [47] **Ephraim RKD, Nsiah P, Osakunor DNM, Adoba P, Sakyi SA, Anto EO.** Seroprevalence of Hepatitis B and C Viral Infections among Type 2 Diabetics: A Cross-sectional Study in the Cape Coast Metropolis. *Ann Med Health Sci Res*. 2014sep-oct. (4): 719-722. Available online from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [48] **Soverini V, Persico M, Bugianesi E, Forlani G.** HBV and HCV infection in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabeto*. 2011may15. p. 339. Available online from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [49] **Sangiorgio L1, Attardo T, Gangemi R, Rubino C, Barone M, Lunetta M.** Increased frequency of HCV and HBV infection in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [50] **GulcanA, Toker A, Bulut I, Akcan Y.** Evaluation of risk factors and seroprevalence of hepatitis B and C in diabetic patients. Turkey(Kutahya) *J Investig Med*, 2008. Available online from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [51] **Chen H, Chung-Yi L, Chen P, See T, Lee H.** Seroprevalence of Hepatitis B and C in Type 2 Diabetic Patients. *J Chin Med Assoc.* 2006apr. (69):146-152. Available online from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [52] **NASSIFA B.** Thèse: Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les diabétiques de type 2. Maroc : Faculte de medecine et de pharmacie.2014.
- [53] **Ramana V, Sreedhar Babu K .V.** Prevalence of hepatitis c virus infection in type 2 diabetic patients at a tertiary care hospital. *Mintage journal of pharmaceutical & medical sciences.*2013.(2):24. Available online from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [54] Nowshad Khan, Nisar Khan, Javaid Hussain. Frequency of hepatitis c in type 2 diabetic patients. *Gomal Journal of Medical Sciences.*2014. (12):82. Available online from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [55] **Jadoon N, Shahzad N, Yaqoob R.** Seroprevalence of hepatitis C in type 2 diabetes:evidence for a positive association. *Virology Journal.*2010. p. 3. Available online from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- [56] **Nwokediuko S.C, Oli J.M.** hepatitis c virus infection in nigerians with diabetes mellitus. *Nigerian Journal of Clinical Practice.*2008.p. 96. Available online from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [57] **James A, Georgebest O, Nathaniel N.** Occurrence of Hepatitis C Virus infection in type 2 diabetic patients attending plateau state specialist hospital Jos Nigeria. *Virology Journal.*2009. p. 3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [58] **Mihret A, Solomon A, Solomon A.** Association of Hepatitis CVirus Infectionwith Type II Diabetes in Ethiopia: A Hospital-Based Case-Control Study. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases.*2012. p. 3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [59] **Cadranel JF1, Di Martino V, Lambrey G, Mourlhon C.** Prevalence of hepatitis C infection and risk factors in hospitalized diabetic patients: results of a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [60] **Madny A, Adam A.** Seroprevalence of Hepatitis C Virus among type 2 diabetes mellitus patients in blue Nile state, Sudan. *American Journal of Research Communication.* 2014. p. 144. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [61] **Greca L.F, Pinto L.C, Rados D.R, Canani L.I.** Gross Clinical features of patients with type 2 diabetes mellitus and hepatitis C infection. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.*2012.p. 286. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- [62] **Moutschen M.** Anomalies des cellules de l'immunité naturelle et risque infectieux chez le patient diabétique. *Rev Med Liege.*2005.p. 541-544. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [63] **Fogel LA.** Natural killer cells in human autoimmune. *Arthritis Research & Therapy,* 2013. p. 3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [64] **Julie G.** Gérer l'infection ophtalmologique du diabétique quelles précautions?. Hôpital Charles Nicolle: service d'ophtalmologie. 2013. p. 5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [65] **Stephens H.** Trends Immunol,2001.
- [66] **Berrou E, coll J.** Natural Killer cell function, an important target for infection and tumor protection is impaired in diabetes type 2. PloS one.2013.vol. 08. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [67] **Petit M, Poussier A, Bouillet B, Brindisi C, Hillon P.** Vergès Insulinorésistance : diabète et infection par le virus de l'hépatite C. paris (Dijon) : Service de diabétologie et endocrinologie CHU du Bocage. 2009. p. 403.
- [68] **CDC. Gov.**Diabetes and Hepatitis B Vaccination.
Available: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/hepb_vaccination.pdf.
- [69] **Marcellin P, Asselah T, Boyer N.** «Traitement de l'Hépatite Chronique B,» *Revu Prat*, 2005.

