

UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAID

FACULTE DE MEDECINE



جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب

n°Année 2018-2019

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN SCIENCES MEDICALES

ÉVOLUTION DES CARACTERISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES HÉPATOPATHIES CHRONIQUES VIRALES À PROPOS D'UNE SÉRIE MULTICENTRIQUE DE L'OUEST ALGÉRIEN

Présentée par

Dr BELKHATIR Amal

Maitre assistante en Hépatogastroentérologie

Soutenue le 14 mars 2019

Devant le jury :

Pr. BOUBEKEUR	Mohammed	Président	Faculté de médecine d'Oran
Pr. MANOUNI	Chafika	Membre	Faculté de médecine d'Oran
Pr. RAZIK	Fatiha	Membre	Faculté de médecine d'Alger
Pr. HAMMADA	Talel	Membre	Faculté de médecine de Constantine
Pr BOUASRIA	Hamza	Directeur	Faculté de médecine d'Oran
Pr MEGUENNI	Kaouel	Co-directeur	Faculté de médecine deTlemcen

THÈSE

**POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN SCIENCES MÉDICALES**

ÉVOLUTION DES CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES HÉPATOPATHIES VIRALES À PROPOS D'UNE SÉRIE MULTICENTRIQUE

Dr. BELKHATIR Amal

Maitre assistante en Hépatogastroentérologie

Dedicaces

*A la mémoire de mon père **Belkhatir Boumédiène***

Les mots me manquent pour dire à quel point je regrette ton absence à mes côtés en ce jour solennel. Ce travail t'est dédié en témoignage de ma plus grande affection.

*A ma mère **LEILA***

Vous avez consenti d'énormes sacrifices pour le succès de mes études, grâce à Vos prières et à votre bénédictions, à votre soutien constant et multiforme, votre fille voit aujourd'hui le couronnement de ses efforts.

*Au docteur **BARA KHALED***

Vous avez consenti d'énormes efforts pour le succès de ce manuscrit, sans votre soutien je ne pouvais achever ce travail Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance éternelle.

*A mon frère **Badie** et mes Sœurs **Achouaq, Siham, et Nazifa***

Vous avez toujours été pour moi d'un soutien inestimable tant dans les jours heureux que dans les moments pénibles de ma vie.

Souvent, grâce à vos conseils, à votre soutien, le découragement a cédé la place à l'engagement renouvelé, à l'optimisme.

Je suis sûre que ce jour marquera, pour vous aussi, l'heureux aboutissement d'une longue période d'attente et d'espérance.

*A mes adorables filles **ABIR et HALA***

Votre soutien chaleureux, attentif et affectueux a contribué à créer des conditions favorables au succès de ma thèse.

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de tous vos encouragements et votre grande patience qui m'ont accompagnée tout au long de ce travail.

En témoignage de ma gratitude et de mon affection.

A mes maîtres du primaire, du secondaire, du lycée et mes professeurs de médecine et tous mes professeurs de gastroentérologie tout au long de mon cursus qui m'ont permis d'exercer cette merveilleuse profession.

En reconnaissance à leur dévouement et leurs conseils avisés qui ont constamment éclairé ma route.

A l'ensemble des patients qui ont bien voulu se prêter à notre questionnaire.

A tous ceux dont le nom n'a pas pu être cité

Remerciements

A notre maitre et président de Jury, le professeur Boubekour Mohamed, professeur de chirurgie générale et chef de service de chirurgie générale de l'EHU

Je vous suis particulièrement très reconnaissante d'avoir accepté *de présider le Jury de cette thèse*, Suivre et soutenir ce travail. Vous me faites un très grand honneur. Vos compétences, vos Critiques ainsi que vos suggestions nous aideront à parfaire ce manuscrit Merci pour votre disponibilité, malgré votre importante charge de travail. Je vous prie de voir dans ce modeste travail toute l'expression de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A mon Maitre et Directeur de Thèse, le professeur Bouasria Hamza et Chef de service d'Hépatogastroentérologie EHU Oran

Je tiens à vous remercier infiniment de m'avoir permis de réaliser ce sujet de thèse, de m'avoir encadrée et encouragée tout au long de ce projet, sans vous je n'aurais pu réaliser ce travail. Merci pour votre grande aide, votre patience, votre disponibilité, votre soutien et vos encouragements.

Vous avez toujours été pour moi d'un soutien inestimable tant dans les jours heureux que dans les moments pénibles. Souvent, grâce à vos conseils, à votre soutien, le découragement a cédé la place à l'engagement renouvelé et à l'optimisme. Votre savoir m'a profondément inspiré. Vos remarques scientifiques resteront à jamais gravées dans ma mémoire que ce modeste travail réalisera, pour vous aussi, l'heureux aboutissement d'une longue période d'attente et d'espérance ; Merci pour votre disponibilité et votre aide.

A Mon Codirecteur de Thèse le professeur Meguenni Kaouel, Chef de Service d'épidémiologie et Professeur de la Faculté de Médecine de Tlemcen

Je tiens à vous remercier tout particulièrement pour l'intérêt que vous avez accordé pour cette thèse. Votre encadrement et vos précieux conseils m'ont guidée tout au long de l'élaboration de ce travail. De l'initiation de ce projet, jusqu'à sa finalisation, vous avez sans cesse été présent. Cette thèse est la vôtre aussi. Je me souviendrai de votre soutien indéfectible et de votre patience inaltérable. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude et de mes sincères remerciements.

A Notre Maitre Madame le Professeur Razik Fatiha, Chef de Service des Maladies Infectieuses et Tropicales « Lemaire & Bouakez » EHU El Hadi Flici (ex. El Kettar), Faculté de Médecine d'Alger

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, et la reconnaissance

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, et faire partie de mon jury de thèse. Tout au long de ce travail que vous avez dirigé de main de maître, j'ai pu nous rendre compte de l'étendue de vos connaissances scientifiques et de votre amour du travail bien fait. Vous avez su me guider sur le chemin de la connaissance malgré mes insuffisances. Les mots ne sauraient traduire tout ce que nous vous devons.

Veuillez trouver ici, l'expression de ma plus profonde gratitude. Je vous remercie infiniment de votre aide ainsi que votre disponibilité et votre soutien tout au long de cette expérience enrichissante. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines m'ont profondément émût et resteront pour moi un exemple à suivre.

A Madame le professeur Manouni Chafika, du service d'hépatogastroentérologie de l'EHU d'Oran et professeur de la faculté de médecine d'ORAN

Je vous remercie infiniment pour l'honneur que vous m'avez privilégié en acceptant de juger ce travail. Je vous Suis très reconnaissante toute ma vie, sans votre volonté, soutien, aide et suivie ce manuscrit n'aurait jamais vu le jour. J'ai beaucoup appréciée vos apports pédagogiques tout au long de cette étude et vous remercie infiniment pour m'avoir donné accès aux Dossiers de vos patients, pour m'avoir aidé à compiler les différentes données cliniques et pour toute l'aide apportée lors de ma thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à suivre. Merci pour tous vos conseils et vos apports pédagogiques tout au long de cette étude et également pour nous avoir facilité le contact avec les patients. de m'avoir soutenu indéfectiblement, de m'avoir encadré et orienté en temps opportun jusqu'à ce que ce travail ait été concrétisé. Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A notre maître et juge le professeur Hamada Talal, professeur chef de service d'hépatogastroentérologie CHU Ben Badis et faculté de médecine de Constantine

Vous m'avez fait l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Votre sens de responsabilité, votre sérieux et votre simplicité ont été toujours pour moi un exemple. Merci infiniment d'avoir accepté de faire partie du jury.

J'ai beaucoup appris à votre contact. *Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre disponibilité.* Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma haute considération.

A mon Maître et Professeur Djamel Tayeb, chef de service d'Hépatogastroentérologie CHU Sidi-Bel-Abbès.

Je suis très marquée de l'honneur que vous m'avez fait en m'acceptant dans votre service pour me laisser consulter aisément tous les dossiers de vos patients relatifs à notre thèse et en me guidant dans l'élaboration de ce travail de thèse. Que ce travail puisse représenter le témoignage sincère de ma gratitude et de ma plus haute considération.

A Mon Maître: Monsieur le professeur Doudi Kara Turki, professeur à la faculté de médecine de Sidi-Bel-Abbès et chef de service d'hépatogastroentérologie du chu Sidi-Bel-Abbès

Je vous exprime ici mes remerciements sincères, pour avoir accepté de m'accueillir au sein de votre service, de m'avoir laissé consulter les dossiers de vos malades, pour votre soutien, et vos conseils

J'exprime ma profonde gratitude au DR Manaa Rachid pour son aide, disponibilité, soutien et ses encouragements tout au long de ce travail, sans lui je ne pouvais terminer ce travail laborieux. Je tiens également à exprimer mes vifs remerciements au Docteur Senoussaoui Youcef pour sa collaboration, soutien indéfectible et sa disponibilité pour la réalisation des statistiques. Je témoigne toute ma reconnaissance particulièrement à l'équipe médicale et paramédicale du service d'Hépatogastroentérologie CHU Tlemcen, du service d'hépatogastroentérologie EHU d'Oran, du service d'Hépatogastroentérologie CHU Sidi-Bel-Abbès, le service d'épidémiologie du tout le personnel médical du CHU de Tlemcen. Merci à tous pour votre gentillesse et votre soutien.

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui, grâce à leur aide et leur participation, m'ont permis l'élaboration de ce manuscrit.

Enfin, j'aimerais remercier mes parents de m'avoir permis de réaliser ce travail et de m'avoir toujours soutenue. Merci pour votre patience et vos encouragements.

« Fais de ta vie un rêve, et d'un rêve une réalité »

Antoine de Saint-Exupéry

Dédicace.....	ii
Remerciements	iv
Table des matières.....	vii

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I. INTRODUCTION ET REVUE DE BIBLIOGRAPHIE

I. Introduction.....	1
A. Hépatite B.....	2
II.- Epidémiologie de l'hépatite b en Algérie et dans le monde	2
II.1- Epidémiologie de l'hépatite b dans le monde	3
1. Incidence	5
2. Prévalence :.....	6
3. Mortalité due à l'infection par le virus de l'hépatite B.....	6
II.2.-Etat des lieux de l'épidémiologie de l'hépatite B en Algérie.....	7
II.2.1. Données de prévalence.....	7
II.2.1.1. En population générale	7
II.2.1.2. Chez les donneurs de sang	7
II.2.1.3. En populations à risque.....	7
II.2.1.4. Prévalence de l'hépatite B à l'est de l'Algérie.....	8
II.2.2. Données d'incidence	8
III.-Agent pathogène de l'hépatite B : virus de l'hépatite B.....	8
III.1. -Découverte du virus de l'hépatite B.....	8
III.2.- Classification.....	9
III.3. -Description du virus.....	9
IV.-Organisation du génome viral.....	11
V.- Réplication du virus de l'hépatite B.....	12
VI.- La variabilité du génome du VHB	12
VI.1.-Sérotypes.....	12
VI.2.- Génotypes	13
VI.2.1- Répartition des génotypes dans le monde	13
VI.3.- Mutants du VHB	14
VII.- Transmission et facteurs de risque de l'hépatite B	14
VII.1. -Contagiosité du VHB.....	14
VII.2.-Résistance du VHB.....	14
VII.3.-Modes de transmission.....	15
VII.3.1. -Transmission sexuelle	15
VII.3.2. -Transmission horizontale.....	15
VII.3.3.-Transmission verticale (périnatale ou materno-fœtale)	16
VII.3.4. Transmission nosocomiale	17
VIII. -Physiopathologie.....	18
IX. -Histoire naturelle de l'infection par le VHB.....	18

IX.1.- Hépatite aiguë.....	19
IX.2.- Hépatite fulminante.....	20
IX.3- Hépatite chronique.....	20
IX.3.1.- Une première phase dite d'immunotolérance.....	20
IX.3.2. -Phase immuno-réactive (hépatite B chronique HBeAg-positive).....	21
IX.3.3. La Phase de contrôle immunitaire (état de porteur inactif).....	21
IX.3.4. LaPhase de réactivation (hépatite B chronique HBeAg-négative).....	21
IX.3.5. La Phase HBsAg-négative	22
X.- Manifestations extra hépatiques liées au VHB.....	22
XI. -Les co-infections avec le VHB.....	22
XI.1. -Co-infection VHB et le virus de l'hépatite D (VHD).....	22
XI.1.1.-Historique.....	23
XI.1.2.-Caractéristiques et Structure du virus.....	23
XI.1.3.-Génome.....	23
XI.1.4. Epidémiologie	23
XI.1.5. – CLINIQUE.....	24
XI.1.6-. INDICATIONS DE LA RECHERCHE	24
XI.1.7.-METHODES DE DIAGNOSTIC ET INTERPRETATION	24
XI.2. - CO-INFECTION VHB-VHC.....	25
XI.3. -CO-INFECTION VIH-VHB.....	25
XI.3.1.-Influence de l'infection VIH sur l'histoire naturelle de l'infection VHB.....	25
XI.3.2.-Influence de l'infection VHB sur l'histoire naturelle de l'infection VIH.....	26
XII.- Complications de l'hépatite B.....	26
XII.1.- Cirrhose virale B.....	26
XII.2. -VHB et carcinome hépatocellulaire(CHC).....	27
XIII.- Diagnostic virologique de l'hépatite B.....	27
XIII.1.-Tests sérologiques de détection des antigènes du VHB et des anticorps anti-VHB.....	27
XIII.1.1.-L'antigène de surface du VHB (Ag HBs).....	27
XIII.1.2.-Les anticorps anti-HBs (AcHBs).....	28
XIII.1.3.- Antigène HBe (AgHBe).....	28
XIII.1.4.- Les anticorps anti-HBe (AcHBe).....	28
XIII.1.5.-Les anticorps anti-HBc (AcHBc)	28
XIII.2. Tests moléculaires de détection et de quantification de l'ADN du VHB	28
XIII.3.- Les autres marqueurs virologiques.....	29
XIII.3.1. Génotypes du VHB	29
XIII.3.2. -Profil des substitutions amino-acidiques associées à la résistance.....	29
XIII.3.3.-Quantification du cccDNA intra-hépatique et de l'AgHBs sérique.....	30
XIII.4. -Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD).....	30
XIV. -Cinétique des marqueurs virologiques de l'infection à VHB	30
XIV.1. -Au court des hépatites aiguës	30
XIV.2. - Au court des hépatites chroniques.....	31
XV.-Évaluation de l'atteinte hépatique au cours de l'hépatite B	31
XV.1.-Méthodes Invasives d'évaluation histologique de la fibrose: PBH.....	31
XV.2.-les méthodes non invasives de mesure de la fibrose.....	33
XV.2.1. -Scores biologiques de fibrose hépatique.....	33
XV.2.2. L'élastométrie impulsionnelle : FibroScan® (voir ANNEXE VII).....	34

XVI. -Traitement de l'hépatite virale B.....	34
XVII.-Surveillance des patients non traités.....	35
XVIII.- Transplantation hépatique	35
XIX.-Prévention	36
XIX.1.- Mesures préventives générales.....	36
XIX.2.- Vaccination contre l'hépatite virale B.....	36
XIX.3.Immunothérapie passive par les immunoglobulines spécifiques anti-HBs.....	37
XX.-Dépistage du virus de l'hépatite B.....	37
B. Hépatite C.....	37
I.-Introduction	37
II.- Epidémiologie de l'hépatite virale C.....	38
II.1. - Dans le monde	39
En Afrique.....	42
II.2. - En Algérie.....	42
II.2.1. -Incidence de l'hépatite virale C	42
II.2.2. -Prévalence de l'hépatite virale C.....	43
II.3.- Les autres pays du Maghreb.....	44
II.5.- France et Europe.....	45
III.- Agent pathogène de l'hépatite C : virus de l'hépatite C	45
III.1.- Découverte de l'agent étiologique responsable de la maladie	45
III. 2.- Virus de l'hépatite C.....	46
III.2.1.- Taxonomie.....	46
III.2. 2.- Structure des particules virales	46
IV. -Structure du génome.....	47
V. -Cycle réplicatif du VHC [135]	48
VI. -Variabilité génétique du VHC	48
VI.1. -« Quasi-espèces » du VHC	49
VI.2. -Génotypes du VHC.....	49
VII. -Modes de transmission du VHC.....	51
VII.1. -La toxicomanie intraveineuse.....	52
VII.2.- La transfusion de sang ou de produits dérivés du sang	52
VII.3.- En cas d'accident d'exposition au sang (AES).....	52
VII.4.-la Transmission sexuelle	52
VII.5.- Transmission dans l'entourage.....	53
VII.6. -Transmission mère-enfant	53
VII.7.- Autres modes de transmission.....	53
VIII. -Réponses immunitaire contre le VHC.....	53
VIII.1.-Réponses immunitaire contre le VHC Type humoral.....	54
VIII.2.-Réponses immunitaire contre le VHC Type cellulaire.....	54
IX. -Évolution de l'hépatite virale C.....	54
IX.1.- Hépatite C aigue.....	56
IX.2.- Hépatite C chronique.....	57
IX.2.1. -Hépatite chronique à transaminases normales.....	58

IX.2.2.- Hépatite chronique C minime.....	58
IX.2.3.- Hépatite chronique modérée ou sévère.....	58
IX.3.- La cirrhose.....	59
IX.4. Le carcinome hépato-cellulaire.....	59
X.- Fibrose et facteurs influençant son évolution.....	61
XI.-Évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C.....	62
XI.1.- Ponction biopsie du foie (PBH):gold standard.....	62
XI.2.- Les marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique.....	64
XI.2.1.-Les tests sanguins.....	64
XI.2.2.-FIBROSCANNER (voir ANNEXE VII).....	66
XI.2.3. -interprétation des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose (annexes XI, XIV).....	66
XII.- Manifestations extra-hépatiques.....	66
XII.1.- Manifestations extra-hépatiques certainement liées au VHC.....	67
XII.1.1.-Cryoglobulinémie mixte.....	67
XII.1.2. –Asthénie.....	67
XII.1.3.- Glomérulonéphrites membrano-prolifératives.....	67
XII.1.4.-Porphyries cutanées tardives.....	68
XII.1.5.-Production d'auto-anticorps.....	68
XII.1.6.-Syndrome sec.....	68
XII.2.- Manifestations extra-hépatiques probablement liées au VHC.....	68
XII.3.- Manifestations extra-hépatiques fortuites.....	69
XIII. -Co-infection VIH-VHC.....	69
XIV. -Insulino-Résistance et Hépatopathie post virale C.....	70
XV. -Techniques de diagnostic de l'infection par le VHC.....	71
XV.1.-Méthodes indirectes.....	72
XV.1.1. Tests rapides d'orientation diagnostic (TROD) (voir ANNEXE VII).....	72
XV.1.2. - Papier buvard (dried blood spot).....	72
XV.1.3.- Tests sérologiques de détection des anticorps anti-VHC.....	72
XV.2.- Méthodes directes.....	73
XV.2.1.-Détection et quantification de l'antigène de capsid du VHC.....	73
XV.2.2. -Détection et quantification de l'ARN du VHC.....	74
XV.2.3.-Détection simultanée de l'Ag de capsid et Ac anti VHC : (test COMBO).....	74
XV.2.4.-Détermination du génotype du VHC.....	74
XV.3.-Implications du Diagnostic des hépatites virales C en pratique.....	75
XVI. Traitement actuel de l'hépatite C.....	77
XVI.1.- Nouvelles classes thérapeutiques.....	77
XVI.2.-Nouvelles Recommandations du traitement de l'hépatite c En Algérie.....	77
XVII.-Perspectives de vaccin contre le VHC.....	78
XVIII. -Recommandations sur le dépistage de l'hépatite C.....	78
Problématique.....	80
Au niveau mondial.....	80
En Europe.....	81
En Afrique.....	81

Au Maghreb.....	82
En Algérie.....	82
Objectifs.....	87
CHAPITRE II - MATÉRIEL ET METHODE.....	88.
I- Matériel et Méthode.....	88
I-1 Cadre d'étude.....	88
I-2 Type d'étude	88
I-3 Population d'étude	89
II. Méthodologie.....	89
II. I. Critères d'éligibilité.....	89
II-1.1. Critères d'inclusion.....	89
II-1.2. Critères d'exclusion.....	90
II-1.2.1. Biais identifiés de sélection.....	90
II-1.2.2. Biais de mesure (ou d'information ou d'observation)	90
II-1.2.3. Biais de confusion (facteur concomitant)	90
III- Enquête clinique.....	91
IV- Troisième étape de l'étude.....	91
IV-1- L'enquête virologique.....	92
1. Marqueurs directs.....	94
2. Marqueurs indirects.....	94
IV-2- Biologie (voir ANNEXE III).....	94
V- Bilan Morphologique.....	95
VI- Histologie.....	95
VII-Critères de diagnostic.....	95
VIII- Suivi.....	96
IX- Techniques d'exploitation des résultats.....	96
IX-2 -Saisie des données.....	96
IX-3 -Analyse Statistique des données.....	96
X.-Contraintes et Limites de l'étude.....	97
CHAPITRE 3. RESULTATS.....	98
I- INTRODUCTION.....	98
II. -La prévalence de l'hépatite B et C dans l'ouest Algérien de 2009 à 2015.....	98
III- Étude des Hépatites Virales B etC de l'Ouest Algérien.....	99
III.1. -Caractéristiques générales de la Population d'étude.....	99
III.2.- Fréquence de recrutement par années des hépatopathies virales B et C.....	100
III.3.- Sur le plan épidémiologique.....	101

III.4.- Répartition des patients selon le lieu de naissance.....	102
III.5.- Répartition des patients selon le service d'origine.....	102
III.6.- Répartition des patients selon l'origine.....	102
III.7.- Répartition des patients selon les conditions socioéconomiques.....	103
III.8.-. Modes probables de contamination.....	103
III.9.- Modes de découverte des hépatites virales B, C dans notre population d'étude.....	104
III.10. -Les Antécédents Médico-chirurgicaux des patients de l'étude.....	104
III.11. -Signes clinique-biologique et morphologique d'hépatopathie chroniques.....	105
III.12.- Répartition des patients selon les principaux signes cliniques d'appel:	106
III.13.- Répartition des patients selon les paramètres biologiques	106
III.13.1.-le syndrome de cytolysé.....	106
III.13.2.-le syndrome de cholestase	106
III.13.3.-le syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire	107
III.14. -Aspects évolutifs des hépatopathies virales	107
IV.- Étude des patients selon le type d'Hépatite Virale	108
Hépatite B.....	108
I- Répartition de l'hépatite B selon le mode de découverte.....	108
I.1.-Circonstances diagnostiques de l'hépatite virale B au sein de la population d'étude (N=453).....	108
II. - Répartition des patients avec une hépatite B selon l'année de diagnostic	109
III. - Répartition des patients selon le sexe.....	110
IV.- Répartition de la population avec une hépatite B chronique selon l'âge	110
V. - Répartition des porteurs de l'hépatite B en fonction de l'âge et le Sexe.....	111
VI. - Répartition des porteurs de l'hépatite B en fonction de l'origine	111
VII- Répartition des patients avec hépatite B chronique selon les habitudes toxiques.....	112
VIII- Répartition des patients avec hépatite B en fonction des conditions socio-économiques	112
IX- Répartition des patients avec une hépatite B en fonction du lieu de naissance	112
X. - Répartition des patients avec hépatite B selon le service d'origine.....	113
X. - Répartition des porteurs de l'hépatite B selon les modes de contamination probables.....	113
XI.- Répartition des patients avec hépatite B selon les antécédents Médico-chirurgicaux.....	114
XII. - Répartition des patients avec hépatites B en fonction du motif de consultation.....	115
XIII.-Les aspects échographiques des patients avec hépatite B.....	116
XIV.- Répartition des patients avec une hépatite B chronique selon le statut histologique.....	116
XV.- Les aspects biologiques	117
XV.1.- Répartition des patients avec une hépatite B chronique selon le taux de Bilirubine.....	117
XV.2.- Répartition des patients selon la cholestase	117
XV.3.-. Répartition des patients selon la valeur du TP.....	118
XV.4.-. Répartition des patients selon la cytolysé	118
XVI.- Répartition des patients avec une hépatite B chronique selon la charge virale.....	118
XVII.- Répartition des porteurs chroniques du VHB selon le statut Ag HBe et AC antiHBe.....	119

XVIII.- corrélation transaminases et charge virale des patients avec hépatite B chronique	119
XIX.- Corrélation cytolysé et Ag HBe des patients porteurs de l'hépatite B chronique	119
XX.- Corrélation entre la replication virale (Statut HBe) et la charge virale.....	120
XXI.-Répartition des patients selon les tranches d'âge et le degré de fibrose.....	120
XXII. - Corrélation entre le sexe et la fibrose des patients avec hépatite B chronique.....	121
XXIII.-Corrélation diabète et fibrose chez les patients avec une hépatite B chronique.....	121
XXIV. Répartition des patients avec une hépatite B chronique selon l'alcoolisme et la fibrose	122
XXV.- Répartition des patients avec une hépatite B CHRONIQUE selon la cytolysé et la fibrose.....	122
XVI.- Corrélation statut HBe et la fibrose chez les patients avec une hépatite B chronique.....	123
XXVII. -Répartition des patients avec hépatite B selon la charge virale et la fibrose hépatique	123
XXVIII.- Les Facteurs associés à des Lésions Hépatique Sévères.....	123
V.-Étude des patients selon le type d'Hépatite Virale : Hépatite C.....	124
I.- Répartition des patients avec une infection virale au VHC selon le sexe	124
II.- Répartition des patients avec une hépatite C chronique selon l'ÂGE.....	124
IV.-Répartition des patients avec hépatite C selon l'origine	125
V. -Répartition des hépatites C en fonction du lieu de naissance.....	125
VI. -Répartition des patients avec hépatite C selon le service d'origine	126
VII.-Répartition des patients avec hépatite C en fonction de l'année du diagnostic.....	126
VIII. -Répartition des patients avec une hépatite C chronique selon les Habitudes Toxiques.....	127
IX. -Répartition des patients selon les antécédents Médico-chirurgicaux.....	127
X. -Répartition des patients avec une hépatite virale C en fonction des circonstances de découverte.....	128
XI. -Répartition des patients avec une hépatite virale C selon les facteurs de risques.....	129
XII. -Répartition des patients avec hépatite C selon les modes de transmission probables.....	131
XIII. -Répartition des hépatites C en fonction des signes cliniques en 1 ^{ère} consultation.....	132
XIV.- Répartition des hépatites C selon signes physiques et perturbations biologiques	132
XV. -Répartition des patients avec hépatite C selon le taux de Bilirubine.....	133
XVI.-Répartition des patients avec une hépatite C selon la cholestase	133
XVII. -Répartition des patients avec une hépatite C selon le TP.....	134
XVIII.-Répartition des patients avec une hépatite C selon la cytolysé.....	134
XIX. Répartition des patients avec une Hépatite C selon le statut histologique.....	134
XX. -Répartition des patients avec une hépatite C selon le génotype viral.....	136
XXI. Répartition des patients avec hépatite C chronique selon les sous-types du Génotype du VHC.....	136
XXII. - infection au VHC selon les résultats de l'échographie abdominale	137
XXIII. Répartition des patients avec une hépatite virale C selon la charge virale	137
XXIV. -les facteurs associés à des lésions hépatiques sévères chez les patients avec hépatite C.....	138
XXIV.I.-Répartition des patients avec une infection au VHC selon l'âge et la fibrose hépatique	139

XXIV.2.-	Corrélation entre le sexe des patients avec hépatite C et la fibrose hépatique.....	139
XXIV.3.-	Corrélation diabète et lésions hépatiques de fibrose chez les infectés au VHC.....	140
XXIV.4.-	Répartition des patients avec hépatite C selon l'alcoolisme et la fibrose hépatique	140
XXIV.5.-	Corrélation entre cytolysé et stade de fibrose hépatique chez patients avec hépatite C	140
XXIV.6.-	Corrélation charge virale et statut histologique chez les hépatites chroniques C.....	141
XXIV.7.-	Répartition de l'hépatite virale chronique C selon génotype et degré de fibrose.....	141
XXIV.8.-	Corrélation type de virus C et sévérité histologique des hépatites C.....	142
XV.-	Facteurs prédictifs de cirrhose chez les patients avec une hépatie C.....	142
VI.-	Etude des patients avec hépatites virales chroniques b&c au stade de cirrhose.....	143
I –	SUR LE PLAN ÉPIDÉMIOLOGIQUE.....	143
I.1.-	Répartition des cirrhoses post virale B&C en fonction de l'année du diagnostic.....	143
I.2.-	Répartition des patients avec cirrhose post virale B& C selon les tranches d'âge	144
I.3.-	Répartition des patients avec hépatites chroniques B et C au stade de cirrhose et sexe.....	144
I.4.-	Répartition des patients cirrhotiques post virale B, C selon l'âge et le sexe	144
I.5.-	Répartition des patients avec cirrhose post virale B et C selon l'origine.....	145
I.6.-	Répartition des patients avec cirrhose post virale B, C selon le lieu de naissance.....	145
I.7.-	Répartition des patients avec cirrhose post virale B &C selon le service d'origine.....	146
II.-	Répartition des cirrhoses post virale B, C selon les Antécédents Médicaux Chirurgicaux	146
III.-	Répartition des hépatites virales chroniques au stade de cirrhose selon le type de virus	147
IV.-	Facteurs de risque associé chez les patients avec hépatites B & C au stade de cirrhose.....	147
V.-	Répartition des patients avec une cirrhose post virale b & c selon les signes cliniques.....	148
V.1.-	Signes révélateurs.....	148
V.2.-	Signes cliniques.....	148
VI.-	Répartition des cirrhoses post virales B & C selon les résultats du bilan biochimique	149
VI.1.-	Répartition des patients cirrhotiques post virale B, C selon la cytolysé	149
VI.2.-	Répartition des cirrhoses post virales B, C et degré de l'insuffisance hépatocellulaire	149
VI.3.-	Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de bilirubine.....	150
VI.4.-	Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de la Gamma GT.....	150
VI.5.-	Répartition des patients cirrhotiques selon le taux des PAL.....	150
VI.6.-	Répartition des patients cirrhotiques selon le statut Ag HBe.....	151
VII.-	Répartition des patients cirrhotiques selon les données de l'échographie abdominale.....	151
VIII.-	Répartition des cirrhotiques selon les Résultats de la Fibroscopie (FOGD).....	151
IX.	Répartition des patients cirrhotique selon la classification de Child et pugh.....	152
X –	Evolution des patients avec cirrhoses post virales B & C	153
X.1.-	Hémorragies digestives (RVO).....	154
X.2.-	Ascite.....	154
X.3.-	Encéphalopathie hépatique.....	155
X.4.-	Ictère.....	155
X.5.-	Carcinome Hépatocellulaire.....	155
XI.-	Morbidité et mortalité au cours du suivi des patients.....	156
XI.1.-	Complications au cours du suivi en dehors du décès en fonction du SCORE Child Pugh	156
XI.2.-	Complications au cours de l'évolution en dehors du décès et 'Année du suivi.....	156

VII.6. -Transfusion sanguine.....	191
VII.7. -les soins dentaires.....	192
VII.8. -Le Tatouage, scarification et piercing.....	193
VII.9. -Les usagers de drogues injectables (UDI).....	194
VII.10. -La transmission de la mère à l'enfant lors de l'accouchement.....	194
VII.11. -Facteurs de risque non identifiés.....	195
VII.12. -Origine géographique.....	201
VII.13. -Antécédents médicaux et chirurgicaux.....	201
VII.14. - Principales voies de transmission du VHB et VHC dans l'ouest algérien.....	202
VIII. -Les circonstances de découverte.....	202
IX. -Sur le plan biochimique.....	203
X. -Sur le plan virologique.....	204
X.1. -Les marqueurs virologiques de l'hépatite B.....	204
X.2. -Marqueurs virologique de l'hépatite C.....	205
X.3. -Le génotype viral C.....	206
X.4. -Une Co-infection VHB – VHC.....	211
XI. -Les données échographiques et histologiques.....	211
XII. -Sur le plan histologique.....	213
XIII. - LES CIRRHOSES POST VIRALES B & C.....	213
XIII.1. -Facteurs de risque d'hépatopathies cirrhogènes virales.....	213
XIII.2. -Age de survenue de la cirrhose.....	214
XIII.3. -Le sexe.....	215
XIII.4. -Antécédents des patients cirrhotiques.....	216
XIII.5. -Circonstances de découverte.....	217
XIII.6. -Signes cliniques.....	218
XIII.7. -Bilan Biologique.....	218
XIII.8. -Les données de l'imagerie.....	218
XIII.9. -Endoscopie.....	220
XIII.10. -Ponction biopsie du foie.....	220
XIII.12. -Stadification.....	221
XIII.13. -Les complications.....	221
XIV. -Les facteurs prédictifs de cirrhose dans la cohorte.....	223
XV. -Les aspects évolutifs de la population étudiée.....	226
XVI. -Mortalité.....	227
Conclusion.....	229
Perspectives.....	232
Références bibliographiques.....	234
Annexes.....	248
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	

INTRODUCTION ET REVUE DE BIBLIOGRAPHIE

I. Introduction

Les infections par les virus B et C représentent une cause majeure d'hépatite chronique. Cette dernière est définie par l'existence de lésions histologiques associant à divers degrés, nécrose hépatocytaire, infiltrat inflammatoire et fibrose. Elle peut évoluer vers la cirrhose puis le carcinome hépatocellulaire. Les circonstances conduisant à la découverte d'une hépatite chronique virale sont schématiquement au nombre de 3 :

- Cadre diagnostique : découverte orientée par l'existence de signes cliniques évocateurs.
- Situation de dépistage : Dépistage systématique, ou orienté (population exposée aux risques)
- Situation intermédiaire : constatation d'une élévation de l'activité sérique des transaminases à l'occasion d'un bilan biologique systématique.

Les hépatites virales notamment celles dues aux virus des hépatites B et C, causent respectivement chaque année, des décès suite à un cancer du foie qu'ils peuvent engendrer. Outre cela, le dépistage des hépatites n'est pas systématique, hormis chez les donneurs de sang et les personnes à risques.

L'infection par le VHB se caractérise par une hépatite aiguë, le plus souvent asymptomatique surtout dans la petite enfance. Si la guérison spontanée survient dans 90 % des cas, deux types de complications peuvent survenir : une forme fulminante (moins de 1% des cas symptomatiques), et un passage à la chronicité avec le risque d'évolution vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire. Le risque de passage à la chronicité (persistance de l'antigène HBs, AgHBs) est majeur en cas de contamination avant l'âge de 5 ans. Schématiquement, 10% des hépatites aiguës B passent à la chronicité et 20% environ de ces formes chroniques évoluent vers une cirrhose après dix à trente ans d'évolution. Le risque relatif de carcinome hépatocellulaire sur ce terrain est 200 fois plus élevé que celui de la population normale^[19].

L'infection par le virus de l'hépatite C est dans la majorité des cas asymptomatique ou paucisymptomatique marquée par une asthénie, un sub-ictère et une augmentation des transaminases oscillant entre deux à plus de 10 fois la limite supérieure des valeurs^[19].

Après la phase aiguë, 55 à 85% des hépatites C survenant à l'âge adulte évoluent vers une forme chronique longtemps asymptomatique qui se traduit sur le plan biologique par la détection persistante pendant plus de six mois de l'ARN du VHC dans le sang circulant (virémie). L'hépatite C chronique peut se compliquer de cirrhoses (10 à 20% des cas) et de cancer primitif du foie (Carcinome hépatocellulaire (CHC)), dans 15 à 20% des cas ayant une cirrhose après plusieurs décennies d'évolution^[19]. Les facteurs de risque de transmission des virus des hépatites B et C sont bien connus. Ces virus sont hématogènes c'est-à-dire qu'ils se transmettent par le contact de sang à sang contaminé par contact direct ou cutanéomuqueux. Le virus de l'hépatite B (VHB) est présent dans la plupart des liquides biologiques des personnes infectées, donc transmissible par voie sexuelle et percutanée, de la mère à l'enfant et lors de contacts proches non sexuels essentiellement intrafamiliaux. Le principal mode de transmission du VHC est la voie sanguine et dans les pays industrialisés, ce mode de transmission est principalement lié à l'usage de drogues par voie nasale et intraveineuse. D'autres facteurs sont également associés à cette infection, comme l'âge (≥ 30 ans), la transfusion sanguine avant 1991, la naissance dans un pays de forte ou moyenne endémicité

pour le VHC (Afrique, Asie, Moyen-Orient, sous-continent indien, Pacifique)¹²⁰¹. Le tatouage a également été décrit comme à risque de transmission en cas de non-respect des bonnes pratiques (asepsie, matériel à usage unique, stérilisation du matériel). La transmission materno-foetale est rare (<3%) de même que la transmission sexuelle.

Les enquêtes de séroprévalence qui ont été réalisées jusqu'à ce jour pour préciser l'épidémiologie des hépatites B et C en Algérie font défaut dans certaines régions du pays. Plus récemment, les données actuelles ont fait l'objet de quelques travaux qui ont montré la pertinence de ces données en termes de tendances hospitalières des complications des hépatites B ou C chroniques, de certaines de leurs comorbidités et de la mortalité associée.

C'est dans un contexte d'actualisation croissante des données sur les hépatites chronique B et C que ce travail a été effectué afin de conforter notre apport dans l'évolution des caractéristiques clinique et épidémiologique des hépatites B ou C dans l'ouest algérien.

Hépatite B

L'hépatite B est une maladie infectieuse grave, extrêmement contagieuse, 100 fois plus que le VIH et 10 fois plus que l'hépatite C, due à une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et entraînant une inflammation du foie. Elle représente un sérieux problème de santé publique au niveau du globe terrestre et provoquerait plus de 600 000 décès par an dans le monde (WHO. Hepatitis B Vaccines, 2009). On estime à 2 milliards le nombre de personnes touchées par cette maladie, dont plus de 350 millions sont des porteurs chroniques capables de transmettre le virus pendant des années¹²¹¹. Entre 15 et 40 % de ces derniers développent des complications hépatiques de type cirrhose, lésion du foie et hépatocarcinome¹²²¹, ce dernier constitue le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde¹²³¹ et on estime à plus de 300 000 le nombre de nouveaux cas de CHC observé par an dans le monde et un million de personnes décéderont chaque année de cette infection¹²³¹.

Les chiffres de l'OMS, en 2015 ont estimé qu'en 2015, il y avait 257 millions de personnes, pour la plupart des adultes nés avant l'introduction du vaccin contre l'hépatite B, qui vivaient avec une infection chronique par le VHB¹²⁴¹ et 887 000 décès chaque année à cause des complications engendrées par l'hépatite B¹²⁴¹.

La prévalence du VHB varie d'une région à l'autre, allant des zones de faible prévalence (inférieure à 2% et qui regroupent l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord, la Nouvelle Zélande et l'Australie)¹²⁵¹, aux zones de forte prévalence (supérieure à 8% et qui sont formées de l'Afrique subsaharienne, le sud-est asiatique et la Chine)¹²⁶¹. L'Algérie est située dans la zone de moyenne endémicité¹²³¹. Malgré l'existence d'un vaccin efficace, recommandé par l'organisation mondiale de la santé depuis 1991, le nombre de malades atteints chroniquement par la maladie reste très élevé¹²⁴¹.

II- ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HÉPATITE B EN ALGÉRIE ET DANS LE MONDE

L'hépatite B représente la principale cause de pathologie hépatique aigüe ou chronique dans le monde, notamment les cirrhoses et le carcinome hépatocellulaire. La prévalence du VHB est de 5,4 % à l'échelle mondiale, contre 1 % pour celle du VIH et 3 % pour celle du virus de l'hépatite C¹²⁷¹.

II.1- ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HÉPATITE B DANS LE MONDE

Parmi les nombreuses causes virales de maladie chez l'homme, il n'en existe que très peu qui ont une importance plus élevée à l'échelon mondial que le virus de l'hépatite B ^[131]:

- Plus de 2 milliards de personnes dans le monde présentent actuellement une évidence sérologique d'une infection par le VHB en cours ou passée.
- 250 millions de personnes sont infectées de manière chronique et risquent de développer des pathologies hépatiques en rapport avec le VHB ^[28].
- Environ 15–40% des patients infectés de manière chronique développeront une cirrhose, progressant vers une insuffisance hépatique et/ou un carcinome hépatocellulaire. ^[29].
- Chaque année il y a plus de 4 millions de cas cliniques aigus d'infection par le VHB.
- En 2010, l'OMS a estimé qu'il y avait 786 000 morts annuellement en relation avec le VHB.

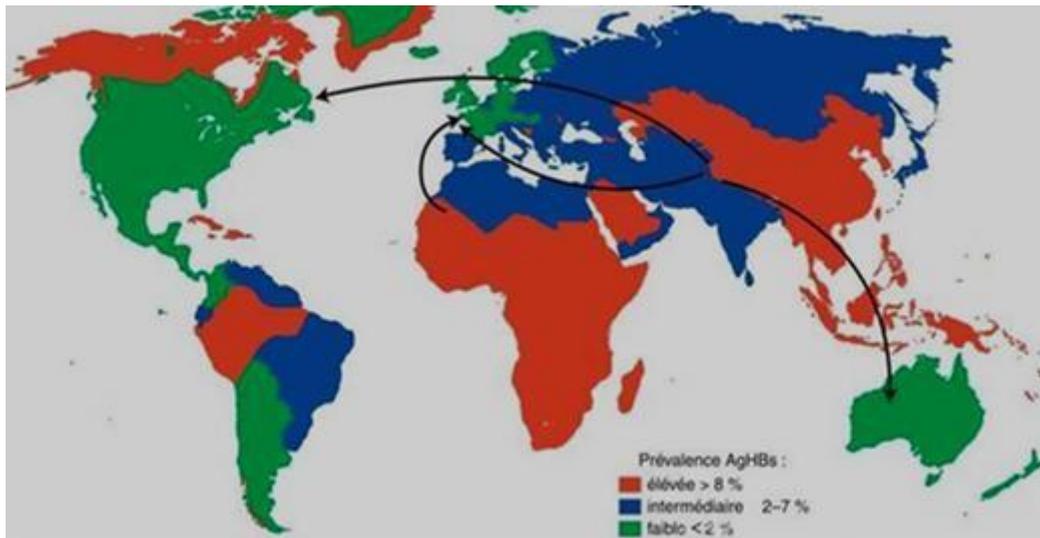
Dans le cadre de l'action mondiale pour la prévention et la lutte contre l'hépatite virale B ; Le rapport mondial de l'OMS sur l'hépatite pour 2017 (WHO Global hepatitis report, 2017) indique que, les dernières données épidémiologiques faisaient état de plus de 2 milliards de personnes infectées par le virus de l'hépatite B (VHB), soit une personne sur trois et près de 10 à 30 millions de nouvelles contaminations par an. Les porteurs chroniques sont estimés à plus de 350 millions, capables de transmettre le virus pendant des années. Dans leur grande majorité, ces gens n'ont pas eu accès aux dépistages et aux traitements qui pourraient leur sauver la vie. Par conséquent, des millions de personnes sont confrontées au risque d'évolution lente vers une maladie chronique du foie, le cancer et la mort.

Le nombre des nouvelles infections à VHB a baissé grâce à une progression de la couverture de la vaccination anti-VHB chez les enfants. Dans le monde, 84% des enfants nés en 2015 ont eu les 3 doses recommandées du vaccin contre l'hépatite B (OMS 2017).

Le VHB est un virus ubiquitaire ^[30]. L'infection par ce virus est mondialement répandue (fig1). Les porteurs chroniques qui constituent le réservoir du virus, sont inégalement répartis sur le globe.

La répartition du VHB est endémique ^[21]; il existe cependant d'importantes disparités selon les zones géographiques ^[31] délimitant classiquement trois catégories de zones (Fig. 1).

La prévalence du VHB varie significativement selon les différentes régions du monde (Fig. 2). C'est dans les Régions OMS du Pacifique occidental et de l'Afrique que la prévalence de l'hépatite B est la plus forte, avec respectivement 6,2% et 6,1% de la population adulte infectée. Dans les Régions OMS de la Méditerranée orientale, de l'Asie du Sud-Est et de l'Europe, on estime que, respectivement, 3,3%, 2% et 1,6% de la population sont infectés. L'infection touche 0,7% de la population de la Région OMS des Amériques (WHO 2017). Dans la littérature, une distinction est faite habituellement entre les régions d'endémie haute, moyenne, basse et très basse:

Fig. 1 : Distribution géographique de l'HBV dans le monde

Source **Petit MA, Trépo C.** Virologie de l'hépatite B. EMC - Hépatologie 2014 ; 9 (2) :1-18

♣ Les zones de forte endémie

(Prévalence de l'Antigène HBs (AgHBs) supérieure à 8%, atteignant 20% dans certaines zones); et intéressent les continents suivants:

Afrique Sub-saharienne, Asie du Sud-est, la Chine, les pays de Méditerranée Orientale, à l'intérieur du Bassin Amazonien, l'Alaska, le nord du Canada et certaines parties du Groenland certaines zones des Caraïbes et certains pays de l'Europe de l'Est (Albanie, Moldavie, Roumanie), dans la plupart des îles Pacifiques (excepté l'Australie, la Nouvelle-Zélande et le Japon), certains pays du Moyen-Orient (Arabie Saoudite, Egypte, Jordanie, Oman, Yémen).

Cette zone concerne environ 45% de la population mondiale. Dans ces pays, le risque d'infection au cours de l'existence est supérieur à 60%(OMS 2001). La transmission s'effectue le plus souvent par voie verticale (de la mère à l'enfant, en Asie principalement) mais aussi de façon horizontale (d'enfant à enfant, en Afrique Noire principalement). La dissémination intrafamiliale du virus est le plus souvent aggravée par les mauvaises conditions d'hygiène et la promiscuité importante ^[31,32].

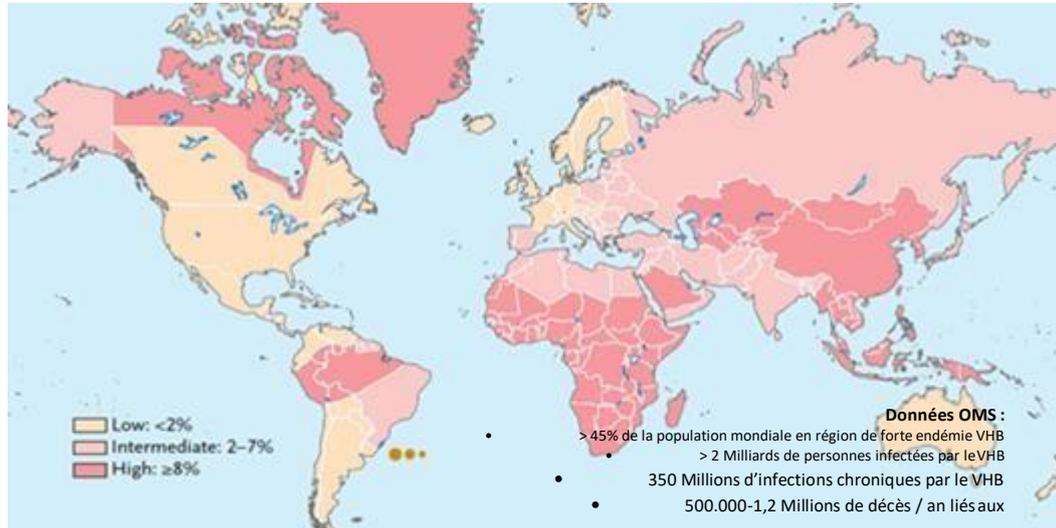
♣ Les zones de moyenne endémie (Prévalence de l'Ag HBs entre 2 et 8%)

Dans ces régions du globe, La contamination a lieu à tous les âges de la vie (prédominant chez les nourrissons et les enfants), par transmission périnatale, horizontale ou sexuelle ^[33] et recouvrent : le pourtour méditerranéen, l'Afrique du nord, l'Europe de l'est et du sud l'Amérique latine, le Moyen-Orient, l'Inde, une partie de l'Amérique Centrale et de l'Amérique du sud, en Asie centrale et de l'Ouest, en Russie.Cette zone concentre environ 43% de la population mondiale.

♣ Les zones de faible endémie (Faible Prévalence de l'Ag HBs moins de 2%)

En Australie (excepte chez les Aborigènes), en Nouvelle-Zélande, en Europe du Nord et de l'Ouest et en Amérique du Nord et le Japon. Environ 12% de la population mondiale vit dans ces zones. Dans ces régions, le pourcentage de porteurs chroniques peut, cependant être plus élevé

Fig. 2 : Prévalence de l'AgHBs dans le monde en 2006



(Kourtis NEJM 2012, LavanchyJClinVirol 2005)

Parmi les populations dites à risques, notamment les toxicomanes, les homosexuels, les sujets à partenaires multiples, les professionnels de la santé. Dans ces pays l'infection virale n'est pas endémique survient surtout à l'âge adulte et se transmet principalement par les rapports sexuels et les toxicomanies ¹³⁴.

Ainsi, près de 88% de la population mondiale vit dans des zones de moyenne (43%) et forte (45%) endémie avec un risque d'infection corrélé au taux d'endémicité ¹²⁰. De manière générale l'incidence et la prévalence sont inversement proportionnelle au niveau socioéconomique ¹³⁵.

1. Incidence

Les systèmes de surveillance ne recensent que les nouveaux cas d'hépatites aiguës symptomatique, qui ne représentent que 30 à 50% des infections à VHB contractées par les adultes et seulement 5 à 15% par les enfants ¹³⁶. En 2002, l'OMS estime à plus de 4 millions les cas d'hépatites aiguës survenant chaque année dans le monde.

■ **Aux Etats-Unis**, elle a diminué de 78% entre 1990 et 2005, passant de 8,5 à 1,9 pour 100 000 habitants ¹³⁷.

■ **En Europe**, l'incidence varie selon les zones géographiques. Dans sa partie occidentale, elle est estimée à 1 pour 100 000 habitants dans les pays scandinaves ainsi qu'au Royaume-Uni. En revanche elle est de 6 pour 100 000 dans les pays du sud de l'Europe. En Europe centrale, l'incidence est d'environ 20 pour 100 000.

Fig 3 : Prévalence de l'AgHBS en Europe, en 2009

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

■ **Dans certains pays d'Asie Centrale**, dans lesquels l'incidence varie de 27 à 40 cas pour 100 000 habitants ¹³⁸¹.

■ **En Afrique** les données sur l'incidence sont peu renseignées, faute d'études.

2. Prévalence

Touche 360 millions de personnes soit 5% de la population mondiale. Sa répartition est très inégale, la prévalence varie de 0.1% à 20 % selon les zones géographiques. A l'intérieur d'un pays ou d'une région, la distribution est variable, notamment dans quelques pays ayant plusieurs communautés ethniques comme l'Afrique du Sud ou la Nouvelle Zélande où il y a des différences entre les populations caucasiennes et aborigènes. Cela peut être expliqué par des différences dans le mode de transmission en rapport avec les variations des conditions socio-économiques et des coutumes ¹³³¹.

La Chine réunie, à elle seule, le tiers des porteurs chroniques avec 120 millions de personnes et selon les études, on estime que 35 à 62% de la population ont des marqueurs du VHB ¹³⁹¹. En Afrique, la prévalence est estimée à 65 millions de personnes en 2007 et on estime que 56 à 98% de la population a été en contact avec le VHB ¹⁴⁰¹.

3. MORTALITÉ DUE A L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B

Le VHB représente la 10^{ème} cause de mortalité dans le monde et une des trois premières causes de décès en Asie et en Afrique ¹²³¹. Selon l'OMS, En 2000, ce chiffre était équivalent avec une répartition géographique très inégale :

- 76% des décès survenu en Asie et dans la région pacifique,
- 11% en Afrique,
- 8% en Europe,
- 3% dans le bassin méditerranéen et
- 2% en Amérique du Nord et du Sud.

600 000 décès étaient liés à l'hépatite B dans le monde en 2002 (OMS 2002). Chaque année 263 000 personnes décèdent en Chine, des suites du VHB ce qui représente 37 à 50% des décès liés à l'hépatite B dans le monde ^[41].

Certaines sources estiment le nombre de décès lié à l'hépatite B dans le monde à 1,5 million chaque année, dont 255 000 en Afrique subsaharienne ^[42,43].

II.2.-ÉTAT DES LIEUX DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HÉPATITE B EN ALGÉRIE

II.2.1. DONNÉES DE PRÉVALENCE

II.2.1.1. EN POPULATION GÉNÉRALE

L'Algérie appartient à la zone de moyenne endémicité, avec une prévalence de l'AgHbs de 2,16% (1,40-3,23) dans la population générale selon la 1ere enquête nationale séro-épidémiologique faite dans trois zones du pays (sud, nord, les hauts plateaux) en(1998) ; portant sur un échantillon de 8126 personnes et couvre une population âgée de 02 à 65ans.

En 2006 la prévalence était de 1.53 % (INSP) avec une inégalité entre les régions: [1.61-4.4] sans une différence significative avec le sexe et l'âge. (source : IPA-INSP).

La transmission virale se fait par voie parentérale, sexuelle et périnatale (mère-enfant). Il existe 8 génotypes désignés de A à H, en Algérie, 89% des patients sont AgHbe négatif ^[44] et les génotypes D et A prédominent ^[44, 45] représentant 94% et 5% respectivement ^[45]. Cependant la dernière étude, faite dans ce sens, remonte à 1998 concernant les statistiques du portage de l'AgHBs dans la population générale ^[46], les chiffres existants actuellement "ne sont pas représentatifs et ne reflètent pas la situation réelle de cette maladie, en Algérie".

II.2.1.2. CHEZ LES DONNEURS DE SANG

En 2006 : l'Ag Hbs positif était de 0.99 pour 100 dons de sang sur 334 628 dons, 3313 dons positifs source: ANS 2006 CTS. La prévalence de l'AgHBs en 2008 est de 1,09% chez le donneur de sang.

Tableau 1: Evolution de la prevalence de l'AgHbs chez le donneur de sang.

Année	85	87	89	90	2003	2004	2005	2006
%	1,2	1,2	1,4	2,40	0,95	0,95	0,82	0,99

II.2.1.3. En populations à risque

Prévalence de l'Ag Hbs chez la femme enceinte

À Alger, en 1996, parmi les 3500 femmes enceintes testées, la prévalence était de 2,2% (Mémoire: A. Aguercef, IPA Alger 1996) ; en 1998 elle était de 1,8% pour 6000 femmes enceintes testées (1998) selon les données de l'institut pasteur d'Alger en 1998. Dernière étude réalisée à Alger sur une période s'étalant entre 2007 et 2008 (n=3578) note une prévalence de 1,06%. Une étude séro-épidémiologique à Annaba en 2004 (n=3044) ayant conclu à prévalence de 2,47% ^[47].

Prévalence de l'AgHbs chez les hémodialysés

Dans ce groupe à risque, la prévalence enregistrée en 2008, était de 10,5% chez les hémodialysés (Enquête nationale en 2008 INSP sous l'égide du Ministère de la santé).

Prévalence de l'AgHbs chez les hémophiles

Absences de données récentes.

II.2.1.4. Prévalence de l'hépatite B à l'est de l'Algérie

Sur une enquête séro-épidémiologique régionale de l'Est de l'Algérie en 2006 ayant concerné 6027 personnes portant sur les wilayas suivantes: Prévalence de l'Ag Hbs: 1,53% [0,70-2,68%]. Batna, Khenchela, Tebessa, Oum el Bouaghi, Souk Ahras et M'Sila ; les prévalences enregistrées (Tableau 1)

Tableau 2 : Enquête régionale: 6 Wilayas Est de l'Algérie (2006)

Wilaya	Nbre de prélèvements	HBs	Prévalence
Msila	1006	27	2.68
Oum El Bouaghi	960	22	2.29
Souk Ahras	1001	17	1.70
Tebessa	995	13	1.31
Khenchela	1009	9	0.89
Batna	1438	10	0.70
Total	6409	98	1.5

II.2.2. DONNÉES D'INCIDENCE**L'HÉPATITE B EST UNE MALADIE À DÉCLARATION OBLIGATOIRE.**

Le taux d'incidence de l'hépatite virale B est de 0,55 cas pour 100.000 habitants. Ce sont principalement les wilayas du Sud qui enregistrent les incidences régionales les plus élevées : Tindouf (36,74), Tamanrasset (7,74), Béchar (3,79), Adrar (3,42) et Illizi (3,30).

La wilaya de Guelma a enregistré une augmentation de son incidence qui est passée de 0,79 à 5,51 cas pour 100.000 habitants. La classe modale est observée chez l'adulte jeune âgé entre 20 et 29 ans avec 1,67 cas pour 100.000 habitants.

III-AGENT PATHOGENE DE L'HEPATITE B : VIRUS DE L'HEPATITE B**III.1. -DECOUVERTE DU VIRUS DE L'HEPATITE B**

En 1945, à la fin de la Guerre mondiale ; la distinction claire entre les infections hépatiques aiguës transmises par des aliments appelées hépatites oro-fécales dues aux virus A et E et celles transmises par le sang nommées hépatites sériques a été établi pour la première fois.

En 1964 Baruch Samuel BLUMBERG, médecin et biochimiste américain, et son équipe mirent en évidence, dans le sang d'un Aborigène australien atteint d'hépatite, un nouvel antigène qui réagissait spécifiquement avec des sérums de patients hémophiles américains

polytransfusés ^[48]. Cet antigène nommé Australia, connu aujourd'hui sous le nom d'antigène de surface du VHB : AgHBs. Cet antigène (Ag Australia), sera ultérieurement associé de façon spécifique à une hépatite post-transfusionnelle dite hépatite B en 1967-1968 ^[49].

En 1970 Dane et al., grâce à la microscopie électronique, identifient dans le sérum de trois malades atteints d'hépatite des particules infectieuses (particule de Dane = virion complet) et autres particules non infectieuses (sphères et des bâtonnets) agglutinables par des anticorps spécifiques de l'antigène Australia ^[50]. En 1971 le traitement des particules de Dane par des détergents a permis à Almeida et al. de décrire l'antigène de capsid « Ag HBc».

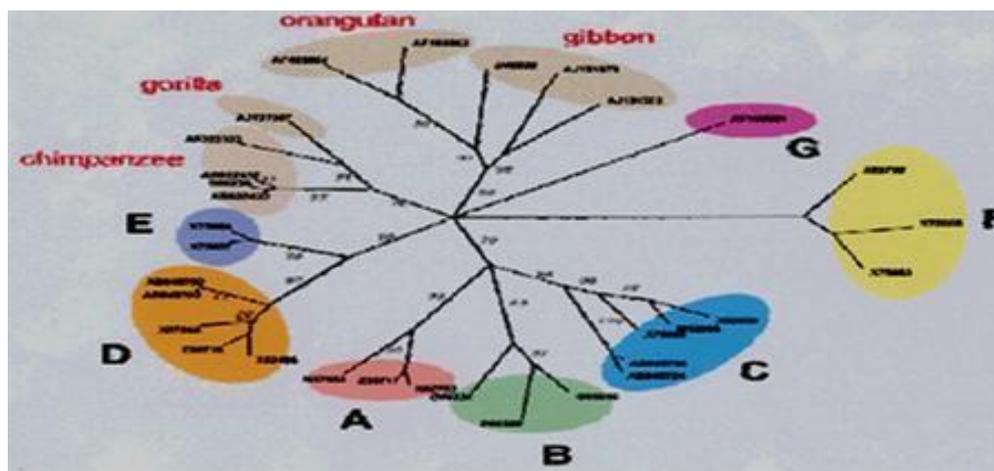
Magnius et Espmark en 1972 ont découvert l'antigène e (HBe) et le premier système de classification du virus en sous-types et génotypes a été établi. En 1973, identification de l'ADN polymérase. Robinson et Al, en 1974-1975 découvrent une petite molécule d'ADN circulaire double brin dans 80% et qui constitue le substrat de l'ADN polymérase.

En 1976, l'équipe française de Philippe Maupas du CHU de Tours met au point le premier vaccin de l'hépatite B en utilisant comme source vaccinale l'antigène Australia purifié ^[51,52]. En 1985 le premier vaccin mondial obtenu par génie génétique fut développé par SmithKline Beecham et mis sur le marché en 1989 « Engerix B ».

III.2.- Classification

Le virus de l'hépatite B (VHB) appartient au groupe taxinomique VII du règne des virus, il appartient à la famille des Hepadnaviridae (virus à ADN) et au genre Orthohepadnavirus (voir Fig. 3). Le VHB infecte l'homme ^[50] mais aussi expérimentalement d'autres primates comme le chimpanzé, le gibbon ou encore le tupaïa belengrie. ^[51,52]

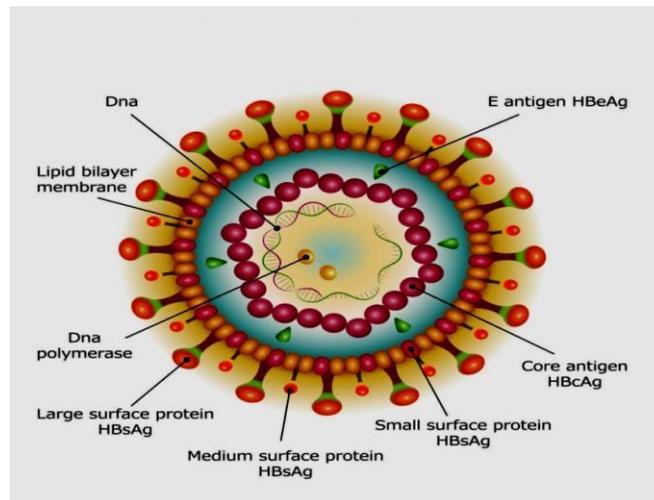
Fig. 4 : Analyse phylogénétique des souches humaines et simiennes de virus de l'hépatite B



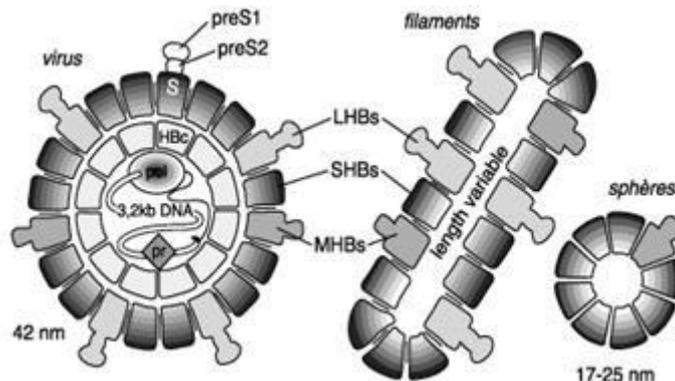
Les souches sont identifiées par leur numéro d'accèsion à la GenBank (d'après Kidd-Ljunggren et al.

III.3. -Description du virus

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN, possède une structure très complexe ^[35] (Fig. 4a). Son réservoir est humain.

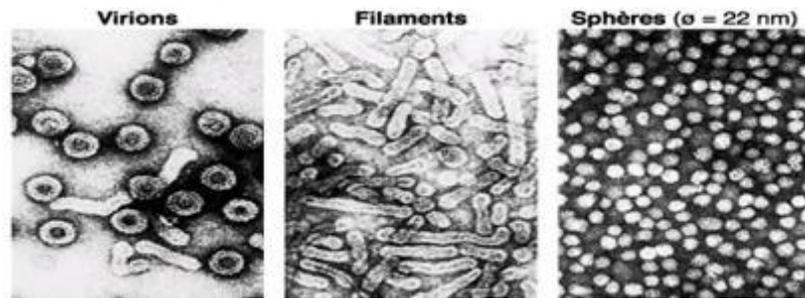
Fig 4a : Représentation schématique et en ME d'une particule virale du VHB

La forme complète circulante infectieuse du virus de l'hépatite B s'appelle particule de DANE (Le virion complet) Fig 4b ; en microscopie électronique (ME) se présente sous trois types de structures. (Fig. 4c)

Fig. 4b : Schéma du virion du VHB (modèles d'après W. Gerlich et al 1993)

- une enveloppe externe contenant des lipides, des hydrates de carbone et des protéines virales, formant l'antigène de surface (Ag HBs),
- une structure interne, la capsidie, formée de protéines constituant l'antigène de la capsidie (Ag HBc), avec une forme soluble représentant l'antigène HBe (Ag HBe), et
- un génome viral correspondant à l'ADN, qui contient l'information génétique nécessaire à la synthèse des trois antigènes précédents.

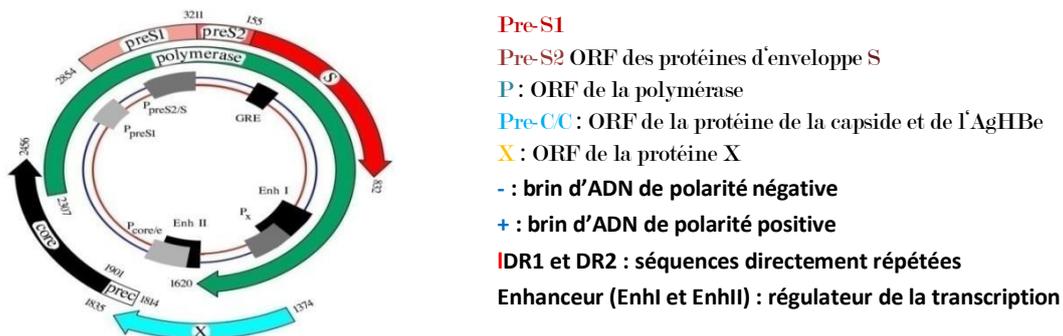
L'examen du sang infecté par le VHB à l'aide du microscope électronique montre l'existence des trois formes suivantes (Fig. 4c) : En plus de la particule de DANE, il y a d'autres types de particules de formes sphérique ou filamenteuse dites particules subvirales qui sont des formes incomplètes de l'enveloppe.

Fig. 4c : Structure des particules virales du VHB en M E(Gerlich et Bruss,1993)

De petites particules sphériques constituant l'AgHBs synthétisés en excès. De formes filamenteuses ou tubules résultants des particules sphériques mises bout à bout composé d'une nucléocapside entourée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont insérés des protéines de surface.

IV.-Organisation du génome viral

Les techniques de génie génétique ont largement contribué à la connaissance de l'organisation du génome du virus de l'hépatite B ^[53]. Le VHB est un virus enveloppé constitué d'une petite molécule d'ADN un acide désoxyribonucléique (ADN), de 3215 nucléotides. Sa structure est partiellement double brin sur les deux tiers de sa longueur ^[53], (Fig. 5)

Fig. 5 : Organisation du génome du VHB et phase de lecture

Source (Dény et al. 2010)

Le génome comporte quatre (4) régions codant pour les protéines qui constituent le virus de l'hépatite B.

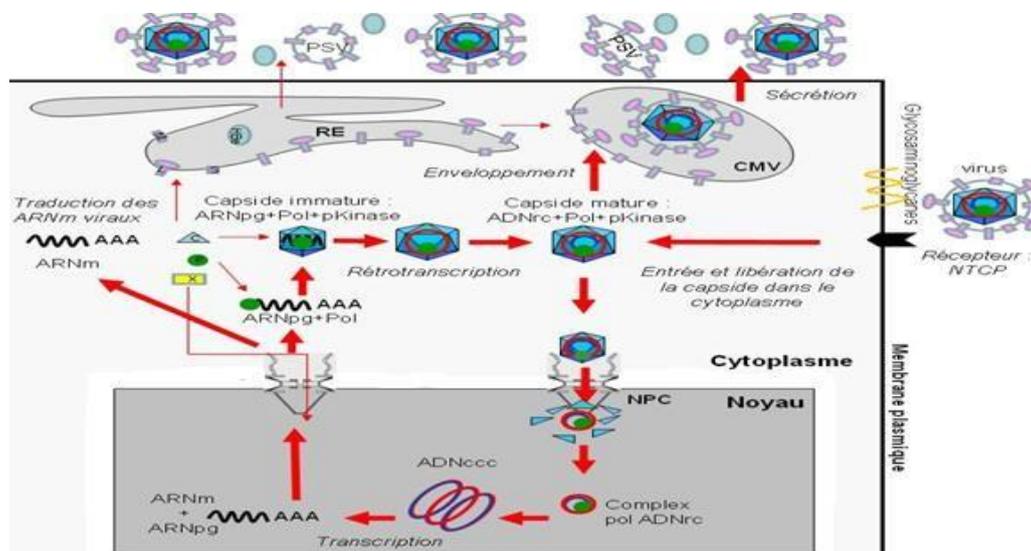
- La région S précédée de régions pré S1 et pré S2 : codant pour l'enveloppe antigène HBs de surface.
- La région C codant pour la capside antigène HBe et Antigène HBe.
- La région P codant pour l'ADN polymérase qui assure la réplication virale.
- La région X a probablement une action dans la transaction de réplication du virus de l'hépatite B.
- L'enveloppe extérieure du virus contient des protéines qui protègent la structure virale, et lui permettent de pénétrer dans les cellules cibles. Ces particules ne sont pas infectieuses et sont composées de lipides et de protéines qui font partie de la surface du virion qu'on appelle l'antigène de surface (AgHBs) et qui est produit en excès pendant la durée de vie du virus. La longueur du génome varie selon le sous type du virus de l'hépatite B. Il existe quatre (4) sous types dont la prévalence varie en fonction des régions. Un déterminant antigénique est commun aux différents sous types. Deux paires de déterminants exclusifs sont associés au déterminant « a » définissant les sous types suivants : adw, adr, ayw, ayr. Les déterminants sont liés à des mutations nucléotidiques d'une région immunologiquement compétente de l'antigène HBs ^[54].

V.- Réplication du virus de l'hépatite B

Le virion reconnaît et s'attache à l'hépatocyte. Le récepteur cellulaire du virus n'est actuellement pas identifié. L'entrée du virus dans la cellule se fait par endocytose entraînant la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme^[55,56]. La nucléocapside migre vers le noyau grâce à des signaux de localisation nucléaire portés par l'antigène HBc. Il y a alors pénétration de l'ADN du VHB dans le noyau (voir fig. 6).

Par un mécanisme encore mal connu, l'ADN asymétrique ouvert (le brin court du génome viral) présent dans la particule, devient double brin circulaire fermé de façon covalente dans le noyau. On parle alors d'ADNccc (Covalently Closed Circular DNA). L'ADNccc s'associe à des histones cellulaires pour former un « mini chromosome », l'ADN est à ce moment superenroulé^[55,56].

Fig 6 : Cycle de réplication du VHB (adapté de Ganem et Prince, 2004)



VI.- La variabilité du génome du VHB

Le génome du VHB présente des variations de séquence importantes, qui sont la conséquence des erreurs survenues lors de la réplication du VHB par la transcriptase inverse^[57]. Il en résulte une multitude de variant génétiquement distincts mais dont la majorité est déficiente et incapable de se répliquer.

VI.1. - Sérotypes

Les souches du VHB ont été d'abord classifiées en sérotypes ou « sous-types », Ainsi, trois déterminants antigéniques majeurs ont été établis^[21]. Le premier déterminant est le déterminant $-a$ qui est commun à presque toutes les souches de VHB. Les deux autres déterminants antigéniques majeurs sont $-d/y$ et $-w/l$. Ces deux déterminants permettent, contrairement au déterminant « a », de classer le VHB en « sous-types ». D'autres déterminants mineurs ont été identifiés. Ainsi, le VHB comprend 9 sous types ayw1 à 4, ayr, adw2, adw4, adrq- et adrq+.

VI.2.- Génotypes

La variabilité du génome du VHB a permis de classer à partir de la région prés2 la population du VHB humaine en huit génotypes ¹⁵⁹¹ ; identifiés par des lettres majuscules (A, B, C, D, E, F, G, H).

VI.2.1- Répartition des génotypes dans le monde

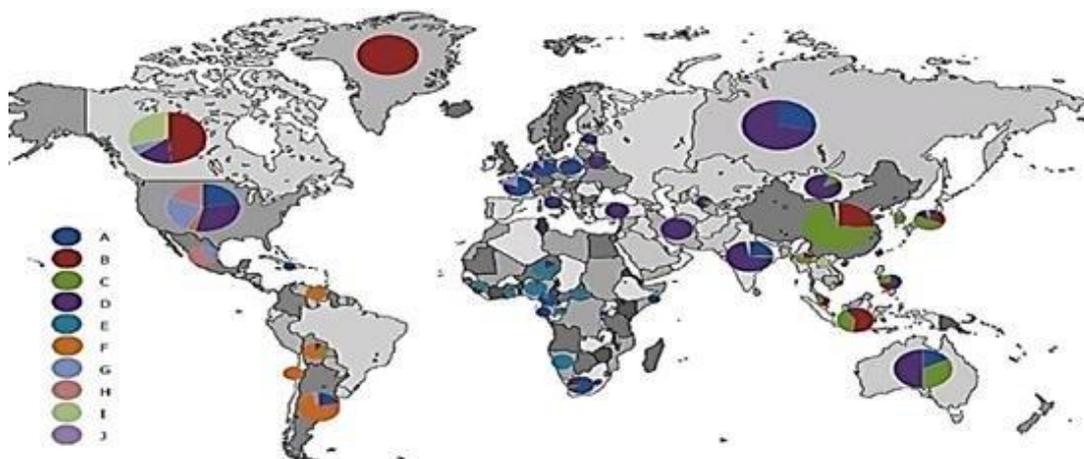
Bien que le VHB soit un virus ubiquitaire, la répartition géographique de ses génotypes n'est pas la même dans toutes les régions du globe.

Certains génotypes sont dominants dans certaines contrées et moindre dans d'autres (Fig. 7) : les génotypes A et E sont fortement prévalent respectivement en Europe du Nord et en Afrique de l'Ouest, mais rencontrés dans des proportions faibles en Asie du Sud est et au Moyen Orient ¹⁶⁰¹ et le génotype B en Asie du Sud-est alors que le génotype D est majoritairement dominant dans le bassin méditerranéen (Fig7).

les Neuf sous-types de l'antigène HBs: adw2, adw4, adrq+, adrq-, ayw1, ayw2, ayw3, ayw4 et ayr ¹⁶⁰¹ sont de répartition géographique distincte ;adw prédomine dans le Nord de l'Europe, en Amérique du Nord et en Amérique du Sud, en Australie, tandis que ayr se rencontre dans le Nord et l'Est de l'Afrique, l'Est de la Méditerranée, l'Est de l'Europe, le Nord et le Centre de l'Asie, l'Inde ¹⁶⁰¹. Des facteurs tel que les mouvements de populations, les surinfections multiples par plusieurs génotypes et les recombinaisons inter-génotypiques, favorisent le brassage des génotypes ¹⁶⁰¹. Les différences entre les génotypes affectent la gravite de la maladie, son cours évolutif, les risques de complications et la réponse au traitement.

Certains génotypes semblent associés à des formes plus sévères de la maladie virale chronique B dans certaines régions du monde (génotype C en Asie, D en Europe et dans le bassin méditerranéen) ¹⁶¹¹.

Fig. 7 : Répartition géographique des génotypes du virus de l'hépatite B dans le monde



Source Sumbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. World J Gastroenterol 2014;20:5427.

VI.3.- Mutants du VHB

La majorité des variants du VHB sont défectifs et ne peuvent se multiplier. Cependant, Il arrive que certaines mutations influencent peu la biologie du virus et aboutissent à l'émergence de variants dont la séquence ne diffère que légèrement de celle de la population majoritaire (souche sauvage). Ces "quasi-espèces" coexistent avec la souche sauvage et sont dans un état d'équilibre, mais leur composition peut être changée par toute modification de leur environnement. Généralement moins viables que la souche sauvage. Les patients contaminés chroniques par le VHB sont infectés par plusieurs quasi-espèces, avec la présence simultanée de la population prédominante correspondant à la souche sauvage et d'autres variants génétiquement distincts. Le terme « mutants » serait plus adapté aux souches qui émergent sous pression de sélection telle que la vaccination ou le traitement viral ¹⁶²¹.

VII.- Transmission et facteurs de risque de l'hépatite B

VII.1.-Contagiosité du VHB

L'hépatite B est une maladie infectieuse grave, très contagieuse ^{13,631}. La contagiosité du VHB est liée à sa présence dans la plupart des liquides biologiques des sujets infectés ¹⁶³¹, et aussi peut être du a la phase d'incubation longue du VHB (2 à 6 mois) et au grand nombre de porteurs sains. On retrouve en particulier des quantités importantes de particules virales dans le sang et les sécrétions sexuelles (sperme, sécrétions vaginales) ^{13, 63,641}.

La salive pourrait jouer un rôle dans la transmission du virus selon le mode d'exposition ^{164,651}. Bien que de faibles quantités de virus aient été mises en évidence dans les larmes, le lait maternel, les urines, les selles, ces liquides biologiques ne joueraient pas un rôle prépondérant dans la transmission du VHB ¹⁶⁵¹. La contagiosité de ces sécrétions n'a jamais pu être démontrée et la charge virale y est toujours 100 à 1 000 fois plus faible que dans le sang ¹⁶⁴¹.

Chez les porteurs chroniques, la charge virale peut atteindre 10^8 à 10^9 virions/ml de plasma ¹⁶⁴¹, et expose probablement à un risque élevé de transmission(1008). Comparativement, le risque de contamination par le VHB à la suite d'une exposition au sang est 10 fois supérieur à celui du virus de l'hépatite C (VHC) ; 100 fois supérieur à celui du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (30 % pour le VHB, 3 % pour le VHC et 0,3 % pour le VIH). De même, le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 % à 80 % pour le VHB, contre 0,1 % à 10 % pour le VIH ¹⁶⁶¹.

VII.2.-Résistance du VHB

Le virus de l'hépatite B est un virus relativement résistant qui peut garder son pouvoir infectant après plus de 7 jours dans le milieu extérieur ¹⁶⁷¹. Il résiste pendant 10 heures à 60 °C et pendant 5 minutes à 100 °C ¹⁶⁴¹. Après un tel traitement thermique, le pouvoir infectieux est supprimé alors que le pouvoir immunogène de l'antigène HBs est conservé. De même, si l'antigène HBs reste stable à un pH de 2,4 pendant six heures, la contagiosité est supprimée par ce traitement en milieu acide. Le virus de l'hépatite B est résistant à l'éther, à l'alcool à 90 °C et à la congélation pendant plusieurs années. La simple irradiation aux ultraviolets ne détruit

pas le virus lorsqu'il se trouve dans le plasma ou le sérum. Seul le couplage des ultraviolets à la beta propiolactone est efficace. Pour la décontamination de matériels ou objets contaminés, on pourra utiliser un traitement thermique : la chaleur sèche en Poupinel pendant une heure à 170 °C ou la chaleur humide en autoclave (15 minutes à 121 °C ou 20 minutes à 98 °C) permet d'inactiver le pouvoir infectieux du virus. Des moyens chimiques peuvent être employés, comme l'utilisation d'eau de Javel à 10 % pendant 2 heures, de l'oxyde de bethylène à 5 % pendant 30 minutes ou la glutaraldéhyde pendant 2 heures ¹⁶⁸.

VII.3.-Modes de transmission

Les modes de transmission identifiés de l'hépatite B sont les suivants :

- Transmission transcutanée (avec effraction cutanée) ¹⁶⁸ : contact avec sang et dérivés sanguins, transfusion, aiguilles, seringues et tatouages, hémodialysés, chirurgie dentaire ou ORL.
- Transmission non transcutanée (sans effraction cutanée identifiée) : périnatale, sexuelle, échanges de liquides corporels, contact physique intime.

Dans les études de facteurs de contamination, l'origine de près d'un tiers des hépatites B reste inexpliquée ¹⁶⁹. Le VHB ne se transmet pas par l'air, l'eau ou les aliments (OMS 2001). Les principaux modes de transmission :

VII.3.1. -Transmission sexuelle

Ce mode de transmission, bien démontré, est prépondérant dans les pays de faible endémicité. Les sujets atteints d'une hépatite B aiguë et les porteurs chroniques symptomatiques ou asymptomatiques du VHB peuvent transmettre l'infection par voie sexuelle. L'hépatite B est une infection virale sexuellement transmissible (IST) ^{128,70}.

Le risque augmente avec le nombre de partenaires, avec le nombre des années d'activité sexuelle et avec l'existence d'antécédents d'autres MST. On estime que 16 à 40% des partenaires sexuels d'individus infectés par le VHB sont exposés ¹⁷⁰. De récentes études aux USA ont montré que la transmission hétérosexuelle est à l'origine de plus de 40% des cas d'infections par le VHB chez les adultes dont plus de 70% chez les homosexuels ¹²⁸.

VII.3.2. -Transmission horizontale

Ce mode de transmission est plus fréquent chez les jeunes enfants et les adolescents, mais peut exister à tout âge ^{170,72}. Même en l'absence de rapports sexuels, les contacts avec un porteur du VHB constituent un risque de transmission au sein des familles ou dans des collectivités d'enfants. Le rôle de la salive, des excoriations cutanées, de l'échange d'objets personnels (rasoir, brosse à dent, linge de toilette ...) a été évoqué ^{164,70}.

— Rôle de la salive

Il a été montré que le VHB pouvait être présent dans la salive de 76% des patients atteints d'hépatite B aiguë et de 86% à 88% des sujets atteints d'hépatite B chronique ^{165, 72,73}.

La transmission par la salive est également favorisée par les mauvaises conditions d'hygiène et la promiscuité ^[72,73]. Bien que la réalité de ce mode de contamination soit difficile à évaluer, la salive semble être le mode de transmission le plus probable lors de contacts interhumains étroits et fréquents (milieu familial, milieu scolaire, crèches) et en l'absence de transmission parentérale et sexuelle ^[74]. Des cas de transmission percutanée par morsure humaine ont été rapportés ^[67].

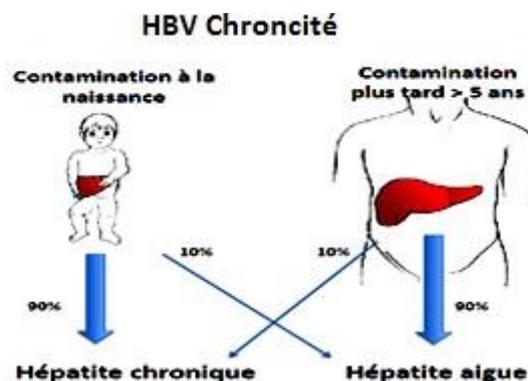
Au total, la forte proportion d'hépatite B « inexplicée », la fréquence des cas de contamination intrafamiliale sans source identifiée de transmission extra-familiale.

La présence du VHB salivaire à des concentrations bien qu'inférieure à celles du sérum de patients atteints d'hépatite B permettent de suspecter la salive comme vecteur du VHB, qui pourrait être l'agent contaminant principal de l'hépatite B acquise de façon non parentérale ^[72].

VII.3.3.-Transmission verticale (périnatale ou materno-foetale)

Les enfants nés de mères Ag HBs+ sont exposés à un risque particulier de contamination par voie sanguine. Une fois infectés, ces nouveau-nés sont particulièrement exposés à un risque de portage chronique et constituent alors un réservoir de virus ^[71]. Dans des pays de forte endémie comme l'Asie, la transmission verticale constitue le mode de transmission le plus important ^[70]. Environ 95% des transmissions périnatales ont lieu au moment de l'accouchement par contact direct avec le sang maternel, mais 5% des enfants semblent déjà avoir été contaminés in utero ^[71].

Fig 8 : Hépatite virale B et passage à la chronicité



La transmission du VHB peut se faire par voie placentaire (communication entre les circulations foetale et maternelle), au décours d'une excoriation cutanée, par pénétration du virus au travers des muqueuses, par ingestion de sang maternel au moment du passage dans la filière génitale par contamination sanguine au cours d'une césarienne ^[70,71].

Le terme auquel débute l'infection pendant la grossesse, et la présence de marqueurs de réplication active du virus (Ag HBe) sont ou encore des facteurs jouant un rôle important dans la transmission materno-foetale ^[70, 71] (voir Fig. 8)

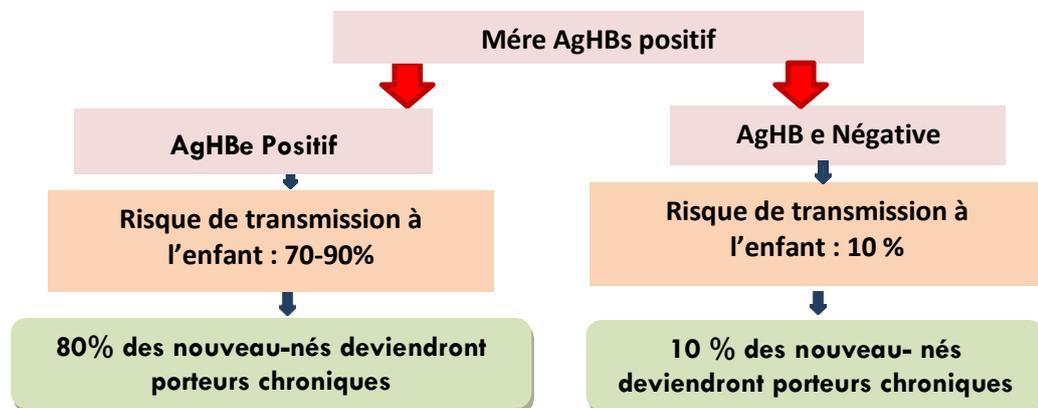
Une hépatite aiguë se déclare pendant la grossesse :

- ♣ au cours du premier trimestre, le risque de transmission est faible sauf si la mère devient porteuse chronique,
- ♣ au second trimestre, le risque est évalué à 6%,
- ♣ au troisième trimestre, le risque est de 67%.

La mère est porteuse chronique de l'Ag HBs :

- ♣ le risque de transmission est de 70 à 90% si la mère est porteuse de l'Ag HBe ^[71]. Près de 90% de ces enfants contaminés deviendront eux-mêmes des porteurs chroniques avec un risque de 30 à 50% de développer une hépatite chronique.
- ♣ Le risque de transmission est < à 10% en cas d'absence d'Ag HBe chez la mère. Le risque de portage chronique est alors de 10 à 15% chez les enfants contaminés ^[71].

Fig. 9 : Algorithme du risque de transmission Mère à l'enfant ^[71]



VII.3.4. Transmission nosocomiale ^[70]

Ce mode de transmission est retrouvé dans tous les pays, quel que soit leur taux d'endémicité. La transmission se fait par contact avec du sang ou des dérivés sanguins, surtout en pratique médicale (prélèvements, transfusions, chirurgie, hémodialyse, soins dentaires...) ^[75], mais aussi par l'échange de seringues contaminées entre toxicomanes. La toxicomanie I.V. représente le facteur de risque de transmission parentérale le plus important dans les pays de faible endémicité et serait responsable d'un quart d'hépatite B en Occident ^[70]. La pratique du tatouage, du piercing (perçage d'oreilles ou autres), de l'acupuncture et " body piercing ", peut être une source de contamination ^[70].

Le risque d'infection lié à une piqûre est de 20 à 30%. Elle peut survenir d'un patient à un autre patient, d'un patient à un membre du personnel soignant ou vice versa ^[75].

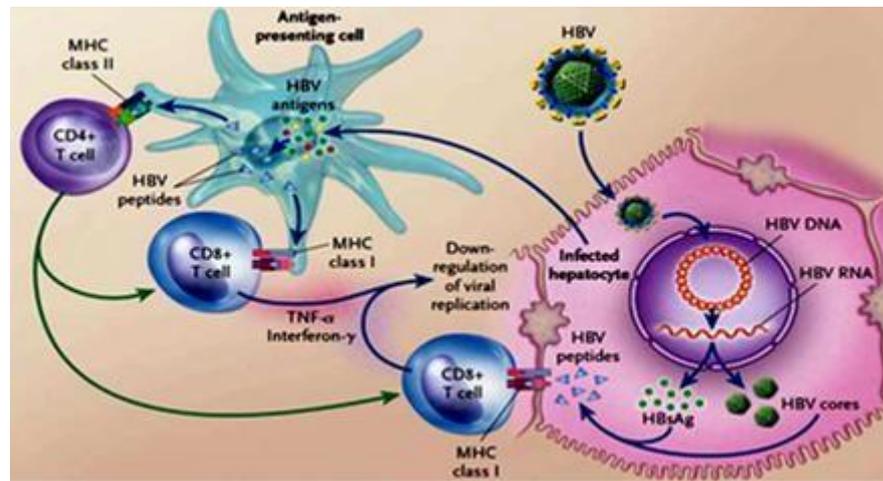
La transmission parentérale est principalement, représentée par la transfusion sanguine ou des dérivés sanguins surtout après transfusions répétées. Cette transmission est devenue rare depuis l'introduction obligatoire du dépistage de l'Ag HBs dans le sang des donneurs. Le très faible taux du risque transfusionnel évalué aux alentours de 1/100 000 en Occident ^[76], pourrait être dû soit à une transmission pendant la fenêtre sérologique au cours d'une

infection aiguë, soit à une transmission par des individus porteurs chroniques du virus sans antigène HBs détectable par certaines techniques, ou des sujets vaccinés par le vaccin de l'hépatite B^[77].

VIII. - Physiopathologie

La physiopathologie de l'infection à VHB est complexe en effet le VHB est un virus non directement cytotoxique, mais c'est la réaction de l'hôte vis-à-vis du virus qui est déterminante dans la physiopathogénie. Il s'agit d'une réponse à la fois humorale et cellulaire, responsable des lésions hépatiques et des symptômes^[78,79]. Face à l'agression par le virus, deux types de réaction immunitaires se mettent en place successivement. La première est dite innée ; elle est immédiate et n'est pas spécifique de l'agent pathogène. Dans un second temps, une réaction immunitaire dite adaptative est dirigée spécifiquement vers le VHB. Elle fait appel aux lymphocytes T qui attaquent et détruisent les cellules infectées, et les lymphocytes B qui synthétisent les AC spécifiques neutralisant les virus circulants^[78].

Fig. 10 : Réponse lymphocytaire au VHB



Source (Don Ganem, New. Eng. J. Med. 2004)

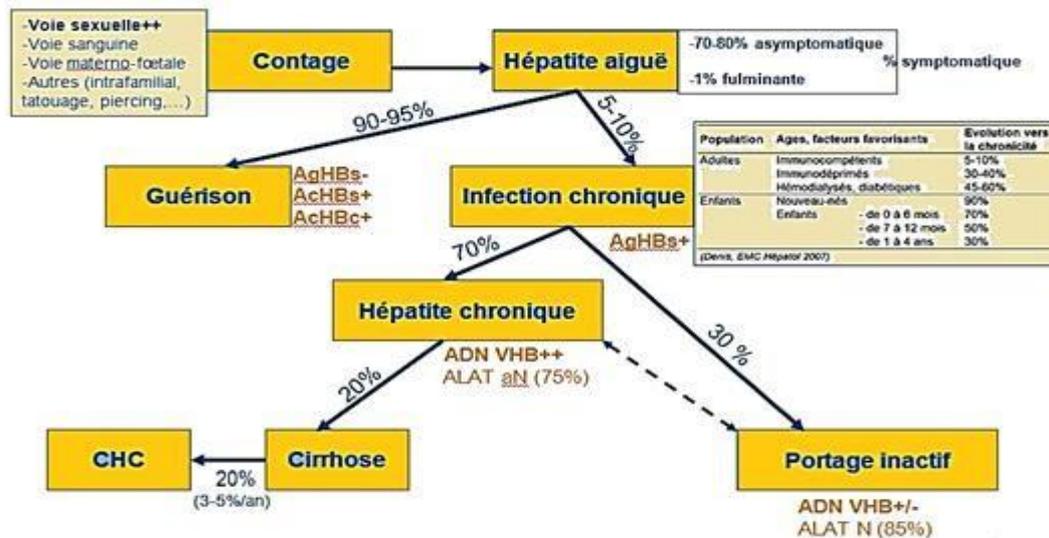
Les épitopes viraux portés par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH) présents à la surface des hépatocytes seraient reconnus par les lymphocytes CD8 spécifiques entraînant la lyse cellulaire. Cette immunité est dirigée contre les Ag de la protéine du core ou AgHBc. Par contre les protéines de l'enveloppe éventuellement présentes à la surface de la cellule seraient plutôt la cible de l'ADCC (antibody dépendant cellular cytotoxicity) médiée par les lymphocytes Natural Killer. La neutralisation par les AC circulants des virions libérés et la destruction des cellules infectées permet l'élimination du virus de l'organisme. Si la réponse immunitaire n'est pas adaptée, une hépatite chronique peut s'installer. Si le système immunitaire réagit de façon excessive, une hépatite fulminante est observée.

IX. - Histoire naturelle de l'infection par le VHB

L'histoire naturelle de l'infection par le VHB est complexe et varie selon les zones d'endémie. Elle est influencée par l'âge au moment de l'infection, le niveau de répllication virale et le

statut immunitaire de l'hôte (Denis, EMC Hépatology 2007). Dans les régions de faible prévalence, l'infection a lieu durant l'adolescence ou à l'âge adulte, elle reste asymptomatique pour 90% des individus, et dans 10% des cas, elle donne lieu à une hépatite aiguë symptomatique après une incubation de deux à six mois. Par contre dans 5 à 10% des individus deviennent chroniquement infectés. En revanche dans les régions de forte prévalence, comme l'Asie du Sud-est et l'Afrique Sub-saharienne, la transmission se fait principalement de la mère à l'enfant et ce dernier développe une infection chronique dans 70 à 80% des cas (Fig. 10), conduisant à assurer le maintien d'un niveau élevé de portage du VHB.

Fig. 11 : Histoire naturelle de l'infection par le VHB (Denis, EMC Hépatol. 2007)



IX.1.- Hépatite aiguë

L'infection par le VHB peut soit être aiguë et suivie d'une guérison spontanée, ou évoluer vers une phase chronique.

— Incubation

Après la contamination, le VHB entraîne une hépatite aiguë^[80], l'incubation est longue et peut durer de 30 à 120 jours (en moyenne 10 semaines). En fin de période, des manifestations pseudo-grippales (fièvre, frissons, céphalées, myalgies, douleurs articulaires) et, dans la moitié des cas, des troubles digestifs peuvent être observés.

— Phase d'état

Chez 20 à 30% des patients, la phase d'état est symptomatique, avec un ictère d'intensité variable, des urines peu abondantes et foncées, des selles normales ou décolorées, un prurit inconstant. Le foie est de volume normal ou légèrement augmenté. L'ictère décroît progressivement, en deux à six semaines. Fait important pour le diagnostic d'hépatite aiguë, il existe une augmentation marquée des transaminases sérique : 10 à 30 fois la valeur supérieure de la normale.

Hépatite asymptomatique : On distingue des formes anictériques dans 70 à 80% des cas. La symptomatologie est directement liée à l'âge et l'infection est le plus souvent asymptomatique chez le jeune enfant^[80].

— L'évolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite aigue

- L'Ag HBs est détecté 3 semaines avant le début des signes cliniques et disparaît dans le mois suivant, sa persistance au-delà de 2 mois fait craindre un passage à la chronicité.
- Les AC anti HBC apparaissent dès le début de l'infection (type IgM) et persistent après la guérison sous forme d'IgG.
- L'Ag HBe apparaît peu avant l'ictère et disparaît dès le début des signes cliniques, avec l'apparition des AC anti HBe.
- Après la guérison de l'épisode aiguë, l'Ag HBs disparaît, les AC anti Hbs neutralisants sont détectés de façon retardée (1 à 6 mois).
- L'ADN du VHB est détecté au cours de cette phase.

— Guérison

Chez 90 à 95 % des adultes, l'hépatite aiguë guérit sans séquelle¹⁸⁰¹, en laissant une immunité protectrice.

IX.2.- Hépatite fulminante

Le VHB est à l'origine de 70% des hépatites fulminantes virales¹⁸¹¹. La gravité immédiate de l'hépatite B aiguë est liée au risque d'hépatite fulminante ou sub fulminant qui est de l'ordre de 1% des formes symptomatiques¹⁸¹¹. S'accompagne d'un ictère, d'une encéphalopathie hépatique d'une atrophie hépatique, un syndrome hémorragique. Les transaminases sont très élevées et les marqueurs viraux de type IGM anti-HBe positifs. La mortalité globale est de l'ordre de 80% en l'absence de greffe hépatique ; et en général la guérison est sans séquelle¹²⁷¹.

IX.3- Hépatite chronique

Elle se développe au décours d'une hépatite aiguë symptomatique ou asymptomatique. Elle se définit par la persistance des anomalies cliniques, biochimiques et la présence de l'AgHBs au-delà de six mois après le début d'une hépatite aiguë. Le risque d'évolution vers la chronicité dépend de l'âge du patient et de son système immunitaire. Elle survient avec une fréquence allant de 5 à 10% chez l'adulte immunocompétent jusqu'à 90% chez les nouveau-nés infectés ou chez les sujets immunodéprimés ou souffrant de maladies chroniques sévères.

Chez l'enfant, les mécanismes d'établissement de la chronicité sont complexes et font probablement intervenir l'immaturation de certains effecteurs du système immunitaire, dont le système interféron de l'enfant.

L'histoire naturelle de l'hépatite chronique B est un processus dynamique qui peut être schématiquement divisé en cinq phases, pas nécessairement séquentielles résultant de l'interaction entre le virus, les hépatocytes et la réponse immunitaire¹⁸²¹.

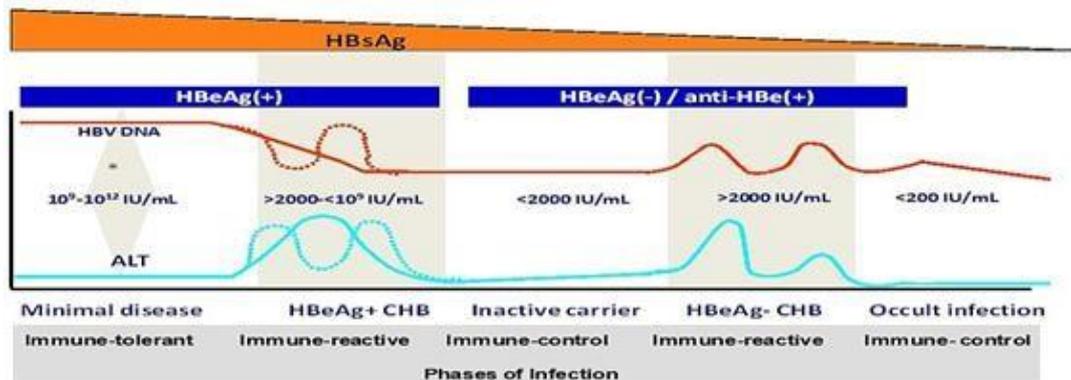
IX.3.1.- Une première phase dite d'immunotolérance (Fig12)

- correspond à une forte multiplication virale (AgHBe positif, anticorps anti-HBe négatif, ADN viral positif) et à une faible activité biologique (transaminases peu élevées) et histologique (lésions hépatiques minimales ou peu actives). Le taux de séroconversion HBs est très faible cette phase, l'individu est extrêmement contagieux et un dépistage systématique de l'entourage est nécessaire avant de débiter une vaccination^{183,841}.

IX.3.2. -Phase immuno-réactive (hépatite B chronique HBeAg-positif) ^[61,64]

Survient en général après quelques années d'évolution, correspond à une augmentation de la réponse immunitaire et à une diminution de la réplication virale. Il existe à cette phase des signes d'activités biologique (hypertransaminasémie) et histologique (hépatite chronique active avec nécrose et inflammation). Dans cette phase, l'antigène HBe est encore présent sans anticorps anti-HBe, mais les taux ADN viral et de DNA polymérase diminuent dans le sérum.

Fig. 12 : Marqueurs et histoire naturelle de l'hépatite B chronique.



World Gastroenterology Organisation Global Guideline Hépatite B 2015

IX.3.3. La Phase de contrôle immunitaire (état de porteur inactif):

Cette phase est caractérisée par un arrêt de la réplication virale (AgHBe négatif, anticorps anti-HBe positif, ADN viral et ADN polymérase non détectables). Les lésions hépatiques évoluent vers la fibrose et peuvent au maximum aller jusqu'à la cirrhose. ^[82,85] Il existe un risque d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). Dans cette phase, les transaminases sont normales ou peu élevées. Deux ordres d'événements restent possibles :

IX.3.4. La Phase de réactivation (hépatite B chronique HBeAg-négative) (fig12)

Suit la séroconversion HBe de la phase de clairance immune, mais peut survenir après plusieurs années de portage inactif. Correspond à une réactivation virale avec la reprise d'une réplication du VHB et peut s'accompagner d'une exacerbation des poussées cytotolytiques parfois sévères pouvant s'accompagner d'insuffisance hépatocellulaire ; cette phase peut être liée aussi à d'autres facteurs comme une surinfection par le VHC ou le virus de l'hépatite delta, et des facteurs intercurrents, comme l'alcool, la prise de médicaments hépatotoxiques, etc.

On distingue généralement deux grands types de réactivation ^[82,85] :

- d'une réapparition de l'AgHBe chez une personne ayant antérieurement fait une séroconversion anti-Hbe ;
- la deuxième situation est celle d'une réactivation d'un mutant pré-core, la personne infectée par le VHB ayant des AC anti-HBe, l'ADN viral remonte sans modification des marqueurs HBe.

L'hépatite chronique B à AgHBe négatif est associée à un faible taux de rémission spontanée. Les patients sont à risque de développer à long terme une fibrose sévère, une cirrhose ou un CHC. Elle est caractérisée par des périodes de réactivation, avec un profil fluctuant des transaminases et de l'ADN du VHB (Fig12) et, à l'histologie du foie, une hépatite chronique active.

IX.3.5. La Phase HBsAg-négative

La phase d'« hépatite B occulte » correspond à des patients négatifs pour l'AgHBs (Fig14). Généralement, l'ADN du VHB n'est plus détectable dans le sérum, tandis que les anticorps anti-HBe sont présents avec ou sans anticorps anti-HBs. À ce stade de l'infection, il persiste dans le tissu infecté des cellules comportant l'ADN viral super enroulé pouvant être à l'origine d'une répllication virale a minima et d'infection virale B occulte,^{182,861} et des cellules comportant le génome viral intégré dans le génome de l'hôte pouvant être à l'origine d'une oncogenèse viro-induite. La signification clinique de l'hépatite B occulte (Fig.12) n'est pas claire. Si une cirrhose s'est développée avant la perte de l'AgHBs, ces patients sont à risque de complications de cette cirrhose et notamment de CHC.

X.- Manifestations extra hépatiques liées au VHB

Dans certains cas, l'infection virale peut se manifester par des symptômes extra hépatiques. Le plus classique est la périartérite noueuse qui est due à la présence de complexes immuns circulants impliquant des antigènes viraux et des anticorps spécifiques anti-VHB^{166,671}. Ces complexes immuns se déposent sur des artères de moyen et petit calibre et sont à l'origine de la vascularite. Certaines observations indiquent que les mutants pré-core peuvent être associés à des périartérites noueuses, suggérant que l'AgHBe n'est pas toujours impliqué dans ces complexes immuns^{158,861}. D'autres types de manifestations résultant également de complexes immuns ont été décrits : Glomérulonéphrite extra membraneuse, syndrome néphrotique, syndrome de Guillain-Barré.

XI. -Les co-infections avec le VHB

D'autres formes cliniques sont fréquentes, notamment dans le cadre des co-infections

XI.1. -Co-infection VHB et le virus de l'hépatite D (VHD)

Le virus de l'hépatite D (VHD) est un petit virus hépatotrope déficient qui ne peut infecter que les patients également infectés par le VHB. Les deux virus peuvent être acquis soit simultanément, soit de façon successive, le VHD infectant un patient déjà porteur chronique du VHB. L'infection simultanée par les deux virus se traduit par une hépatite aiguë, parfois biphasique, avec deux pics de cytolysse traduisant la répllication active du VHB puis du VHD. Ces hépatites aiguës peuvent être sévères, voire fulminantes (5 à 10 % des cas) .

Elles évoluent rarement vers la chronicité (10 à 30 % des cas) car l'infection par le VHD réprime la répllication du VHB. La surinfection par le VHD d'un patient porteur chronique du VHB se traduit également par une hépatite aiguë, mais le passage à la chronicité est très fréquent.

VIRUS DE L'HÉPATITE DELTA (VHD) OU AGENT DELTA

XI.1.1.-Historique

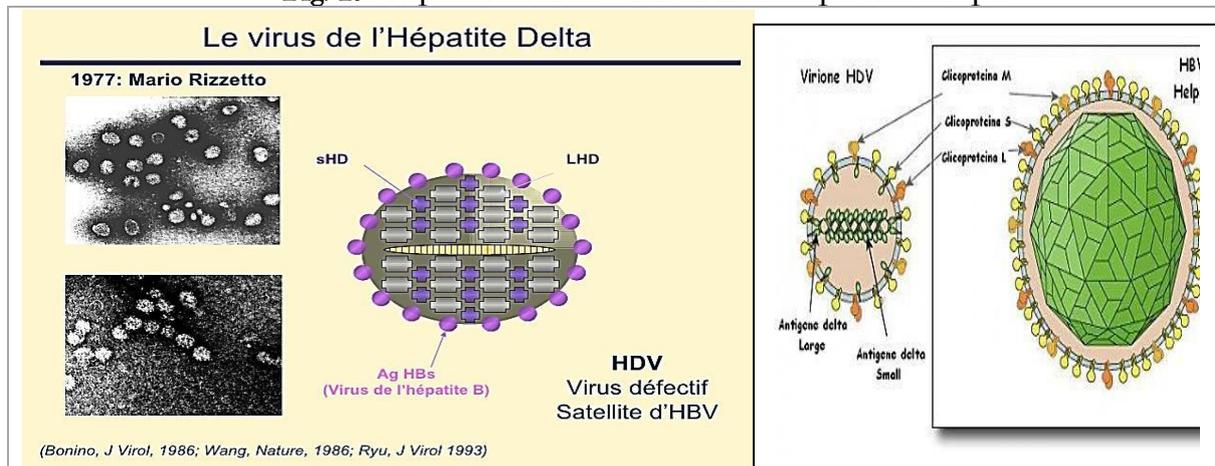
L'antigène Delta (AgHD) a été découvert en 1977 en Italie par Mario Rizzetto dans le noyau des hépatocytes de patients atteints d'hépatite B chronique sévère ¹⁸⁷¹. Des anticorps réagissaient avec l'AgHD, distinctivement des AgHBs, AgHBc et AgHBe du VHB.

La transmission expérimentale de l'agent infectieux au chimpanzé et la purification d'ARN associé à l'AgHD indiquaient l'existence d'un nouvel agent infectieux distinct du VHB. Il a été appelé agent Delta puis virus de l'hépatite Delta ou VHD.

XI.1.2. -Caractéristiques et Structure du virus :

Le VHD n'a pas de position taxonomique définitive, il est classé dans le genre des Delta virus. Le VHD est un petit virus de 36-37 nm de diamètre. Son enveloppe dérivée du VHB renferme deux constituants spécifiques du VHD : le génome et les protéines delta, est formée de membranes lipidiques où sont ancrées les glycoprotéines du VHB qui portent l'AgHBs.

Fig. 13 : Représentation du VHD en microscopie électronique



XI.1.3. –Génome

Le génome du VHD est un ARN circulaire simple brin de polarité négative, dont la longueur varie entre 1679 et 1683 nucléotides. Le génome du VHD est constitué de deux domaines : le domaine viroïde et la région codante. L'information génétique est transcrite en ARNm de petite taille (800 nt) complémentaire de l'ARN génomique.

XI.1.4. –Epidémiologie

Malgré la dépendance du virus delta vis-à-vis du VHB, il n'y a pas une corrélation parfaite entre les prévalences des hépatites B et Delta. L'infection par le VHD est fréquente dans des zones géographiques où la prévalence de l'infection par le VHB est forte, comme dans le bassin méditerranéen, en Europe de l'Est, dans certains pays d'Amérique latine et d'Afrique noire.

En Europe occidentale, 1 % des porteurs chroniques du virus B sont porteurs du virus delta. En revanche, en Chine ainsi qu'en Asie du Sud-Est où l'incidence de l'infection par le VHB est forte, l'infection par le virus delta est plus rare. En Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord, l'hépatite chronique delta atteint principalement les toxicomanes intraveineux ainsi que leurs partenaires sexuels. Chez les toxicomanes, une infection par le VIH ou par le VHC est souvent

associée à l'infection par le VHD. L'hépatite delta peut être transmise de la mère à l'enfant, conjointement avec l'hépatite B¹⁸⁸¹. L'infection à VHD est moins fréquente chez les hémophiles et chez les transfusés¹⁸⁸¹. Cette infection persiste cependant en Europe en raison de l'immigration de malades venant de zones à forte endémie et infectés par les deux virus¹⁸⁸¹.

XI.1.5. – CLINIQUE

Le VHD est responsable d'hépatites aiguës, de co-infection ou de surinfection, ainsi que d'hépatites chroniques¹⁸⁸¹.

– Au cours des hépatites aiguës de co-infection, l'infection par le VHD est contemporaine de celle par le VHB, et le plus souvent l'hépatite est grave (proportion importante d'hépatites fulminantes comparées à l'infection par le VHB seul).

- Lors des hépatites aiguës de surinfection, l'infection par le virus delta survient chez un malade porteur chronique de l'antigène HBs.
- L'hépatite chronique delta doit être suspectée chez tout sujet à risque présentant une hépatite chronique avec un antigène HBs positif

Le VHD est responsable d'une maladie hépatique beaucoup plus grave que celle due au VHB seul : les formes fulminantes sont **100** fois plus fréquentes, l'évolution vers la chronicité est augmentée. Paradoxalement, l'infection B / delta se traduit souvent par une inhibition de la réplication du VHB, mais aussi par une accélération du processus de fibrose hépatique et de cancérogenèse.

XI.1.6-. INDICATIONS DE LA RECHERCHE

Le diagnostic éventuel d'une infection par le VHD est indiqué dans 3 circonstances¹⁸⁸¹ :

- Hépatite aiguë survenant chez un porteur chronique connu de l'Ag HBs.
- Hépatite aiguë B sévère, survenant chez un sujet appartenant à un groupe à risque d'hépatite delta (toxicomanes, hémophiles, hémodialysés) ou originaire d'une région endémique de l'hépatite Delta (Europe du Sud, Proche Orient).
- Rechute sévère d'une hépatite B aiguë.

XI.1.7-. METHODES DE DIAGNOSTIC ET INTERPRETATION

□ Diagnostic indirect

Un seul marqueur est à demander en 1ère intention : les AC anti VHD totaux. S'ils sont positifs, seront recherchées les IGM anti-VHD dont la persistance est un marqueur d'infection chronique par le virus Delta (attention, elles peuvent manquer chez certains patients africains).

□ Diagnostic direct

Il repose sur l'ARN delta, quantifié par PCR en temps réel. L'Ag delta est fugace et sa recherche a peu d'intérêt en pratique.

□ Algorithme diagnostique

Si AC anti VHD totaux (IGG) positifs → AC anti VHD IGM et ARN VHD (RT-PCR qualitative ou quantitative)

XI.2. - CO-INFECTION VHB-VHC

Les co-infections par le VHB et le VHC sont possibles du fait de modes de transmission communs chez les personnes ayant un risque élevé d'infection parentérale, les usagers de drogues, ainsi que de zones où la prévalence des infections par ces deux virus est élevée ^[89]. Par ailleurs, les hépatites B occultes sont rares chez les mono-infectés, mais fréquentes chez les co-infectés VHB + VHC, ou VHB VIH, et chez les tri-infectés VHB + VHC + VIH ^[89]. La prévalence VHC chez porteurs chroniques VHB dans le monde est estimée à 7 à 22% soit 25 à 50 millions de personnes.

Une sous estimation est probable du fait de la possibilité d'une infection occulte par le VHB (Ag HBs-, anti-HBc±). En France, l'incidence des infections B occultes dans un contexte de coinfection par le VHC est d'environ 20 % ; et elle atteint 80 % au Japon ^[87,88]. La prévalence exacte de la co-infection VHB-VHC en Algérie n'est pas connue.

La sous-estimation de la co-infection B-C, peut s'expliquer par les faits suivants ^[89, 90] :

- Taux faible AgHBs ou fixation à un AC anti VHC.
- Infection B « résolue »
- Mutations du gène S codant pour les protéines HBs (G145R) ou mutation du gène de polymérase
- Freinage ou masquage de la réplication du VHB par le VHC

Les études suggèrent une interaction entre les deux virus avec le plus souvent une inhibition du VHB par le VHC ^[89,90].

XI.3. -CO-INFECTION VIH-VHB

Du fait des modes de contamination communs, sexuelle, parentérale et materno-foetale, la coinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) est observée chez environ 10 % des malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ^[91].

Chez les patients infectés par le VHB, la co-infection par le VIH s'accompagne d'un risque accru de passage à la chronicité et sont plus fréquemment infectés par un VHB sauvage (AgHBe positif) que les personnes mono-infectées par le VHB (46,4 % versus 32,8 %) ^[91], et d'une moindre fréquence de séroconversion anti-HBe et anti-HBs, et d'une réplication virale accrue.

La prévalence de la co-infection par le VHB est plus élevée chez les homosexuels que chez les utilisateurs de drogues par voie injectable et les personnes contaminées par voie hétérosexuelle. Outre le portage chronique de l'Ag HBs témoignant d'une infection chronique par le VHB, 70 à 90 % des malades infectés par le VIH ont des marqueurs d'exposition antérieure au VHB (anti-HBc et/ou anti-HBs).

XI.3.1.-Influence de l'infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHB

L'infection par le VIH modifie l'histoire naturelle et aggrave globalement le pronostic de l'infection par le VHB ^[92]. Elle multiplie par 5 le risque de passage du stade aigu au stade chronique, par rapport à des patients mono-infectés par le VHB. La vitesse de progression de la fibrose est augmentée avec une prévalence plus élevée de la cirrhose et le risque d'apparition d'un CHC est majoré ^[92]. L'âge, une réplication virale B importante, un taux de lymphocytes

CD4 bas, la persistance de l'AgHBe et l'absence de traitement antirétroviral sur le VHB, sont des facteurs de mauvais pronostic.

D'autres facteurs comme les co-infections par le VHC et le virus de l'hépatite D (VHD), la consommation d'alcool, la présence d'une stéatose non alcoolique et la diversité génétique du VHB (en particulier le génotype G) sont aussi des facteurs indépendants d'aggravation de la fibrose. Les titres de l'ADN du VHB sont significativement plus élevés en cas de co-infection qu'en cas de mono-infection par le VHB. Les chances d'une séroconversion spontanée HBs/anti-HBs ou HBe/anti-HBe sont moindres au cas de co-infection¹⁹³¹. Enfin, les risques de réactivation de la réplication virale B dans le cas de l'hépatite occulte sont plus élevés chez les patients infectés par le VIH¹⁹³¹.

XI.3.2.-Influence de l'infection par le VHB sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH

Il ne semble pas y avoir, globalement, de retentissement de l'infection à VHB sur l'évolution de l'infection par le VIH. Cependant il existe une diminution des CD4 et une augmentation de la charge virale VIH plus importantes chez les patients co-infectés VIH- VHB que chez les patients mono-infectés par le VIH^{192,931}.

XII.- Complications de l'hépatite B chronique

XII.1.- Cirrhose virale B

La cirrhose est une forme sévère d'évolution de l'hépatite B chronique. Progressivement, les cellules détruites sont remplacées par du tissu cicatriciel et l'hépatite évolue ainsi vers la cirrhose. Dans le parenchyme hépatique, il existe des nodules de régénération au sein d'une fibrose. A un stade tardif, les signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale apparaissent. L'évolution se fait vers une insuffisance hépatique et carcinome hépatocellulaire, pouvant conduire au décès. L'incidence annuelle de survenue de la cirrhose est de 2-10%, avec une incidence cumulée à 5 ans d'environ 20%¹⁸²¹. Elle serait plus élevée chez les patients AgHBe négatif que les patients AgHBe positif (8-10% versus 2-6%)¹⁹⁴¹, Celle-ci est probablement liée à un âge et à une maladie plus avancées de l'hépatite chronique AgHBe négatif au moment du diagnostic.

□ Les facteurs de risque de survenue de cirrhose :

- Facteurs liés à l'hôte tel qu'un âge avancé, le sexe masculin, une maladie plus évoluée, des antécédents de réactivation virale, de carcinome hépatocellulaire, ou de cirrhose, un diabète, une immunodépression.
- Facteurs liés au virus représentés par une réplication virale élevée et persistante¹⁸²¹, le génotype C, les mutants pré-C, les mutations du promoteur core, les surinfections par le VHD, VHC, VIH (risque relatif multiplié par 4),
- Facteurs liés à l'environnement représentés par une intoxication alcoolique (risque relatif multiplié par 6), une consommation d'aflatoxine ou de tabac.

Ainsi, il a été estimé que le risque de développer un carcinome hépatocellulaire chez des patients cirrhotiques est de 3 à 5 % par an. Ceci implique une surveillance étroite chez ces patients, pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire, par une échographie abdominale et le dosage de l'alphafoetoprotéine au moins tous les 6 mois¹⁴¹.

XII.2. -VHB et carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le CHC est un processus complexe qui comporte probablement plusieurs étapes et un temps de latence important entre l'infection primaire de l'hépatite B et l'apparition de la tumeur (20 à 50 ans). Le CHC survient généralement, mais pas toujours, sur une cirrhose préexistante, complication évolutive de l'hépatite chronique active. Le CHC constitue un problème majeur de santé publique, en particulier dans les pays de forte endémie du VHB (Asie, Afrique Sub-saharienne) où plus de 80% du total mondial de nouveaux cas apparaissent ^[133,134]. L'incidence annuelle de CHC est de ^[82] :

- ♣ 0,1% chez les porteurs inactifs de l'AgHBs
- ♣ 1% chez les malades ayant une hépatite chronique B sans cirrhose
- ♣ 2 à 8% chez les malades ayant une cirrhose.

L'évolution vers un CHC est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, suggérant un rôle possible des androgènes dans la carcinogenèse ^[95]. Elle est favorisée par une consommation excessive d'alcool, l'immunodépression et les coïnfections par d'autres virus hépatotropes (VHC et virus de l'hépatite delta : VHD). Les mécanismes de l'hépatocarcinogenèse induite par le VHB sont inconnus. L'hypothèse la plus probable implique la protéine X, qui est capable de transactiver des gènes Cellulaires associés à la prolifération et/ou la différenciation cellulaire ^[96].

L'hépatocarcinogenèse pourrait également être induite par l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire. Par ailleurs, la régénération continue et forcée des hépatocytes détruites par le système immunitaire pourrait favoriser l'émergence de mutations cellulaires, et par conséquent, de CHC ^[96].

XIII.- Diagnostic virologique de l'hépatite B

Les outils virologiques utiles pour le diagnostic, le suivi et la prise en charge thérapeutique de l'hépatite B (VHB) sont à la fois sérologiques et moléculaires. A côté des tests virologiques classiques de détection des antigènes viraux et des anticorps dirigés contre eux, les techniques de biologie moléculaire permettent aujourd'hui une quantification plus sensible et plus précise de l'ADN viral.

XIII.1.-Tests sérologiques de détection des antigènes du VHB et des anticorps anti-VHB

La détection des antigènes viraux et des anticorps spécifiques dans les fluides biologiques est fondée sur l'utilisation de tests immuno-enzymatiques de type **ELISA** (enzyme-linked immuno sorbent-assay) faciles à utiliser, automatisables et peu coûteuses.

XIII.1.1.-L'antigène de surface du VHB (Ag HBs)

L'AgHBs est le premier marqueur retrouvé dans le sang, environ 1 à 3 mois après la contamination ^[97]. Dans les circonstances suivantes, l'AgHBs peut ne pas être détectable par les techniques usuelles au cours d'une infection chronique par le VHB ^[98] :

- infection par un virus mutant de l'AgHBs qui porte des substitutions amino-acidiques sur la séquence de l'AgHBs qui empêchent sa détection par les tests sérologiques usuels (on parle d'hépatite B « occulte ») ;
- très faible niveau de réplication virale chez un porteur inactif du virus ou chez un patient recevant une chimiothérapie antivirale efficace ;
- infection associée par le virus de l'hépatite delta qui inhibe la réplication du VHB.

XIII.1.2.-Les anticorps anti-HBs (AcHBs)

L'apparition de ces anticorps signe soit l'arrêt de la réplication virale avec guérison, soit une protection post-vaccinale. Ils sont recherchés dans le sérum par des techniques ELISA, avec un seuil de détection de 2 à 5 UI/L. Un titre d'anticorps supérieur à 10 UI/L est considéré comme protecteur, mais en pratique, la séroprotection n'est affirmée que pour des taux d'anticorps supérieurs à 100 UI/L.

XIII.1.3.-Antigène HBe (AgHBe)

L'AgHBe est un marqueur d'infectiosité élevé¹⁹⁹¹, sa persistance 3 à 4 mois après le contage indique en général une évolution vers la chronicité. La clairance de l'AgHBe est suivie de l'apparition de l'AC anti-HBe au cours de la phase de séroconversion HBe, associant une diminution importante du taux d'ADN du VHB. Selon que l'AgHBe soit positif ou négatif, on peut distinguer les hépatites chroniques Ag HBe positif des hépatites chroniques Ag HBe négatif.

XIII.1.4.-Les anticorps anti-HBe (AcHBe)

Leur apparition dans le sérum traduit une régression, ou un arrêt de la réplication. La séroconversion de l'AgHBe est aussi un bon pronostic dans le traitement des patients avec une hépatite chronique B active (EASL2011).

XIII.1.5.-Les anticorps anti-HBe (AcHBe)

L'antigène HBe n'étant pas excrété dans le sérum, sa détection n'est pas réalisée en pratique courante. Les anticorps anti-HBe apparaissent précocement dans le sérum, quelle que soit l'évolution de la maladie. Ce ne sont pas des anticorps protecteurs mais seulement les témoins d'une infection par le VHB. La fraction IGM anti-HBe peut être recherchée et dosée parallèlement aux AC anti-HBe totaux, par technique ELISA. Elle est détectée dans les primo-infections mais est inconstamment retrouvée lors des réactivations.

XIII.2. Tests moléculaires de détection et de quantification de l'ADN du VHB

La détection et la quantification de l'ADN du VHB dans les liquides biologiques reposent classiquement sur deux types de techniques (voir annexe X) :

- ♣ les méthodes d'amplification de la cible, de type polymérase Chain réaction (PCR),
- ♣ les méthodes d'amplification du signal, comme la capture d'hybrides ou la technique des ADN branchés.

Ces techniques sont progressivement remplacées dans les laboratoires de virologie par les techniques de PCR dite « en temps réel »¹⁹⁹¹. Celles-ci sont plus sensibles que les techniques

classiques (seuil inférieur de détection de l'ADN VHB de l'ordre de 10 à 30 unités internationales : UI/ml) et bénéficient d'un intervalle de quantification linéaire plus étendu. Enfin, les techniques de PCR en temps réel n'exposent pas au risque de faux positifs liés à des contaminations et sont partiellement ou entièrement automatisées. Elles permettent l'expression des résultats en UI/ml, indispensable pour la standardisation des résultats et l'émission de recommandations pratiques largement applicables.

Deux trousse de PCR en temps réel sont commercialisées pour la détection et la quantification de l'ADN VHB. La trousse Cobas Ampliprep[®]-CobasTaqMan[®] HBV (CAP/CTM, Roche Molecular Systems, Pleasanton, Californie) a un seuil inférieur de détection de l'ADN VHB de 12UI/ml. Elle permet la quantification de l'ADN viral entre 54 et $1,1 \times 10^8$ UI/ml. La technique CAP/CTM était sensible, spécifique et reproductible et qu'elle permettait une quantification précise de l'ADN VHB sur toute l'étendue de son intervalle de quantification linéaire ^[100].

L'autre technique disponible, Real-Art[®] HBV PCR Assay (Qiagen, Hambourg, Allemagne), a un seuil inférieur de détection de l'ADN VHB de 4UI/ml et quantifie l'ADN viral de 4 à 10^8 UI/ml.

D'autres trousse sont en cours de développement.

XIII.3.- Les autres marqueurs virologiques

Ces marqueurs virologiques ne sont pas toujours disponibles dans les laboratoires de virologie. Leur intérêt et leur utilisation optimale en pratique clinique, reste dans les essais thérapeutiques chez les malades infectés par le VHB.

XIII.3.1. Génotypes du VHB

Les techniques de biologie moléculaire, exploitant la variabilité génétique du VHB, sont actuellement utilisées pour différencier les génotypes du VHB. Ces techniques sont :

- l'analyse par polymorphisme de restriction,
- l'utilisation d'amorces spécifiques de type lors d'une réaction par amplification génomique de PCR ou les techniques d'hybridations différentielles le « reverse dot blot » ^[101].
- Des techniques sérologiques de sérotypage concordant avec le génotypage ^[102].

XIII.3.2. -Profil des substitutions amino-acidiques associées à la résistance

Des tests sensibles peuvent identifier les variants viraux portant des substitutions amino-acidiques associées à la résistance aux analogues nucléos(t)idiques ^[103]. L'analyse de la séquence amino-acidique de la transcriptase inverse du VHB, cible des analogues nucléos(t)idiques, reste la méthode de référence. Le test INNO-LiPA HBV DR, fondé sur l'hybridation inverse, permet également de mettre en évidence les substitutions amino-acidiques.

De nouvelles techniques sont en développement, qui permettront de détecter précocement des variants viraux comme la PCR multiplexe ; la spectrométrie de masse ou les technologies utilisant des puces à ADN ^[103].

XIII.3.3.-Quantification du cccDNA intra-hépatique et de l'AgHBs sérique

La persistance de l'infection virale B est liée à la présence, au sein du noyau des hépatocytes, d'ADN viral super enroulé (covalentlyclosedcircular DNA (cccDNA) La décroissance de la quantité de cccDNA dans le foie semble être un marqueur prédictif de séroconversion HBe et HBs. Il est possible de quantifier le cccDNA intra-hépatique à l'aide de méthodes de PCR quantitative ^[104]. Ces techniques sont cependant lourdes, non standardisées, et nécessitent la réalisation de biopsies hépatiques itératives ^[104].

XIII.4. -Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)

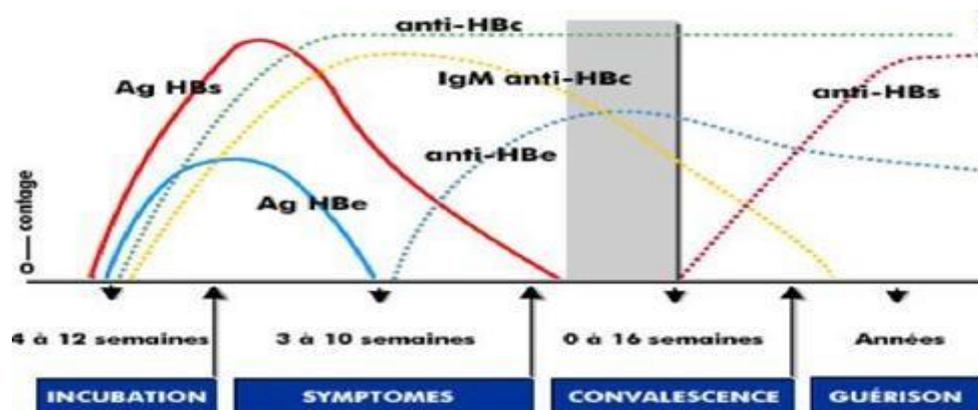
IL existe des alternatives récentes aux méthodes de référence, les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) qui sont pour la plupart des tests immunologiques ^[105]. (Voir annexes VIII et IX). Ces tests utilisent des matrices biologiques telles que le sang total capillaire prélevé au bout du doigt ou le liquide créviculaire «salive» pour certains tests (prélevé entre le sillon des gencives et des lèvres). Le résultat est généralement obtenu en moins de 30 minutes. Seuls les TROD VHC ont à ce jour été validés par la HAS ^[105]. Les décrets d'application restent attendus. La spécificité des TROD est bonne mais tout résultat positif doit être contrôlé par une méthode de référence ^[105].

XIV. -Cinétique des marqueurs virologiques de l'infection à VHB

XIV.1. -Au court des hépatites aiguës

Après un délai moyen de 4 à 12 semaines après le contage, l'AgHBs devient détectable dans le sérum. Cette présence peut précéder les signes biologiques (augmentation des transaminases) et l'ictère de 2 à 4 semaines. Il persiste de 4 à 8 semaines disparaissant plusieurs semaines après normalisation des transaminases. Les AC anti-HBc apparaissent 2 à 4 semaines après la disparition de l'AgHBs et sont retrouvés dans la fraction IGM durant la primo-infection. La présence d'AgHBe signe la réplication virale, il disparaîtra avant l'AC anti-HBs. Une évolution favorable est caractérisée par la normalisation des transaminases, la disparition de l'AgHBs et l'apparition des AC anti- HBe et AC anti- HBs (Fig. 13).

Fig. 14 : Cinétique des marqueurs virologiques au cours d'une hépatite B aiguë



(D'après Denis et al. ^[107]).

XIV.2. Au court des hépatites chroniques

Les profils sérologiques de l'hépatite chronique sont caractérisés par la persistance de l'AgHBs au delà de 6 mois, de l'AgHBe et des AC anti-HBc (voir Fig. 14). Les deux antigènes peuvent rester détectables durant plusieurs années, voire la vie entière. Parallèlement, les transaminases demeurent anormalement élevées.

Une séroconversion «s» avec disparition de l'AgHBs et apparition de l'AC anti-HBs à titre faible peut également survenir après plusieurs années (voir Tableau II). Des réactivations virales sont cependant possibles. Le niveau de la charge virale et l'activité sérique des aminotransférases sont des critères importants d'évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique¹¹⁰⁶¹.

Tableau 3 : Marqueurs des infections à VHB¹¹⁰⁷¹

Diagnostic	Ag HBs	AC HBs	AC HBC	Ag HBe	AC HBe
Hépatite aigue ou chronique active	Positif	Négatif	Positif (IgM)	Positif	Négatif
Hépatite chronique	Positif	Négatif	Positif	Positif	Négatif
Porteur asymptomatique	Positif	Négatif	Positif	Négatif	Positif
Sujet guéri mais mal protégé	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
Convalescence	Négatif	Positif	Positif	Négatif	Positif
Sujet guéri et immunisé	Négatif	Positif	Positif	Négatif	Négatif
Vaccinée	Négatif	Positif	Négatif	Négatif	Négatif
Pas de contact avec le virus	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif

XV.-Évaluation de l'atteinte hépatique au cours de l'hépatite B

Le stade de la fibrose hépatique signe la gravité d'une hépatite virale chronique B et en constitue le principal facteur pronostique (HAS 2006). L'évaluation de la fibrose hépatique est importante, pour décider ou non de la mise en route d'un traitement. Si l'examen de référence est la biopsie hépatique, de nouvelles méthodes, non invasives, d'évaluation de la fibrose ont pris une grande place dans la prise en charge des patients (voir Fig. 15), reposant sur des analyses biologiques sanguines ou sur des techniques d'imagerie.

XV.1.-Méthodes Invasives d'évaluation histologique de la fibrose : PBH

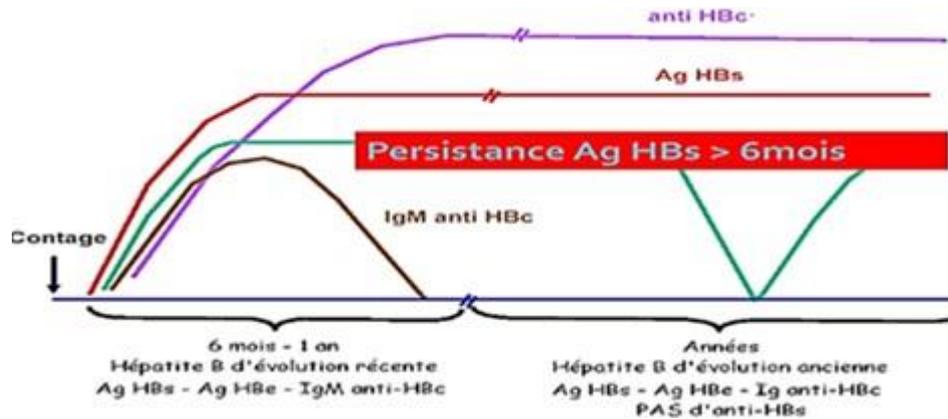
L'examen de référence pour l'étude de la fibrose hépatique est l'analyse histologique de la ponction biopsie-hépatique (PBH).

□ **Ponction biopsie hépatique (gold standard ou examen de référence) (Voir annexe XII).**

La PBH est l'examen habituel pour évaluer le degré de sévérité de la fibrose hépatique. Elle permet également de poser le diagnostic étiologique dans la majorité des cas, lorsque le bilan

biologique, virologique, immunologique est insuffisant de l'hépatopathie, d'affirmer leur sévérité et de faire le suivi histologique.

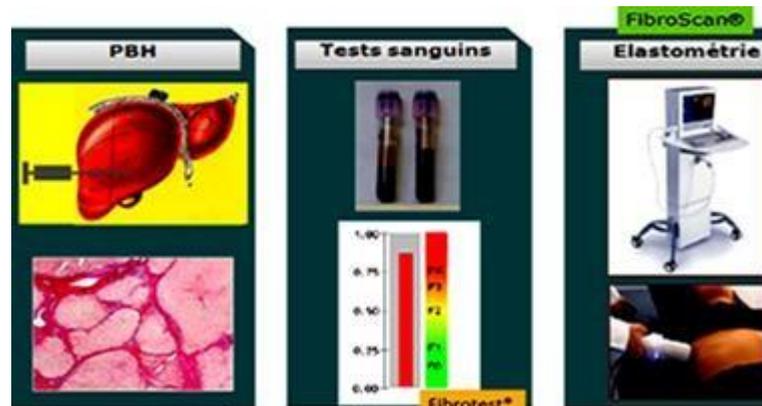
Fig. 15 : Cinétique des marqueurs virologiques au cours d'une hépatite B chronique



D'après Denis et al. [107].

L'évaluation histopathologique de la fibrose au cours des hépatites chroniques a été standardisée à l'aide de différents scores semi quantitatifs décrivant un stade de fibrose et un grade d'activité [108].

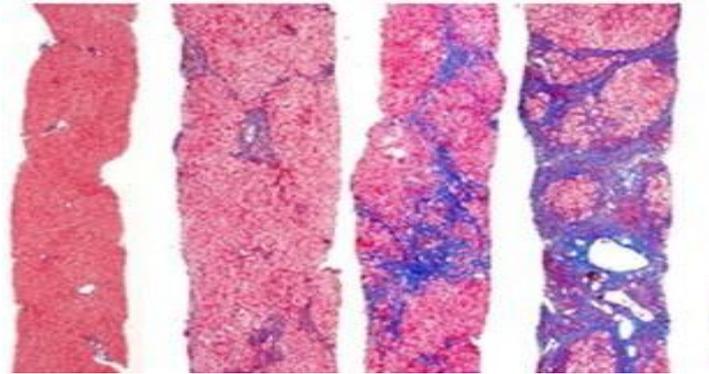
Fig. 16 : Méthodes d'évaluation de la fibrose



Source : P. Miaillhes, Hépatites virales 2013

Le score Metavir est le plus utilisé, compte tenu de sa simplicité et de son excellente reproductibilité (indice kappa de 0,91 pour l'évaluation de la fibrose) [108]. Avec ce score, la fibrose est appréciée en 5 stades (Fig. 16)

- **F0** : absence de fibrose portale;
- **F1** : fibrose portale stellaire sans septa;
- **F2** : fibrose portale avec rares septa;
- **F3** : fibrose avec nombreux septa sans cirrhose;
- **F4** : cirrhose.

Fig. 17 : stades de fibrose selon la classification de Métavir

Source Bedossa P Castro *enterol Clin Biol*, 2002

XV.2.-les méthodes non invasives de mesure de la fibrose

les méthodes non invasives de mesure de la fibrose ne sont pas destinées à remplacer complètement la PBH dans la prise en charge des patients ;et peuvent être de différentes natures (HAS 2014)la mesure de la fibrose hépatique par les méthodes non invasives ^[109] serait ou pourrait être utile dans les hépatites chroniques virales B pour faire le diagnostic de cirrhose, mettre en évidence une fibrose significative, indiquant le traitement et évaluer le pronostic et leur nombre assez important, en constant développement, ne facilitent pas leur comparaison.

XV.2.1. -Scores biologiques de fibrose hépatique

Ces scores associent des paramètres pour lesquels le développement de la fibrose induit soit une modification de la production hépatique, soit une diminution de l'élimination hépatique. Parmi les scores de fibrose (Tableau 3).

— Le Fibro Test[®]

Est celui qui a été le mieux validé jusqu'à présent par la HAS (2014). Le FibroTest[®]. Le résultat est représenté sur une échelle visuelle qui propose une correspondance avec le score histologique de fibrose Metavir (annexe V).

Tableau 4 : Composition des scores biologiques de fibrose (HAS 2014)

Score	Paramètres
FibroTest	cx2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine AI, bilirubine, GGT, âge, sexe
Foms	Plaquettes, GGT, âge, cholestérol
APRI	ASAT/plaquettes
MP3	PIIINP, MMI
Sud	ASAT, âge, consommation passée d'alcool graduée de 0 à 2 HOMA, cholestérol (HOMA= insuline à jeun x glucose à jeun/22,5)
ELFG	Age, acide hyaluronique, PIIINP, TIMPI
Hepascore	Age, sexe, cx2-macroglobuline, acide hyaluronique, Bilirubine, GGT
Fibromètre	VHC plaquettes, TP, ASAT, cx2-macroglobuline Acide hyaluronique, urée, âge Alcool TP , cx2-macroglobuline, acide hyaluronique , âge

— **un score d'activité (ActiTest®)** ^[110]

Évalue les lésions nécrotico-inflammatoires du foie. Les résultats des stades de fibrose et d'activité sont étalonnés avec des valeurs allant de 0 à 4. Ce score permet d'éviter près d'une PBH sur deux.

— **Test de Hui**

pour le diagnostic de la fibrose dite cliniquement significative (FCS) chez des malades avec hépatite chronique virale B. Il repose sur un algorithme associant index de masse corporelle, bilirubine totale, plaquettes et albuminémie ^[111].

XV.2.2. L'élastométrie impulsionnelle : FibroScan® (Annexe VII)

Se positionne comme une alternative à la PBH mais aussi aux différents tests biologiques pour la quantification de la fibrose hépatique ^[109].

La sonde de l'appareil, provoque une onde mécanique induite par ultrasons à la surface de la peau qui va se propager jusque dans le foie. La mesure de la vitesse de propagation de cette onde permet d'estimer la dureté de celui-ci, exprimée en kilopascals (kPa), dureté qui est corrélée au degré de fibrose ^[112]. Ces principales indications sont l'évaluation des patients immunotolérants, les porteurs inactifs et pour l'évaluation et le suivi des patients cirrhotiques, montrant une bonne corrélation entre les valeurs d'élasticité hépatique et la sévérité de la maladie du foie et de l'HTP ^[113]. Les seuils suivants ont été déterminés :

- 7,2 kPa pour une fibrose ≥ 2
- 8,1 kPa pour une fibrose ≥ 3
- 11 kPa pour une fibrose = 4

Les valeurs $\geq 7,2$ kPa, indiquent la présence d'une fibrose significative, prédite avec une certitude de 80%, et pour une valeur < 11 kPa, la cirrhose n'est pas évoquée avec une certitude de 99% (HAS 2014).

XVI. - Traitement de l'hépatite virale B

Les traitements curatifs ne permettant d'éradiquer le VHB d'une infection chronique que très difficilement, en raison de la persistance d'ADNccc équivalent d'un minichromosome viral, dans le noyau des hépatocytes infectés ^[63]. Le moyen le plus efficace d'arrêter l'épidémie est la vaccination des populations à risque. En dehors des hépatites fulminantes, pour les patients atteints d'infection chronique B, l'objectif du traitement est d'obtenir une viro-suppression qui correspond à une perte de l'AgHBs avec ou sans une séroconversion rapide de l'AgHBe et une charge virale indétectable de façon prolongée, améliorer la survie et la qualité de vie des patients en prévenant la progression de la maladie vers la cirrhose ou le CHC et le décès.

Le traitement de l'hépatite B repose sur deux classes de médicaments ^[124] : l'interféron α (IFN α) et les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (NUC) (Tableau 4).

**Tableau 6 : Molécules ayant une activité anti-virale B
et une autorisation de mise sur le marché**

Nom		Date de l'AMM européenne
Interférona-2b		1999
Peginterférona-2a		2002
Analogues nucléosidiques		
NUC	Lamivudine	1998
	Adéfovir	2002
	Entécavir	2006
	Telbivudine	2006
	Ténofovir	2008

Source : Rapport Dhumeaux 2014 prise en charge des hépatites B&C

XVII.-Surveillance des patients non traités

Chez les patients non traités, une surveillance régulière, tout au long de la vie est indiquée de façon à évaluer régulièrement l'indication d'un traitement antiviral (EASL 2012) ^[85,124].

La surveillance comprend la surveillance biologique de l'activité sérique des aminotransférases tous les 3 à 6 mois. L'évaluation de l'atteinte hépatique est recommandée, à l'aide d'une méthode invasive (biopsie hépatique) ou non invasive (marqueurs de fibrose ou élastométrie) lorsque l'activité sérique des aminotransférases augmente de façon intermittente ou permanente. La quantification de l'ADN VHB est utile tous les 3 à 6 mois. Chez les patients ayant une cirrhose, la surveillance de la survenue du carcinome hépatocellulaire est indispensable.

- Le porteur inactif du VHB nécessite une surveillance afin de dépister une éventuelle réactivation. Un dosage de l'ALAT et de l'ADN du VHB (qui doit rester inférieur à 2 000 UI/ml) sont indiqués tous les 6 mois. ^[85,115].
- Les patients ayant un taux d'ADN du VHB > 2 000 UI/ml, mais une hépatite chronique avec une activité et une fibrose minime, jugées sur la détermination des transaminases, les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose et la biopsie du foie ne nécessitent a priori pas de traitement. Après un suivi de trois ans, les contrôles pourront éventuellement être espacés.
- Le patient immunotolérant ayant moins de 30 ans ^[85].
- Le patient cirrhotique compensé positif pour l'AgHBs, mais sans ADN du VHB détectable, nécessite une surveillance régulière tous les 3 à 6 mois de l'ALAT et de l'ADN du VHB, ainsi qu'un dépistage du CHC par une échographie abdominale.
- Le dépistage du CHC, par une échographie abdominale tous les 6 mois, est indiqué chez tous les patients, ^[85,115].

XVIII.- Transplantation hépatique

Cette solution thérapeutique doit être envisagée chez les patients ayant une cirrhose sévère ou certaines formes de CHC (uni ou pauci-focal, de petite taille, sans thrombose porte). Le risque principal est représenté par la réinfection du greffon. Les récurrences sur greffon sont plus fréquentes s'il existe toujours une répllication virale au moment de la transplantation.

XIX.-PREVENTION

XIX.1.- Mesures préventives générales

Les modalités de transmission du VHB étant connues, la prévention repose sur des mesures générales visant à prévenir les maladies sexuellement transmises et les expositions au sang et aux produits biologiques. En milieu de soins, les conduites à tenir et le matériel à utiliser doivent être bien définis. Elles concernent le personnel mais aussi les patients porteurs de virus. Des mesures spécifiques consistent à exclure du don de sang, de tissus ou d'organes les sujets porteurs de l'AgHBs et/ou de l'anticorps anti-HBc. Enfin, il faut également lutter pour un respect scrupuleux des règles d'hygiène non seulement en milieu médical mais également à domicile dans l'entourage d'un patient infecté.

XIX.2.- Vaccination contre l'hépatite virale B

Le vaccin anti-VHB est le premier vaccin contre une infection sexuellement transmissible et aussi le premier et actuellement le seul vaccin contre un cancer humain qui est celui du foie ^[116]. La vaccination induit une immunité protectrice chez 95 à 98 % des vaccinés immunocompétents ^[116,117]. Le vaccin contre l'hépatite B ne guérit pas les porteurs chroniques.

Le protocole standard recommandé chez l'adulte est de trois injections à des intervalles d'un mois, avec une dose de rappel un an plus tard. L'autre à trois injections seulement, avec deux injections distantes de un mois et un rappel à six mois (schéma 0-1-6) ^[117,118].

L'immunité humorale peut être vérifiée et quantifiée par dosage des anticorps anti-HBs (on considère classiquement qu'un titre supérieur à 10 UI/L est protecteur), mais une mémoire immunitaire permet de protéger le sujet répondeur même après disparition de ces anticorps circulants. L'efficacité de la vaccination est optimale avant 25 ans mais il existe des facteurs exerçant une réponse négative sur la réponse à la vaccination. Parmi ceux-ci, on cite l'âge (l'immunogénicité diminue nettement après 40 ans), le sexe (les hommes répondent moins bien que les femmes), l'obésité, le tabagisme et le traitement par hémodialyse. L'immunité conférée est de longue durée : prouvée sur 10-15 ans, elle pourrait atteindre, voire dépasser 40 ans, d'après certaines modélisations.

L'innocuité de ce vaccin est remarquable et sa mise en cause récente dans la survenue de cas de sclérose en plaque n'a pas de fondement scientifique ^[118]. Les experts soulignent l'importance de la vaccination de la population : les sujets à risques (professionnels de santé et cela avant l'embauche, familles de porteurs chroniques du virus, toxicomanes par voie intraveineuse), les nouveau-nés de mère porteuse d'AgHBs, les sujets devant être transfusés (en particulier les polytransfusés), les toxicomanes, toute personne vivant sous le même toit avec un porteur chronique du VHB et les enfants nés de mères positives pour l'Ag HBs.

XIX.3. Immunothérapie passive par les immunoglobulines spécifiques anti-HBs

Sont utilisées pour l'immunisation passive après exposition au virus ^[59] notamment :

- chez tout nouveau-né de mère positive pour l'AgHBs, dont la recherche est obligatoire au 6^{ème} mois de grossesse. À la maternité, dans les 12 à 14 heures suivant la naissance, on administre en deux sites différents 100 UI d'immunoglobulines et une première dose de vaccin
- en cas de contamination accidentelle (piqûre, blessure) par du sang ou des produits sanguins positifs pour l'AgHBs chez un sujet non vacciné. Elle est recommandée dans les 72 heures qui suivent l'exposition.
- après transplantation hépatique pour prévenir la réinfection du greffon relayé par la vaccination.

XX.- DÉPISTAGE DU VIRUS DE L'HÉPATITE B

Pour le VHB, en dehors du dépistage obligatoire de l'AgHBs chez la femme enceinte et chez les donneurs de sang, la stratégie de dépistage n'a pas été clairement définie (WHO 2017). Elle est plutôt centrée, elle aussi, sur les personnes exposées au risque.

Les personnes considérées comme exposées au risque de contact avec le VHB sont les suivantes (OMS 2017) :

- les personnes nées ou ayant résidé dans les régions de forte (Afrique subsaharienne, Asie) et moyenne endémicité (DROM-COM, Europe de l'Est et du Sud, Afrique du Nord, Moyen-Orient, Sous-continent indien et Amérique du Sud)
- l'entourage proche et les partenaires sexuels d'une personne porteuse du VHB
- les usagers de drogues par voie intraveineuse ou intra nasale
- les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives
- les voyageurs et les personnes amenés à résider dans un pays de forte ou moyenne endémicité
- les adultes et enfants accueillis dans les institutions psychiatriques ;
- les personnes séropositives pour le VIH ou le VHC ou ayant une infection sexuellement transmissible (IST) en cours ou récente
- les personnes ayant un tatouage ou un piercing.
- les personnes séjournant ou ayant séjourné en milieu carcéral
- les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires différents
- les personnes ayant un risque d'exposition professionnelle.
- Le dépistage du VHB (incluant la recherche de l'ADN viral).

Hépatite C

I.- Introduction

L'hépatite C est une maladie infectieuse transmissible par le sang et due au virus de l'hépatite C (VHC ou HCV en anglais), qui s'attaque au foie ^[119]. L'infection se caractérise par une inflammation du foie (hépatite) qui est souvent asymptomatique, mais qui peut évoluer vers une hépatite chronique et plus tard une cirrhose (fibrose cicatricielle du foie) et un cancer du foie.

II- Épidémiologie de l'hépatite virale C

L'hépatite C est une maladie du foie contagieuse induite par le virus de l'hépatite C (VHC), qui est endémique partout dans le monde et qui infecte environ 175 millions de personnes ^[120]. Le nombre de personnes dans le monde avec l'anticorps anti-VHC avait été estimé à 122 millions en 1990 ; tandis qu'en 2005 ce chiffre est passé à environ 184 millions ^[120]. L'anticorps anti-VHC est un marqueur pour une infection antérieure ou actuelle et ne permet pas de distinguer entre une infection aiguë ou une infection chronique.

Fig. 18 : cartographie de la prévalence du virus de l'hépatite C (Thomas, Nature Médecine 2013)



Prévalence: 1 à 3% dans le monde Chiffres OMS 2

- **150 Millions de cas dans le monde** (360 000 séropositifs (prévalence anti-VHC de 0,84%, 230 000 cas chroniques en France))
- **350 000 DC / an dans le monde**

La prévalence de l'hépatite chronique C dans le monde est présentée dans la Fig. 32. Les porteurs chroniques du VHC représentent les sources potentielles des nouvelles transmissions et développeront à terme, en l'absence de prise en charge thérapeutique, les complications graves de la maladie, faisant ainsi de l'hépatite C un problème majeur de santé publique⁰

Source : Thomas, Nature Médecine 2013.

La toxicomanie intra-veineuse, le tatouage et des procédures médicales telles la dialyse et la transfusion sanguine effectuées avant l'ère du dépistage du VHC ont toutes contribué à la progression du VHC partout dans le monde ^[121].

Il existe des variations géographiques considérables dans la distribution de l'infection par le VHC, avec une prévalence plus marquée dans les pays de l'Asie de l'est, de l'Amérique latine, les pays méditerranéens et certaines régions d'Afrique et de l'Europe de l'est (voir tableau 5).

Tableau 6 : Répartition selon le nombre de personnes contaminées par continents

Pays	Personnes contaminées en millions
Europe	9
Amérique	12,6
Méditerranée orientale	17
Asie de l'Est	60
Asie du Sud Est	30
Afrique	28

Source: WHO Regional Committee for the Eastern Mediterranean, Morocco 2009

L'hépatite C constitue un défi mondial. Selon l'Organisation mondiale de la santé (World Health Organization, 2010), entre 3 et 4 millions de personnes sont infectées chaque année et 130–170 millions de personnes souffrent d'une infection chronique par le VHC. On estime que chaque année 350000 personnes meurent d'une affection hépatique en rapport avec l'hépatite C.

1) Prévalence de l'hépatite C :

Les données sur la prévalence globale sont surtout basées sur des études sur la séroprévalence. Les données de l'OMS sont cependant basées sur des études publiées et des informations récoltées dans différents pays et régions. Bien que le VHC constitue une épidémie au niveau mondial (voir fig18), il existe une grande variabilité dans sa répartition dans les différentes régions du monde ^[120,122].

Les taux de prévalence les plus marqués sont rapportés dans les pays pauvres en voie de développement d'Afrique et d'Asie, tandis que dans les pays industrialisés d'Europe et d'Amérique du nord la prévalence est moindre. L'Égypte, le Pakistan et la Chine sont des pays avec des taux d'infection chronique élevés. Il n'existe malheureusement pas de données fiables concernant les pays d'Afrique, à l'exception de l'Égypte, du Maroc et de l'Afrique du Sud. La voie de transmission principale dans ces pays réside probablement dans l'utilisation de seringues contaminées lors des injections.

L'hépatite C chronique est la cause la plus fréquente de cirrhose et représente l'indication la plus courante à la transplantation hépatique en Europe, en Amérique du Nord et du Sud, en Australie, au Japon et en Égypte. Le risque de développer une cirrhose est de 5% à 25% sur une période de 25 à 30 ans ^[123].

II.1. -DANS LE MONDE

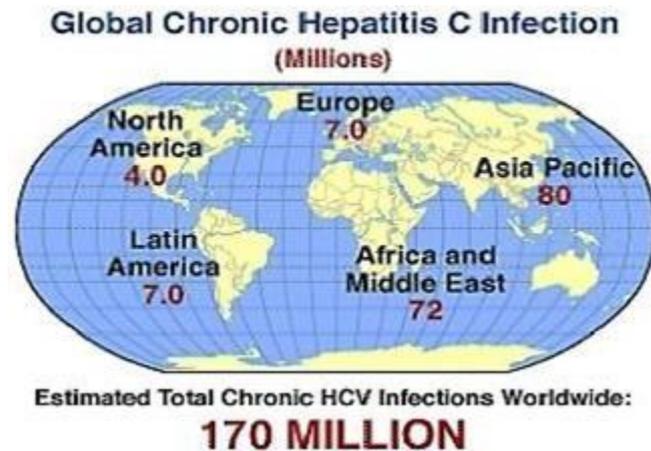
À partir des données disponibles, l'OMS a estimé qu'en 2000, environ 3 % de la population mondiale, vivaient avec une infection à VHC, Il est estimé que 3 à 4 millions de personnes sont infectées chaque année. La distribution géographique de l'infection est variable avec des zones à prévalence élevée en Afrique ou en Asie où le taux dépasse les 10 % et des zones à faible prévalence en Europe occidentale avec une prévalence d'environ 1 % ^[120,121].

Aujourd'hui, on considère que les injections à risque dans les structures de soins et la consommation de drogues par injection sont les voies les plus courantes de transmission du VHC.

Fig. 19 : Répartition des personnes infectées par le VHC dans le monde.

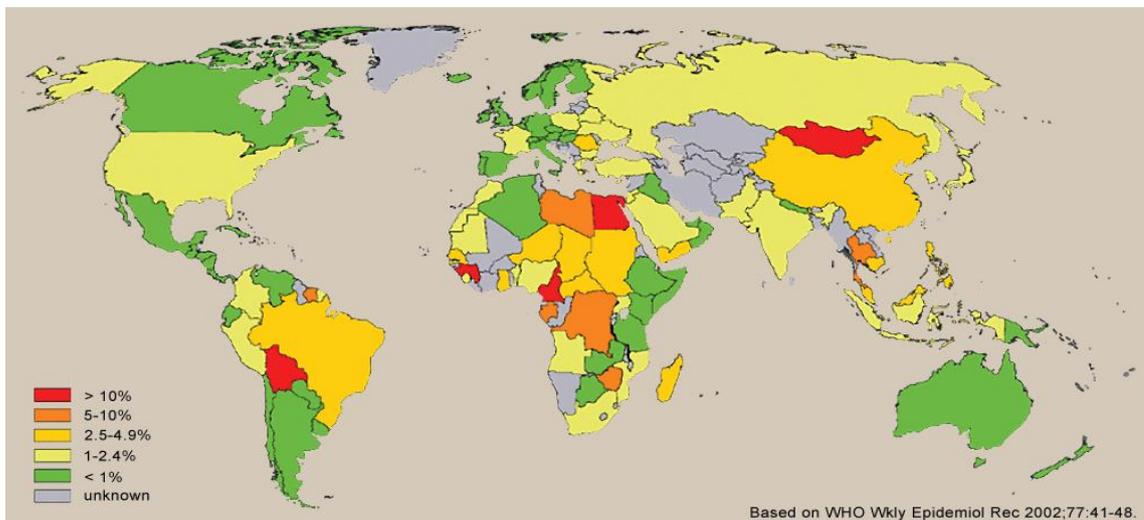
L'infection par le VHC est une pandémie : le virus est présent sur l'ensemble des continents.

Cette pathologie est un problème important de santé publique puisque environ 170 millions de personnes sont infectées dans le Monde.



Source : WHO ; Hepatitis C prevalence 2000 and United Nations Global Population

Le VHC est un virus ubiquitaire mais sa prévalence varie d'une région à une autre, d'un pays à un autre. Dans les pays industrialisés comme l'Australie, le Canada et l'Europe du Nord, la prévalence du VHC est faible et inférieure à 1% ^[120,122]. Elle est d'environ 1% dans les pays de faible endémicité comme les États Unis d'Amérique ^[120,122].

Fig. 20 : Prévalence de l'hépatite C dans le monde, en 2002.

Cette carte représente la prévalence du VHC en 2002 au niveau mondial, On distingue 3 zones de prévalence exprimée en Pourcentage de la population infectée par pays. Les régions les plus fortement touchées sont L'Afrique (Egypte en particulier – 22%), l'Amérique Latine et l'Asie du Sud-est. :

- ♣ Zone de basse prévalence : séroprévalence de 0,5% dans les pays Scandinaves, Australie, Canada, suisse.
- ♣ Zone de prévalence intermédiaire : autour de 1% en Europe de l'Ouest, Etats Unis.
- ♣ Zone de forte prévalence : de l'ordre de 2 à 6% en Europe de l'Est, Asie, Afrique, Amérique du Sud.

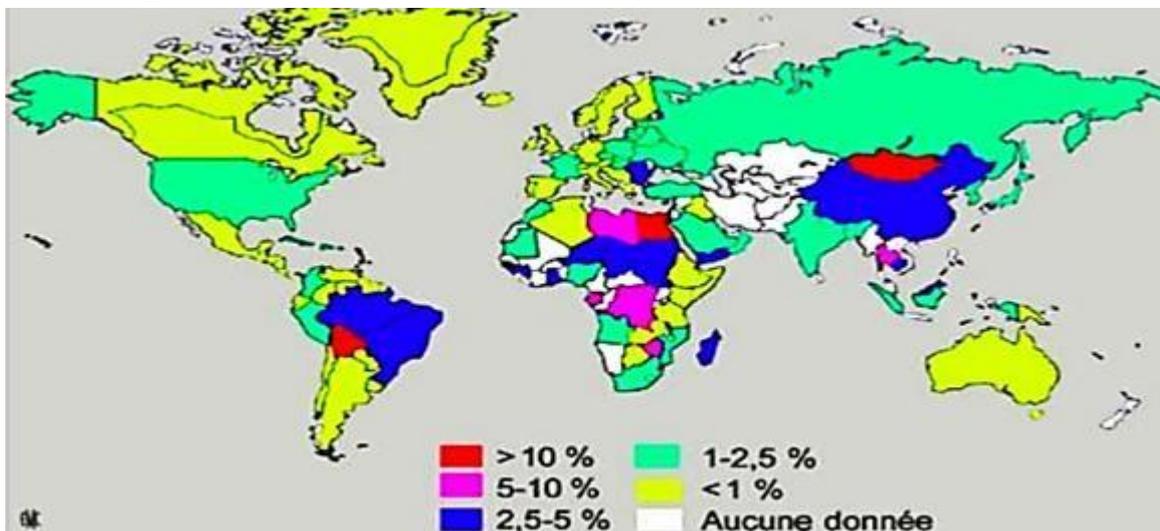
Les pays d'Amérique du Nord, d'Europe de l'ouest et du nord et l'Australie ont les prévalences les plus faibles. A l'inverse, les pays d'Asie (Fig19) et d'Afrique présentent les plus fortes prévalences. En Égypte, ou la prévalence est la plus importante, celle-ci s'élève à 22% ^[120].

Tableau 7 : Estimation de la prévalence de l'infection par le VHC dans le Monde par région 2010 ^[125].

Region	Anti-HCV (%)	No. HCV-infected
Africa	3.2	28 100 000
Americas	1.5	14 000 000
Asia	2.1	83 000 000
Australia and Oceania	1.2	2 400 000
Europe	2.3	17 500 000
Middle East	4,7	16 000 000
Total	2.35	159 000 000

Le tableau 6 indique la prévalence de l'hépatite C dans les six régions définies par l'OMS : L'Afrique, l'Amérique, l'Asie, l'Australie, l'Europe et le moyen orient ^[125].

Fig. 21 : Estimation de la Prévalence de l'hépatite C en 2011(OMS).



Cette carte représente la prévalence du VHC en 2010 au niveau mondial, exprimée en Pourcentage de la population infectée par pays. Les régions les plus fortement touchées sont L'Afrique, Europe de l'Est, Asie, et Amérique du Sud .Source : Soussan 2010

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2012 :

- 170 millions de personnes sont touchées par le VHC dans le monde.
- Environ 150 millions d'entre elles sont infectées chroniquement par le virus de l'hépatite C.
- Plus de 350 000 individus meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l'hépatite C.
- 3 à 4 millions de plus chaque année ^[20] ;80% souffrant d'hépatite C chronique.

En avril 2017, la Prévalence du VHC dans les différentes Régions (OMS 2017):

- Région de la Méditerranée orientale: 2,3% de la population (15 millions)
- Région européenne: 1,5% de la population (14 millions)
- Région du Pacifique occidental: 1% de la population (14 millions)
- Région africaine: 1% de la population (11 millions)
- Région des Amériques: 1% de la population (7 millions)
- Région de l'Asie du Sud-Est : 0,5% de la population (10 millions)

En Afrique

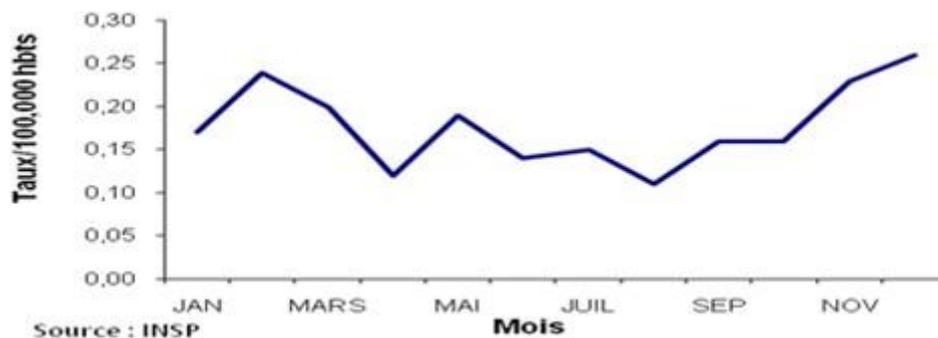
La séroprévalence du VHC varie en fonction des zones géographiques. Ainsi, l'Afrique de l'Ouest et l'Afrique centrale paraissent être des zones de haute endémicité (Fig. 23) avec des prévalences supérieures à 8%. Au nord du continent, et en Algérie la séroprévalence est modérée, aussi dans le Maghreb et plus élevée en Libye ^[126]. En Égypte, la prévalence du VHC est très forte et parfois supérieure à 15% ^[126]. Au sudan est de 3,2%. S'agissant du Burkina Faso, il est classé par l'OMS dans la zone de faible prévalence du VHC avec un taux estimé à 2% ^[126].

II.2. - En Algérie

II.2.1. — INCIDENCE DE L'HÉPATITE VIRALE C

Selon les données actuelles du ministère de la santé et de la réforme hospitalière ; l'incidence de l'hépatite C est de 3,1 pour 100 000 habitants, ce qui fait de l'Algérie un pays de moyenne endémicité, selon OMS. Ce sont les wilayas des hauts plateaux et du sud qui notifient les taux régionaux les plus importants (Tableau 7).

Fig. 22 : Incidence mensuelle de l'hépatite virale C, Année 20140



L'incidence de l'hépatite virale C(2014) est stable avec 2,10 cas pour 100.000 habitants.
Les wilayas les plus touchées: sont M'sila (37,3% des cas) et Magra (32,8 %).

— **M'sila**, incidence de 11,60 cas pour 100.000 habitants.

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

— La wilaya d'**Oum El Bouaghia** enregistré un taux d'incidence de 9,03 cas pour 100.000 habitants, soit 65 cas au total dont 61,5% ont été notifiés dans la commune d'Oum El Bouaghi et 20 % à Ain M'Lila.

— **Tébessa**, l'incidence enregistrée est de 8,72 cas pour 100.000 habitants avec 78,5 % des cas notifiés dans la commune de Tébessa.

Les tranches d'âge les plus touchées sont les **40-49 ans** (5,28) et les **60 ans et plus** (6,40)

II.2.2. — PRÉVALENCE DE L'HÉPATITE VIRALE C

En Algérie, La prévalence de l'hépatite C représente environ 1% de la population générale. La prévalence des anticorps anti-VHC est d'environ 1 à 3% (DEBZI N.2009).

Tableau 8 : Taux de prévalence spécifiques de l'hépatite C selon les wilayas (Source : INSP Alger 2010)

Wilayas	Prévalence (p. 100 000 habts)
Souk Ahras	38,68
Tébessa	29,46
Illizi	13,10
Sidi Bel Abbès	11,85
Ouargla	10,28
Oum El Bouaghi	9,83

Les principaux Génotypes sont représentés par G1, G2 et G3. Le G1 est prépondérant à 71% quel que soit l'âge, le sexe et le mode de contamination dans le centre et l'est du pays. ^[18,127]

Tableau 9 : Taux de prévalence selon les classes modales d'âge

Âge (ans)	Prévalence (p. 100 000 habts)
40–49	7,47
≥ 60	8,76

Données de l'institut national de la santé publique (INSP): Situation Epidémiologique de l'année 2007 sur la base des cas déclarés: revue Epidémiologique mensuel N° = 5 Vol IX 2007.

Le G2 est à un taux d'environ 50% à l'Ouest et au Sud du pays. La transmission est essentiellement nosocomiale, imputée aux soins dentaires, chirurgie et transfusions sanguines.

Tableau 10 : Taux de prévalence spécifiques de l'hépatite C selon le génotype (Source : INSP Alger 2010)

Génotype	Prévalence %
G1	71,4
G2	22,7
G3	13,10
G4	1,8
G5	0,2
G6	Inexistant

Données de l'étude de la cohorte nationale Berkane et al. 2013 ^[127]

Tableau 11 : Prévalence du génotype 2
du Virus de l'Hépatite C Algérie*(N = 512) ^[18]

Régions Taux%	Prévalence (p. 100 000 habts)
Ouest	45,4
Sud	51,8
Centre	16,2
Est	8,7

Source : Données de l'étude de la cohorte nationale ^[18]

II.3.- LES AUTRES PAYS DU MAGHREB

— MAROC

Le Maroc serait situé, selon l'OMS, comme une zone de moyenne endémicité avec une prévalence moyenne autour de 1,8% dans la population générale avec là aussi un rôle majeur attribué à l'infection nosocomiale dans la définition de la contamination.

— TUNISIE

La Tunisie est un pays de faible endémicité pour l'infection par le VHC, avec une prévalence moyenne de 0,7% et un gradient Nord-sud confirmé et une preuve de contamination nosocomiale. Les études phylogénétiques montrent une large prédominance de génotype 1b, 76% dans la population générale.

— LES AUTRES PAYS DU MAGHREB : (voir Tableau 11)

Tableau 12 : Prévalence des AC anti-VHC dans les pays du Maghreb

Population	Algérie	Libye	Mauritanie	Maroc	Tunisie
Générale	1,4%	1,5%	1,9%	1,3%	1,2%
Donneurs de sang	0,42%	1,2%	1,1%	0,62%	0,56%
Femme enceinte	0,24%	2,3%	10,69%	1,0%	0,5%
Hémodialysés	39,0%	20,5%	68,0%	48,6%	20,0%

Source : Journal Of Medical Virology 2013

II.4.- En Égypte et Moyen Orient

L'Égypte a la plus forte prévalence dans le monde entier (Guerra et al. J Viral Hepatitis, 2011) avec 14,5%, 8 Millions VHC chronique dont plus de 90 % sont de génotype 4 et environ 150 000 nouvelles infections par an, en raison d'un mode spécifique d'infection.

L'histoire de l'hépatite C en Égypte est liée aux campagnes nationales de lutte contre la schistosomiase : du début des années 60 jusqu'au milieu des années 80, près de 7 millions d'Égyptiens vivant dans les régions du Delta du Nil et de la Haute Égypte ont été traités par

injection intraveineuse de sels d'antimoine avec du matériel à usages multiples. Une proportion très importante des enfants a été infectée par le VHC, virus non identifié à cette époque. Ce traitement a causé une première vague de contamination massive facilitant la dissémination de l'épidémie dans le reste de la population. Cette épidémie iatrogène a silencieusement constitué un important réservoir de sujets infectés chroniquement.

Tableau 13 : Répartition du taux de prévalence de l'hépatite C au Moyen Orient

Pays	Prévalence %
Arabie Saoudite	1,8
Irak	0,5
Jordanie	2,1
Koweït	3,3
Oman	0,9
Palestine	2,2
Qatar	2,8
Emirats Arabes	0,8
Yemen	2,6

Source : Rull. Hebd. OMS 1999 ; 74 :421-28

II.5.- France et Europe

— France

La France est un pays de faible endémicité pour l'infection chronique par les virus de l'hépatite C. L'OMS, estime que 550.000 à 600.000 personnes sont porteuses de ce virus, soit 1 à 1,2% de la population et 90% des sujets contaminés n'ont aucun symptôme. En 2004, des prévalences ont été estimées inférieures à 1% ^[20] en population générale. Cependant, la prévalence est toujours très élevée dans des populations très exposées au risque d'infection par le virus de l'hépatite C, comme chez les usagers de drogues (44%). La dernière enquête de prévalence de l'hépatite C en France en 2004, a estimé la prévalence des anticorps contre le virus de l'hépatite C chez les adultes âgés de 18 à 80 ans à 0,84% correspondant à 367 055 adultes de 18-80 ans porteurs d'anti-VHC. Parmi les adultes porteurs, 43 % ignoraient leur séropositivité vis-à-vis du virus C ^[20].

— Europe

La menace que représente l'hépatite virale chronique C dans cette région est de plus en plus manifeste 9 millions de personnes ont une infection chronique par le VHC avec 86000 décès/an ^[29]. En Turquie la prévalence est de 1,5%, en Italie 2,5 % à 10%, Allemagne 0,4%.

III.- AGENT PATHOGÈNE DE L'HÉPATITE C : VIRUS DE L'hépatite C

III.1.- Découverte de l'agent étiologique responsable de la maladie

En 1970, Harvey J. Alter, des National Institutes of Health (NIH), a démontré avec son équipe que la plupart des cas d'hépatite post-transfusionnelles n'étaient pas dus au virus de

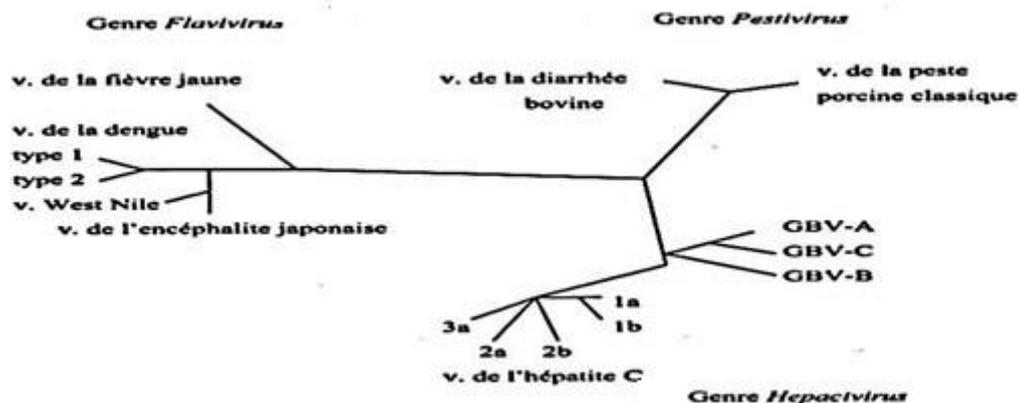
l'hépatite A ni à celui de l'hépatite B ainsi initialement baptisée « hépatite non A non B » (NANBH en anglais) ^[130]. En 1987, Michael Houghton, Qui-Lim Choo, et George Kuo, en collaboration avec le Dr DW Bradley, ont utilisé une nouvelle approche de clonage moléculaire pour identifier l'organisme inconnu ^[131]. En 1988, l'existence du virus de l'hépatite C a été confirmée par Alter qui a vérifié sa présence chez un groupe de patients atteints d'hépatite non A non B. En avril 1989, la découverte du virus, connu maintenant sous le nouveau nom de virus de l'hépatite C (VHC) ^[132]. Au cours de la même année, Kuo et al. mirent au point un test ELISA pour détecter la présence du VHC chez des patients et montrèrent que ce virus était la principale cause des « HNANB » transfusionnelles à travers le monde ^[133].

III. 2.- Virus de l'hépatite C

III.2.1.- Taxonomie

Le virus de l'hépatite C (VHC) est classé au sein de la famille des flaviviridae (Bartenschlager et Lohmann, 2000) dans un nouveau genre, créé par lui nommé hepacivirus ^[134], constitué exclusivement de l'ensemble de ses variants (Fig. 21). Cette famille regroupe les Flavivirus (virus de la fièvre jaune et de la dengue), les pestivirus et les virus des hépatites C.

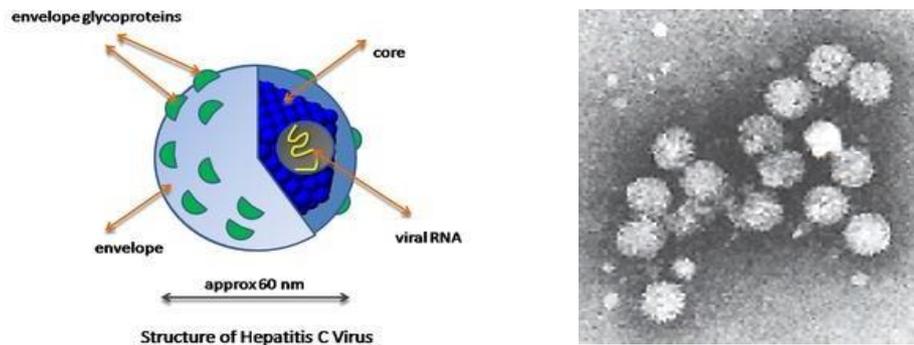
Fig. 23 : Arbre phylogénétique schématique des genres et principaux virus des flaviviridae



III.2. 2.- Structure des particules virales

Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre (Fig. 22a). Le génome viral constitué d'une molécule monocaténaire d'ARN simple brin, de polarité positive, est contenu dans une capsidie protéique à symétrie icosaédrique (fig. 22a), elle-même entourée d'une enveloppe lipidique, au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines d'enveloppe virale, E1 et E2 ^[119] (Fig. 22a).

Le HCV circule chez les patients en association avec des lipoprotéines, formant des lipo-viroparticules (LVP). Ces associations résultent en une importante variabilité morphologique du HCV, avec des densités hétérogènes allant de 1,03 à 1,10 g/ml (Fig. 22b) (Catanese et al. 2013b ; Lindenbach, 2013).

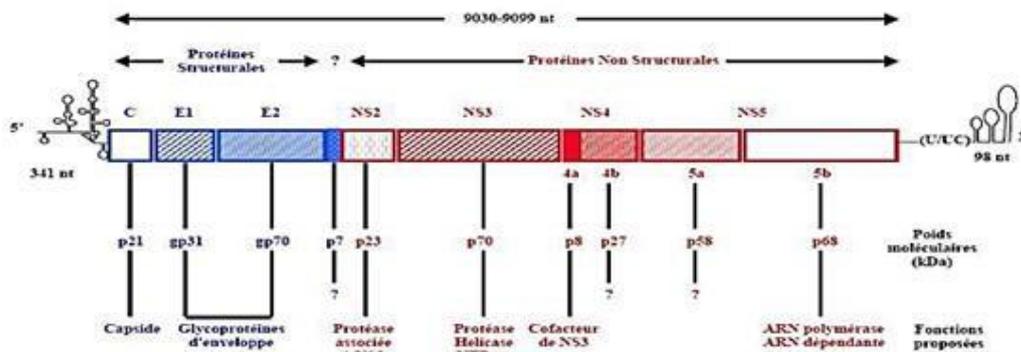
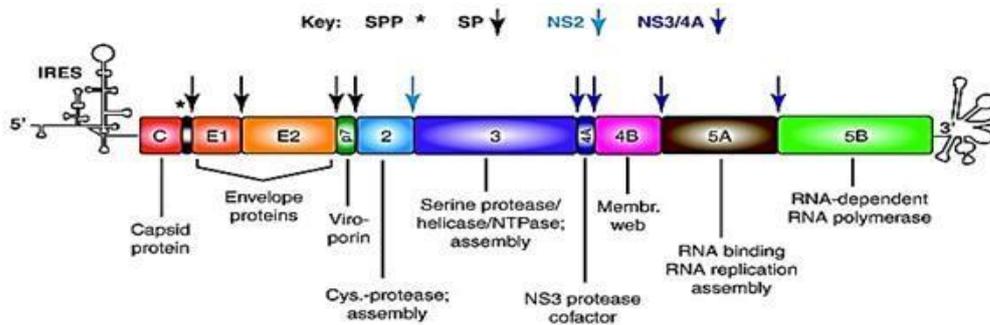
Fig. 24 : Représentation schématique du HCV (a).

IV. -Structure du génome

Le génome du VHC (Fig. 23a) est constitué de 9600 nucléotides, la région 5' est non-traduite (NTR), qui forment une structure secondaire et tertiaire impliquée dans la réplication virale. Le segment d'ARN génomique qui est traduit, code pour :

Les protéines structurales : Protéine de la capside « C », les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 ainsi qu'une petite protéine associée aux membranes, la p7^[135].

- Les protéines non-structurales : NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a et NS5b qui seront impliquées dans le clivage, la réplication et la résistance à l'interféron du VHC.

Fig. 24a : Le génome du Virus de l'hépatite C(HCV)**Fig. 24b :** structure du génome et fonctions des protéines virales du HCV

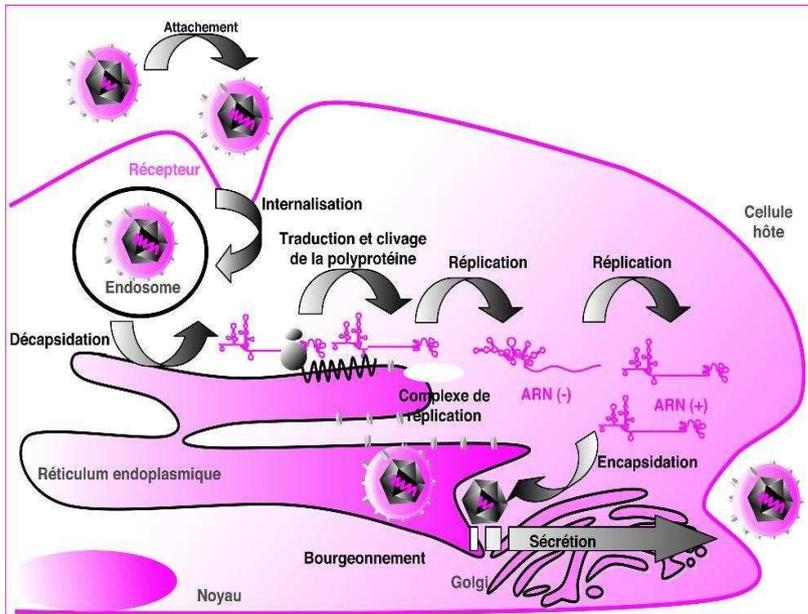
Source^[135]

La partie en 3' du génome est une région non-traduite, qui forme une structure en boucle et joue un rôle essentiel dans la synthèse du brin de polarité négative du virus.

V. -Cycle réplcatif du VHC [135]

La réplcation a lieu dans les hépatocytes. La Fig. 25 schématise les étapes principales du cycle viral. Décapsidation et libération du génome viral dans le cytoplasme qui servira d'une part à la **réplcation virale** grâce à la synthèse par l'ARN polymérase, de brins à polarité négative, appelés "brins négatifs", complémentaires de l'ARN viral. Ces brins néosynthétisés serviront de matrice pour la synthèse de nouvelles molécules d'ARN viraux à polarité positive. Et d'autre part à la **synthèse de la polyprotéine**, Encapsidation de l'ARN à polarité positive dans le réticulum endoplasmique. Formation de l'enveloppe virale par bourgeonnement dans RE.

Fig. 25 : Cycle de réplcation du virus du VHC

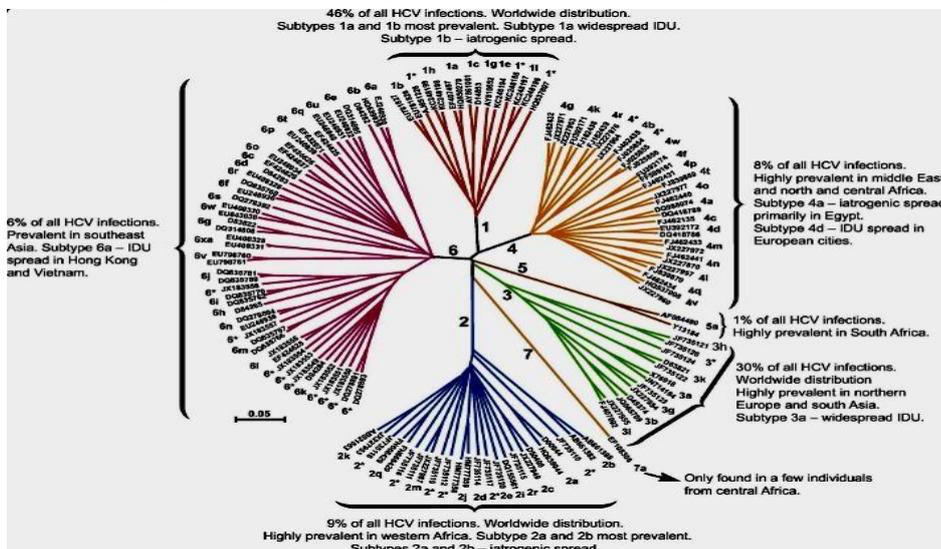


- 1-Entrée du VHC par endocytose : le récepteur cellulaire n'est pas connu.
- 2-maturation dans le cytoplasme de la polyprotéine qui sera clivée avec synthèse des protéines virales
- 3-Maturation du virion dans le cytoplasme,
- 3- Sécrétion de nouvelles particules virales par exocytose par appareil de golgi

VI. -Variabilité génétique du VHC

L'amplification de génomes provenant de sérums de sujets infectés par le VHC a mis en évidence l'hétérogénéité du virus à travers une observation de variations de séquences nucléotidiques. La région 5' non codante et la région codant pour la nucléocapside sont relativement conservées, les régions codant pour les protéines glycosylées d'enveloppe sont plus variables.

Fig. 25a: Génotypes du virus de l'hépatite C Source : Smith et al. , Hépatology 2014 ; 59(1) :318-27.



Les régions hypervariables appartiennent à la région N-terminales des régions E1 et E2. Cette variabilité s'exprime à deux niveaux : la « quasi-espèce » et le génotype ^[136]. (Fig. 25a et 25c). Les génotypes sont caractérisés par une divergence supérieure à 30% et différentes molécules d'ARN VHC sont incluses dans un même génotype si leurs séquences diffèrent de moins de 15%.

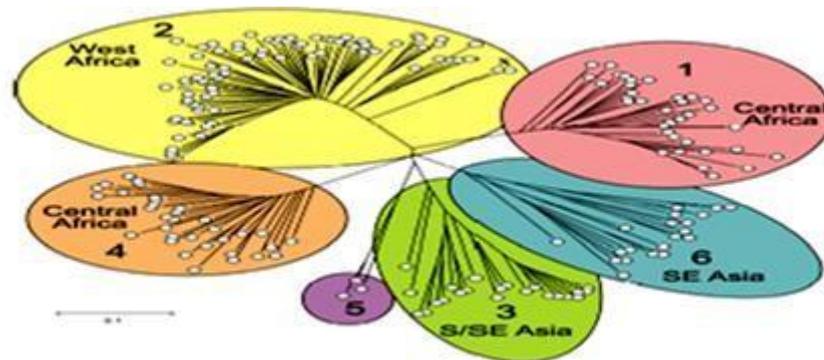
VI.1. - « Quasi-espèces » du VHC

Chez un individu infecté par le VHC, le virus circule sous la forme d'un mélange complexe et en équilibre instable de particules virales génétiquement distinctes mais apparentées, car tous dérivés du même inoculum. Ces particules virales sont issues des erreurs de transcription commises par l'ARN polymérase qui sont de l'ordre de 10^{-3} substitutions de nucléotides sur la totalité du génome. Ces erreurs sont prédominantes aux niveaux des régions hypervariables mais les régions 5'NC sont hautement conservées. Sous l'effet de la pression immunitaire de l'hôte, il s'opère au cours du temps une sélection de mutants du virus ou « quasi-espèces », assurant ainsi sa survie. La capacité d'adaptation des quasi-espèces virales aux modifications de l'environnement joue un rôle important dans la physiopathologie de l'infection.

VI.2. - Génotypes du VHC

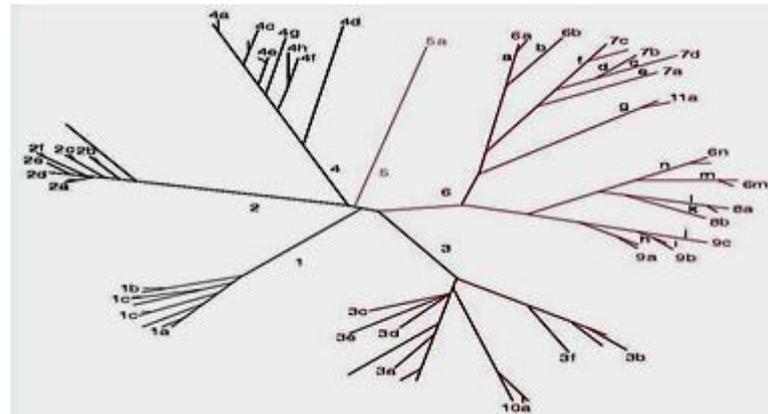
L'analyse phylogénétique des souches de VHC isolées dans différentes régions du monde (Fig. 25b), a permis de définir six groupes principaux ou « types », numérotés de 1 à 6, et un grand nombre de « sous-types » au sein de chaque type, identifiés par des lettres minuscules.

Fig. 25b : Répartition phylogénétique mondiale (P Simmonds. Gut1997 40 :291.)



La répartition géographique du virus n'est pas uniforme et reflète l'histoire épidémiologique du virus, déterminée par l'ancienneté de l'apparition de chaque génotype, les mouvements des populations et les différents modes de contamination. (Fig. 25b)

L'étude de la distribution mondiale des génotypes du VHC et de leurs relations phylogéniques permet de mieux comprendre leur émergence et leur diversification au cours des siècles, ainsi que les routes empruntées par l'épidémie mondiale d'hépatite C.

Fig. 25c : Arbre phylogénétique des souches virales du VHC

Simmonds et murphy et al. Hépatology. 2007

Une étude récente suggère l'émergence du type 6 il y a environ 700 ans, du type 4 il y a environ 350 ans, et des sous-types 1a et 1b il y a moins de 100 ans ^[138]. La fréquence et l'extrême diversité des sous-types des types 3 et 6 en Asie (voir Fig. 27) et des sous types du type 1, 2, et 4 en Afrique suggèrent que ceux-ci sont apparus et se sont diversifiés dans ces régions respectives, où ils circulent sans doute depuis très longtemps parmi les populations locales. Cette hypothèse est corroborée par la diversification lente des types 4 et 6, compatible avec une longue période d'endémie localisée ^[138].

Au contraire, le nombre limité de sous-types de chaque type en Europe, en Amérique, au Japon ou en Océanie suggère que l'hépatite C est une pathologie d'importation récente dans ces régions, évoluant sur un mode épidémique.

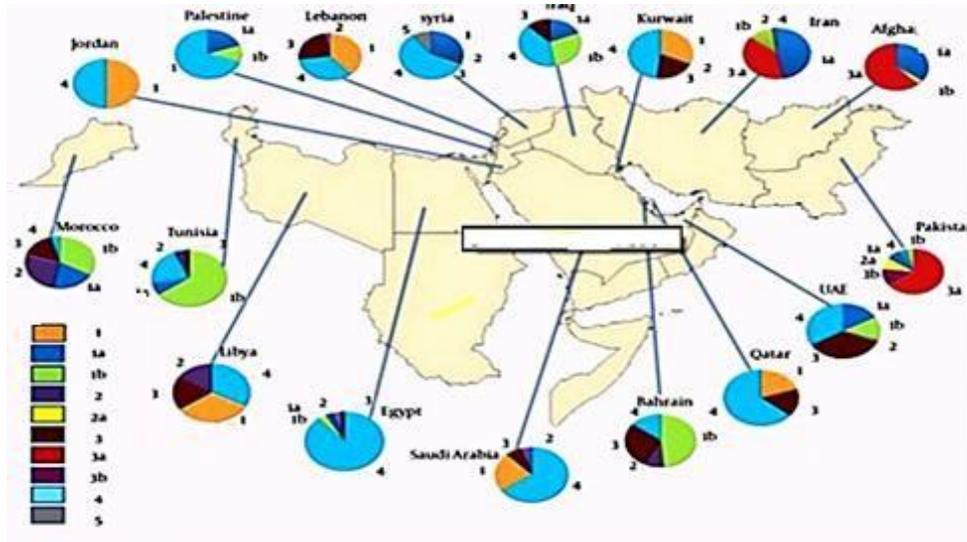
Fig. 26 : Distribution Mondiale des génotypes du VHC.

Source: WHO Hepatitis C d'après Hajarizadeh et al., Nat Rev Gastroenterology Hepatology. 2013)

L'épidémie d'hépatite C de génotype 3 est encore plus récente dans les pays industrialisés ^[138], remonte en effet à la fin des années 1960, date à partir de laquelle leur diffusion s'est faite principalement chez les toxicomanes par voie veineuse ^[137,139]. L'évolution génétique du génotype 1b semble aujourd'hui se ralentir, car la prévention de la transmission transfusionnelle de l'hépatite C a considérablement freiné la propagation de ce sous-type. L'absence de contrôle de l'épidémie liée à la toxicomanie par voie veineuse s'accompagne en revanche d'une évolution rapide des génotypes 1a et 3a, liée à leur diffusion ^[138]. On assiste

également à l'émergence du génotype 4 chez les usagers de drogue en intraveineux. Ce génotype pourrait avoir une dynamique de transmission différente de celle des autres génotypes ^[140].

Fig. 27 : Distribution des génotypes du VHC dans le Maghreb et le moyen orient



La diversification rapide des sous-types 1a et 1b est le résultat de la diffusion planétaire de ces variants au cours des 100 dernières années ^[138], principalement par le biais de la transfusion de sang et de produits dérivés pour le génotype 1b, et par celle de la transfusion sanguine et de la toxicomanie par voie veineuse pour le génotype 1a ^[137].

VII. -Modes de transmission du VHC

Le VHC est résistant. Il possède une durée de vie de plusieurs jours à l'air libre voire de plusieurs semaines dans certaines conditions. Il est 10 fois plus infectieux que le VIH. Il est sensible aux solvants organiques et aux différents détergents. Le virus est également sensible à la chaleur pourtant un traitement du sang à 60° pendant dix heures ne permet pas d'éliminer toutes les particules virales ^[141].

Le virus de l'hépatite (VHC) se transmet par voie sanguine. Il est essentiellement transmissible à l'échelle mondiale par voie parentérale chez les personnes transfusées avec du sang non testé ^[142] les hémophiles ^[143] et les toxicomanes qui réutilisent les seringues souillées ^[144]. La transmission nosocomiale est la deuxième cause la plus fréquente de contaminations. Le virus se transmet de malade à malade par l'intermédiaire de matériel souillé, mal désinfecté ou par l'intermédiaire du personnel soignant. D'autres modes de transmission existent mais ils restent mineurs. La transmission par voie sexuelle est discutée et peu fréquente et serait de l'ordre de 4 à 10 % dans certains groupes à risques tels les prostituées, les personnes à partenaires multiples et les homosexuels ^[145].

La transmission materno-fœtale représente 3% des cas d'infections chez le nouveau-né mais uniquement chez des mères virémiques ^[146]. D'autres modes de transmission existent ^[6,151], mais ils restent mineurs, les pratiques à risques comme l'acupuncture, le piercing et les tatouages, et la transmission par partage d'ustensiles de toilette comme les rasoirs. Toute effraction cutanée ou manœuvre invasive constitue un mode de transmission potentiel.

Il existe également un risque de contraction du VHC parmi les personnels de santé ^[147], à travers les Accidents d'Exposition au Sang (AES). Des études sur les AES ont en effet montré une prévalence des anticorps Anti-VHC variant entre 0 et 10% ^[148]. Certains facteurs de risques liés à la co-infection avec le VIH, seraient à l'origine d'un taux de transmission élevé ^[149] mais dans 20 % des cas, les circonstances de contamination restent inconnues ^[6,151].

VII.1. -La toxicomanie intraveineuse

Est la source majeure de contamination dans le monde et plus particulièrement dans les zones de faible endémie. Le risque de contamination par aiguille souillée est 200 fois supérieur pour le virus C que pour le VIH. On note ainsi une prévalence des AC anti-VHC chez les toxicomanes de 60 % avec 2700 à 4400 nouveaux cas annuels d'infection chez les toxicomanes.

La transmission est liée au partage des seringues et du matériel accessoire (récipient, filtre), mais l'usage de drogues par voie nasale est probablement aussi un mode de contamination du fait du partage d'une même paille. Le risque d'être contaminé après un an de toxicomanie intra-veineuse est de 50 %.

VII.2.- La transfusion de sang ou de produits dérivés du sang

A été un important facteur de contamination en Algérie jusqu'en 1992. Depuis, il existe une chute du risque transfusionnel grâce aux mesures successives de dépistage des donneurs de sang (dépistage obligatoire du VHC associé à un dosage des transaminases) et à l'utilisation de matériel à usage unique. Cependant Il reste donc un risque infime de contamination (le risque « résiduel » de contamination) ^[151].

VII.3.-En cas d'accident d'exposition au sang (AES)

- Le risque concerne le personnel de santé ou toute personne, en cas de piqûre avec une aiguille ou une coupure avec un objet tranchant parsemé du sang d'une personne contaminée par le VHC,
- Le risque réside aussi dans la projection sur une plaie, une peau lésée ou une muqueuse de sang d'une personne contaminée par le VHC ^[151].

Le risque de contamination après un accident d'exposition au sang (AES) est de 3-5 % si le patient a une virémie (virus dans le sang) faible et de 10 % si le patient à une virémie élevée. En général le risque moyen de transmission après exposition percutanée au sang d'un patient infecté est de : entre 0, 5 et 3 % pour le VHC : 0,3 % pour le VIH et entre 2 et 40 % pour le VHB, en l'absence de vaccination ou d'immunisation antérieure.

VII.4.-la Transmission sexuelle

La transmission sexuelle du VHC est rare ^[151]. Le risque de transmission existe en cas de présence de sang pendant les rapports sexuels car l'ARN du virus de l'hépatite C n'est pas retrouvé dans les sécrétions vaginales et très rarement dans le sperme avec une concentration dans ce cas de 10 à 100 fois inférieure par rapport au sang :

- Rapports sexuels pouvant provoquer des saignements ou des traumatismes : pénétrations anales non protégées, viol, sodomie.
- Rapports sexuels, non protégés, pendant les règles avec une femme porteuse du virus de l'hépatite C.

Plusieurs facteurs semblent accroître notablement le risque de transmission lors de rapports sexuels non protégés :

- la séropositivité pour le VIH,
- la présence d'une infection sexuellement transmissible.

VII.5.- Transmission dans l'entourage

La transmission entre personnes vivant sous le même toit est très rare. Elle peut éventuellement se produire par l'intermédiaire de partage d'objets coupants (ciseaux, rasoirs, brosse à dents, coupe-ongles). Il n'y a pas de risque lors d'un baiser ou lors de partage de la vaisselle et des couverts ^[151].

VII.6.-Transmission mère-enfant

Quand seul le VHC est en cause le risque de transmission de la mère à l'enfant est rare et dépend du niveau de la charge virale (CV) de la mère. Le risque est majoré de 2-3 fois en cas de coïnfection VIH-VHC. Le risque de transmission du virus de la mère infectée à son enfant au moment de l'accouchement, est estimé entre 5 et 6 %. En cas de co-infection par le virus du sida (VIH), il est alors beaucoup plus élevé (20 %).

- Si l'enfant est contaminé, le virus sera éliminé avant 1 an dans 40 % des cas,
- 35 % des enfants évolueront vers une hépatite chronique minime,
- les 25 % restants seront atteints de formes pouvant entraîner des complications graves (cirrhose, cancer),
- L'allaitement n'est pas contre-indiqué. La majorité des études a montré que l'ARN du VHC est indétectable dans le lait maternel.

VII.7.- Autres modes de transmission

15 % des cas peuvent être liés à un séjour à l'hôpital et/ou à des actes médicaux invasifs (ex : endoscopies digestives, dialyse...). Tout matériel médical ou non médical pouvant être en contact avec le sang, réutilisable et mal stérilisé, peut transmettre le VHC. ^[151]

De même, la transmission du VHC est possible si les conditions d'hygiène réglementaires ne sont pas respectées lors de :

- soins dentaires,
- de séances d'acupuncture si les aiguilles ne sont pas jetables,
- lors de la mésothérapie si le matériel n'est pas à usage unique,
- rasage chez un barbier, tatouages, piercing, percement d'oreilles et dermographie.

Chez 20 % des malades, le mode de transmission reste inconnu mais pourrait être soit une contamination sanguine méconnue, soit une contamination par voie sexuelle, contact familial ou de la mère à l'enfant. Cependant l'hépatite C n'est pas propagée par les aliments ou l'eau ou encore par un simple contact tel qu'une étreinte, un baiser ou le partage de nourriture ou d'une boisson avec une personne infectée par le VHC ^[150].

VIII. -Réponses immunitaire contre le VHC

Le VHC agit par le biais d'une réponse immunitaire de 2 types ^[119, 135,151] :

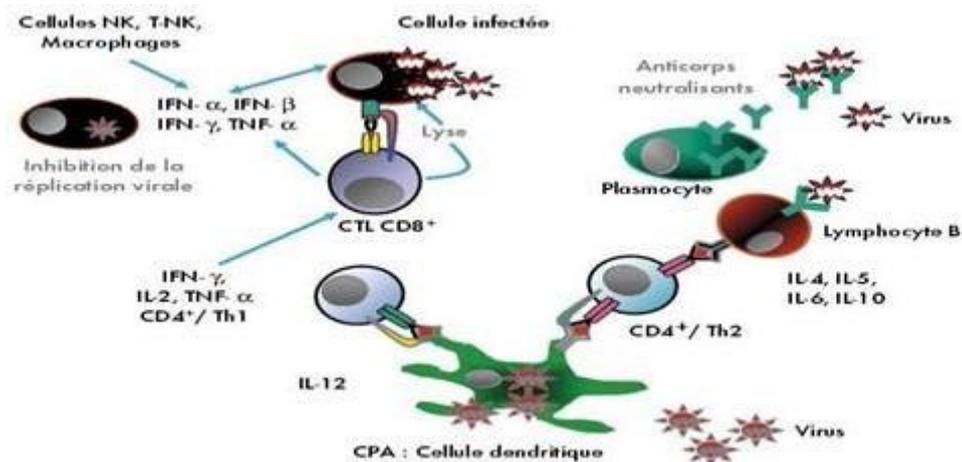
VIII.1.-Réponses immunitaire contre le VHC Type humoral :

- Par activation des lymphocytes B qui produisent des Anticorps spécifiques contre certains épitopes, vont neutraliser temporairement le VHC (AC neutralisants), neutralisent les particules virales libres et inhibent leur pénétration dans les hépatocytes
- Si le VHC pénètre dans la cellule, les réponses humorales peuvent contribuer à limiter la transmission virale de cellule à l'autre.

VIII.2.-Réponses immunitaire contre le VHC Type cellulaire :^{[119, 135,151].}

- Réponse TCD4 forte : production de cytokines par la voie Th1 tentent d'assurer la clairance virale en détruisant les cellules infectées.
 - Réponse TCD4 faible : production de cytokines par la voie Th2 sont responsables de la persistance virale.
 - Les TCD4 (voie Th2) + TCD8 cytotoxiques (TNF α , INF γ) : mort cellulaire par apoptose.
 - L'action locorégionale de ces cytokines concerne les hépatocytes infectés et non infectés extension et progression des lésions hépatocytaires
- L'évolution ultérieure vers l'accumulation de fibrose et la constitution d'une cirrhose semble sous la dépendance de nombreux facteurs : facteurs liés à l'hôte (HLA), facteurs exogènes (alcool, coinfection VIH et/ou VHB immunosuppression)

Fig. 28 : Schéma général de la réponse immunitaire adaptative anti-VHC



Présentation de l'antigène par les cellules dendritiques à l'activation des Lymphocytes T CD4 TH1 et TH2, des CD8 et des lymphocytes B

Source : hépatite virale c : perspectives thérapeutiques hépato-gastro & oncologie digestive volume 15, 2008

IX. –Évolution de L'hépatite virale C

L'histoire naturelle de l'hépatite C est très controversée, et compliquée par la difficulté de connaître avec certitude le début de l'infection dans la majorité des cas et la progression très lente de la maladie, même si les étapes successives de l'infection sont bien connues^[119]. Pour certains experts, il s'agit d'une maladie évoluant inexorablement avec, à plus ou moins long terme, une forte probabilité de survenue d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire avec une forte mortalité. Pour d'autres experts, ont suggéré une évolution très variable plus bénigne

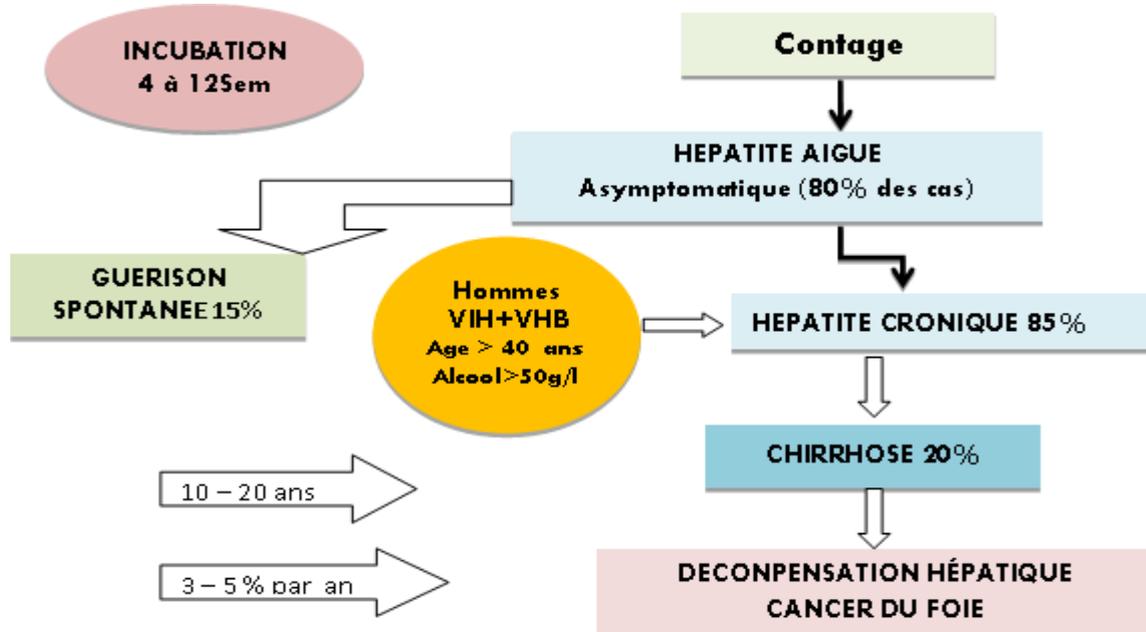
de la maladie ^[153,154], ont souligné que la progression vers la fibrose est un processus hautement imprévisible, et pour la majorité des malades atteints, le risque de cirrhose ^[154,155], et de ses complications est faible ou en tout cas n'intervient qu'à très long terme, influençant peu l'espérance de vie.

L'évolution de l'hépatite chronique C est fortement influencée par un certain nombre de facteurs, dont certains sont maintenant bien connus comme l'âge, le sexe et la consommation d'alcool, d'autres, moins bien connus comme les troubles métaboliques, voire inconnus comme des facteurs environnementaux, génétiques et immunitaires qui restent à déterminer.

L'infection peut varier en termes de sévérité d'une maladie légère pendant quelques semaines seulement jusqu'à une infection grave (aiguë) ou une maladie qui peut durer toute une vie (infection chronique) ^[154,155].

Dans environ 80% des cas, l'infection devient chronique et la plupart de ces patients vont montrer des signes d'une hépatite chronique.

Fig. 29 : Histoire naturelle et prise en charge de l'hépatite C



(Adapté de Moradpour D ^[155]. (CHC = carcinome hépatocellulaire; TH = transplantation hépatique)

Facteurs prédictifs de chronicité dans l'infection par le VHC ^[154]:

- ♣ Sexe masculin
- ♣ Age > 25 ans au moment de l'infection
- ♣ Infection aiguë asymptomatique
- ♣ Ethnicité afro-américain
- ♣ Infection HIV
- ♣ Immunosuppression

Avec un risque annuel de 1-4% de développer un carcinome hépatocellulaire primaire (CHC) ^[155].

IX.1.-Hépatite C aiguë

Après la contamination par le virus de l'hépatite C, la phase d'incubation dure en moyenne 4 à 12 semaines puis survient la phase aiguë de l'infection. La période d'incubation et la sévérité de l'hépatite aiguë pourraient être liées à l'importance de l'inoculum.

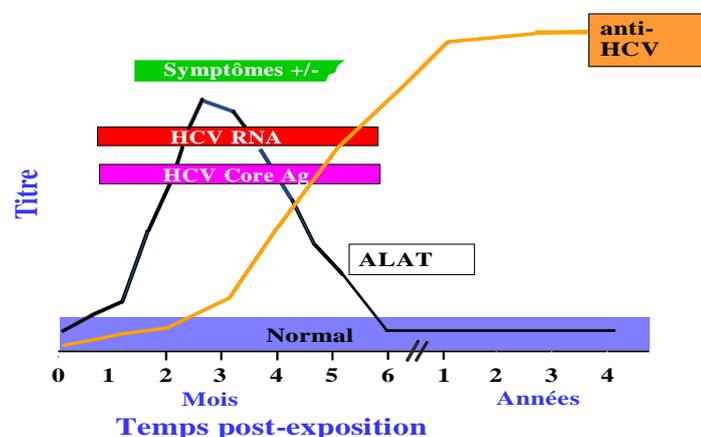
L'incubation moyenne d'après les études prospectives post-transfusionnelles, est de 7 à 8 semaines, mais elle peut être très variable (2 à 26 semaines) ^[156]. Elle est souvent asymptomatique dans au moins 70% des cas ^[119,155]. Environ 20% des patients infectés développent en phase aiguë, certains symptômes tels que l'anorexie, nausées, un état de fatigue générale, douleurs de l'hypochondre droit, un ictère.

Du fait de l'absence, ou de la non spécificité des symptômes, le diagnostic de l'hépatite aiguë C est rarement possible à ce stade. Il sera basé sur les tests virologiques. La possibilité d'une hépatite fulminante est discutable ^[157]. Le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'apparition de l'ARN viral, détectable par PCR, dans le sérum 7 à 10 jours après la contamination. Une séroconversion, traduite par l'apparition des anticorps anti-VHC dans le sérum, 20 à 150 jours après la contamination (Fig. 30), est l'élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë. Les facteurs favorables à une élimination spontanée du virus seraient :

- le sexe féminin ^[159],
- sujet de race blanche ^[160],
- l'absence de co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ^[160],
- la forme ictérique de l'hépatite aiguë ^[160,161].
- faible pic de virémie et présence de certains allèles HLA ^[119,135].

En présence d'une PCR-VHC positive, c'est l'apparition des anticorps anti VHC, qui signent le caractère aiguë de l'infection ^[161]; cependant, le titre de ces anticorps peut être faible ou indétectable chez les personnes immunodéprimées ^[119,155]. Au cours de cette phase, 20% à 30% des personnes infectées éliminent spontanément le virus avec une normalisation des transaminases SGOT, SGPT. Le titre des anticorps persiste plus de dix ans, après la disparition de l'ARN.

Fig. 30 : Profil clinique et virologique de l'hépatite C aiguë (Pr. Didier Samuel)



Le diagnostic de l'infection aiguë est confirmé par la détection d'ARN VHC dans le plasma avec une séroconversion objectivée par les anticorps anti-VHC. En moyenne 25 % des patients élimineront spontanément le virus dans les 3 mois.

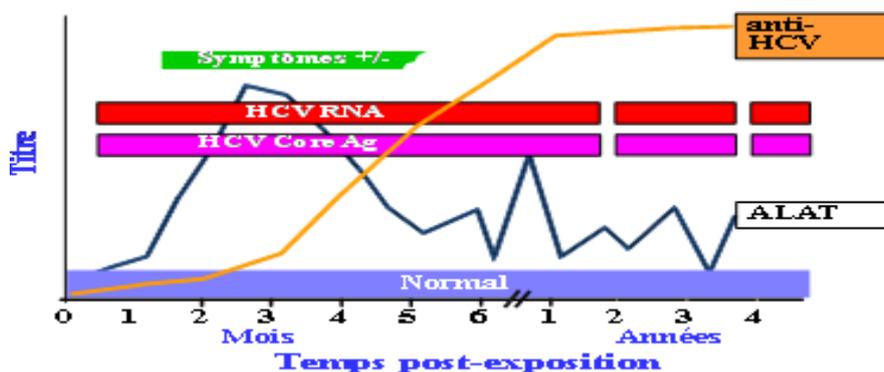
IX.2.-Hépatite C chronique ^[119,136].

Est définie par la persistance du virus, au-delà de six mois après la phase aiguë de la maladie. Cette phase est cliniquement asymptomatique et son évolution naturelle varie considérablement d'une personne à une autre ^[119,1191]; caractérisée par une élévation des transaminases et des signes d'inflammation hépatique. L'évolution se fera pour un tiers des personnes infectées vers une hépatite chronique modérément active, qui aboutira en dix ou vingt ans à une cirrhose puis à un cancer primitif du foie ^[119, 154,155]. Pour certains patients l'évolution se fait vers une hépatite chronique peu active qui peut soit ne pas évoluer ou soit aboutir à une cirrhose en trente ans ^[154].

La chronicité de l'hépatite C serait liée à certains facteurs tels que l'âge au moment de l'infection, le sexe et la race de la personne infectée ainsi que l'apparition des symptômes pendant la phase aiguë. En effet selon certaines études ^[162], les personnes âgées de moins de 25 ans et infectées par le VHC seraient moins susceptibles d'évoluer vers la phase chronique que celles ayant contracté le virus à un âge supérieur à 25 ans. Le taux de chronicité de l'infection par le VHC serait également faible parmi les jeunes femmes infectées ^[386,387].

Des études réalisées aux Etats-Unis ^[164,165], avaient stipulé que les « Noirs » d'origine africaine étaient plus prédisposés à développer une hépatite C chronique que les populations blanches d'origine caucasienne et hispanique. Aussi, les personnes ayant développé des symptômes pendant la phase aiguë de l'hépatite C, évolueraient moins probablement vers la chronicité que celles asymptomatiques à la phase aiguë.

Fig. 31: Profil sérologique d'une hépatite C progressant vers la chronicité



D'après (Pr. Didier Samuel).

La Chronicité se traduit par la présence persistante d'ARN viral, d'anticorps anti-VHC et des taux Variables de transaminases. Environ 75% des personnes infectées vont évoluer vers une infection chronique

On peut distinguer trois formes d'hépatite chronique C (voir Fig. 32).

IX.2.1. - Hépatite chronique à transaminases normales

Malgré la présence d'une multiplication virale (ARN viral détectable par PCR dans le sérum), ces patients ont une activité des aminotransférases normale, définie par une activité sérique de l'alanine aminotransférase (AlAT) normale sur 3 prélèvements distincts effectués durant une période de 6 mois. La prévalence de ces malades varie de 7,5 % à 53 % ^[154,158]. Ces malades souvent asymptomatiques voient leur maladie diagnostiquée le plus souvent à la suite d'un don de sang ou d'un bilan biologique systématique. Ils sont plus communément appelés « porteurs sains ou asymptomatiques » ces termes sont incorrects car la majorité des patients présentent des lésions hépatiques, chronique à la biopsie hépatique. Seulement moins de 20% présentent un foie normal ^[154,158]. Dans ce groupe de malades à transaminases normales on retrouve un nombre plus élevé de femmes jeunes. La charge virale n'est pas différente de celle retrouvée dans les autres formes d'hépatites chroniques. De même les caractéristiques virologiques (génotype, types...) ne sont pas différentes des autres groupes ce qui laisse supposer que ces malades possèdent une faible réponse immunitaire.

Dans les cas où l'examen clinique et l'échographie se révèlent normaux la biopsie hépatique n'est pas indiquée. Chez ces malades une surveillance biannuelle des transaminases est fortement conseillée.

IX.2.2.- Hépatite chronique C minime

Dans ce groupe de malades, l'ARN viral est détectable et les transaminases sont modérément élevées. Le score Métavir de fibrose est situé entre F0 et F1 et celui de l'activité entre A0 et A1. C'est la forme la plus fréquente chez les femmes et chez les malades jeunes. Les symptômes sont non spécifiques, on retrouve une asthénie, des nausées, une anorexie, un prurit ou un amaigrissement, beaucoup de patients sont également asymptomatiques.

L'importance de l'asthénie est variable d'un patient à l'autre et ne peut être corrélée avec la gravité de l'hépatite ou des lésions ^[165,166].

IX.2.3.- Hépatite chronique modérée ou sévère

Plus fréquemment retrouvée et progresse plus rapidement chez les personnes âgées, chez les hommes et chez les malades consommant régulièrement de l'alcool ou possédant un déficit immunitaire. Représente environ 50% des patients atteints d'hépatite chronique C avec des transaminases élevées. La biopsie hépatique permet de définir la sévérité de l'infection avec un score de fibrose F2, F3 ou F4 et/ou un score d'activité A2 ou A3 avec le score Métavir (Fig. 16). Bien que la maladie hépatique soit plus sévère ^[22,166], les patients généralement asymptomatiques. Outre la fatigue, des douleurs articulaires et musculaires sont souvent évoquées ainsi que de la dépression et de l'anxiété. La sévérité de la maladie peut être évaluée par l'augmentation de la γ -glutamyl-transpeptidase, de la ferritine ou des immunoglobulines et par une thrombopénie.

Le risque d'évolution vers la cirrhose, à court et à long terme, est élevé et les patients infectés de manière chronique par le VHC sont exposés à deux complications majeures : la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire ^[154,166].

IX.3.- La cirrhose

La cirrhose se caractérise par une inflammation chronique due au virus de l'hépatite C qui entraîne la destruction des cellules hépatiques et leur régénération anarchique sous forme de nodules. Elle se définit par un score Métavir de A3F4 ce qui correspond au stade ultime de la fibrose hépatique.

La maladie conduit à la perte des fonctions de l'organe et s'accompagne de multiples complications responsables de la morbidité et de la mortalité de la maladie. Le diagnostic est fait sur la biopsie hépatique, on retrouve des bandes de tissu fibreux qui isolent des nodules hépatocytaires de régénération. La sévérité de la cirrhose est évaluée grâce à la classification de Child-Pugh (annexe XIII).

On estime qu'environ 20% des patients présentant une hépatite C chronique développeront une cirrhose en 20 ans, qui au stade compensée, peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. Les signes d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatocellulaire apparaissent tardivement. L'examen clinique, les tests biologiques et l'échographie hépatique peuvent être normaux mais parfois on retrouve une hépatomégalie, des signes d'hypertension portale ou des symptômes cutanés d'insuffisance hépatocellulaire.

La mortalité due à l'hépatite C est surtout liée aux complications qui surviennent au stade, de décompensation de la cirrhose. Il s'agit de l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique, et le carcinome hépatocellulaire. Les signes cliniques de cette décompensation sont une ascite, un ictère, une encéphalopathie hépatique ou une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes. La cirrhose décompensée due à l'hépatite chronique C, est la deuxième cause de transplantation hépatique en France (après la cirrhose alcoolique) et la première cause en Europe.

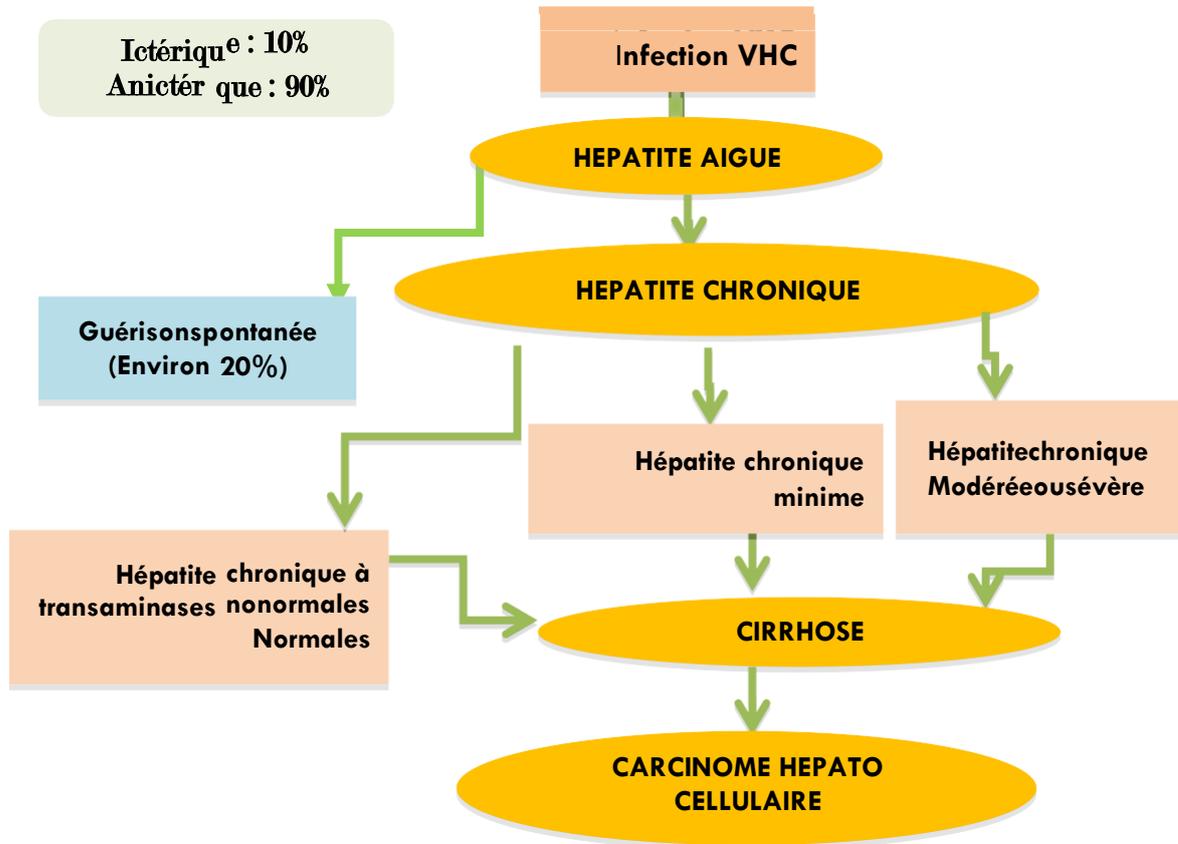
IX.4. Le carcinome hépato-cellulaire

L'infection chronique virale C est une des principales causes de CHC avec une prévalence d'anticorps anti-VHC chez les malades pris en charge pour CHC comprise entre 34 et 72 % (environ 40 % en Europe).

Cette prévalence est plus importante au Japon ou en Egypte que dans les pays occidentaux ^[152]. Dans la plupart des cas, le CHC survient sur foie cirrhotique, mais dans 7 à 20 % des cas, il survient sur foie non cirrhotique ^[154].

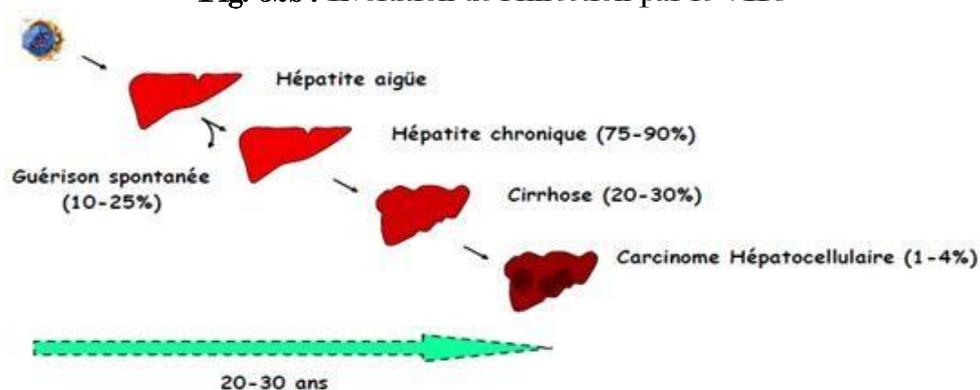
La pathogénie du CHC compliquant une cirrhose virale C est encore mal connue. Il ne semble pas s'agir d'un effet carcinogène direct du VHC puisque le génome du VHC (ARN) n'est pas intégré au génome de l'hôte.

Fig. 32a : Histoire naturelle de l'infection par le VHC

Source (CHEN et MORGAN, 2006)^[154]

Les facteurs de risque les plus significatifs^[166 - 168] sont le sexe masculin, l'âge élevé du malade supérieur à 60 ans et la co-infection virale B. Certains facteurs associés au carcinome hépatocellulaire ne sont rapportés que dans quelques études : consommation de tabac^[168], âge élevé lors de la contamination^[119], durée de l'infection supérieure à 15 ans^[119], durée d'évolution de la cirrhose, antécédent de décompensation de la cirrhose ou cirrhose Child B ou C, élévation de l'activité sérique de l'ALAT, inflammation importante, surcharge en fer ou dysplasie à petites cellules lors de l'examen histologique du foie, taux sérique de l'alpha-fœtoprotéine > 20 ng/ml et signes biologiques ou endoscopiques d'hypertension portale^[166].

Fig. 32b : Evolution de l'infection par le VHC

Source : Moradpour D^[165]

Environ 25 % des personnes infectées vont guérir spontanément après une hépatite aiguë. La plupart du temps asymptomatique, tandis qu'environ 75 % des personnes infectées vont évoluer vers une infection chronique du foie qui peut se compliquer par une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire dans les 20 à 30 ans suivant la primo-infection.

X.- Fibrose et facteurs influençant son évolution

C'est un mécanisme de cicatrisation pathologique, associant un dépôt de tissus fibreux et la destruction du parenchyme hépatique qui vise à limiter l'extension de l'inflammation chronique due au virus de l'hépatite C ^[169] et leur régénération anarchique sous forme de nodules. ^[169]

La fibrose progresse d'année en année, cette progression se définit par une nette diminution des cellules hépatocytaires au profit d'un excès de matrice extra cellulaire dans le foie entraîne une perturbation des échanges entre les cellules et le sang ainsi que d'importantes perturbations des connexions vasculaires. La cirrhose est l'ultime étape de la fibrose hépatique.

⊗ Facteurs de progression de la fibrose liés au malade

■ L'âge

L'âge au moment de l'infection est un facteur majeur influençant la vitesse de progression de la fibrose ^[170]. Chez les malades de plus de 40 ans au moment de l'infection 20% d'entre eux développent une cirrhose après 15 à 20 ans d'évolution contre moins de 6% chez des malades infectés jeunes entre 15-30 ans Les mécanismes responsables de l'influence de l'âge ne sont pas connus à ce jour, mais des hypothèses sont avancées telles qu'une augmentation de la fibrogénèse ou une diminution de la fibrolyse.

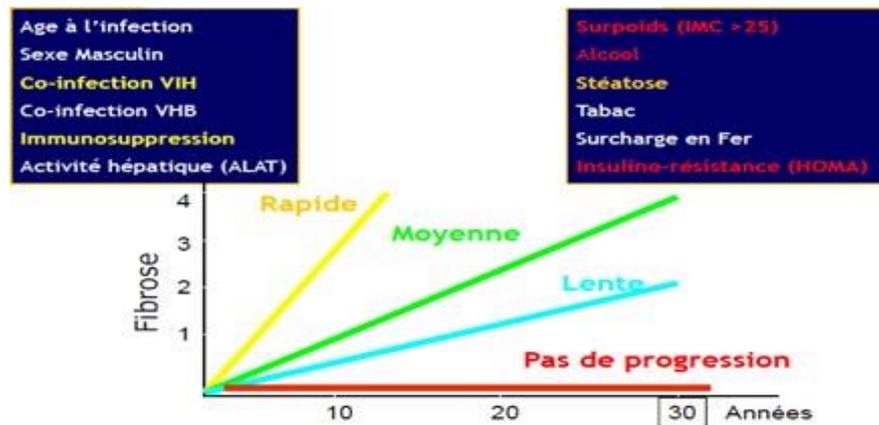
■ Sexe masculin

Pour les femmes en général la progression est plus lente que chez les hommes. Les mécanismes responsables de la progression plus rapide de la fibrose chez l'homme sont encore mal connus, on invoque un effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogénèse.

■ Surpoids, obésité et troubles métaboliques

Le surpoids, l'obésité et les troubles métaboliques pourraient accélérer la progression de la fibrose. Ces pathologies entraînant une insulino-résistance responsable de l'apparition d'une stéatose ^[171].

On observe dans de nombreuses études, que le degré de stéatose est corrélé au stade de la fibrose. Un amaigrissement et une correction des troubles métaboliques entraîneraient une diminution de la fibrose.

Fig. 33 : Facteurs associés à la progression de la fibrose et VHC [167,168].

Source : Poynard et al. 1997,349 ; 825-832

⊗ Facteurs liés à l'environnement

■ Alcool

Une consommation excessive d'alcool supérieure à 50 g/jour est associée significativement à un stade de fibrose plus élevé. Cette progression de la fibrose due à l'alcool pourrait s'expliquer par le fait qu'il augmente la réplication du VHC, la mort hépatocytaire, la surcharge en fer et diminue la réponse immunitaire. On a observé que l'importance de la virémie chez les malades atteints d'hépatite C est proportionnelle à la quantité d'alcool consommée. [172,173]. Par contre pour une consommation plus faible, inférieure à 40g/jour le taux de progression de fibrose ne serait pas significativement plus élevé. Il est important de conseiller au malade l'arrêt de consommation régulière d'alcool.

■ Tabac

Plusieurs études ont mis en évidence le rôle aggravant du tabac dans la progression de la fibrose [168,174].

XI.-Évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C

Il est très important d'évaluer le stade de la fibrose hépatique afin d'estimer le pronostic de l'hépatite en termes de morbidité et de mortalité et de décider ou non la mise en route du traitement. Les méthodes non invasives sont de plus en plus utilisées mais la biopsie hépatique est le seul examen permettant d'évaluer directement l'atteinte anatomique du foie. Pour les hépatopathies virales, la fibrose dite cliniquement significative (FCS) correspond aux stades F2 à F4 de la classification Métavir.

XI.1.- Ponction biopsie du foie (PBH):gold standard

Il s'agit de l'examen histologique d'un fragment de tissu hépatique obtenu après biopsie hépatique. La biopsie hépatique permet :

- La confirmation du diagnostic de l'hépatite C de mettre en évidence le stade de la fibrose
- La mise en évidence des deux types de lésions histologiques.
- L'estimation de l'évolution des lésions avec ou sans traitement
- La détection des altérations cellulaires pouvant précéder l'apparition d'un CHC
- La mise en évidence d'autres maladies associées.

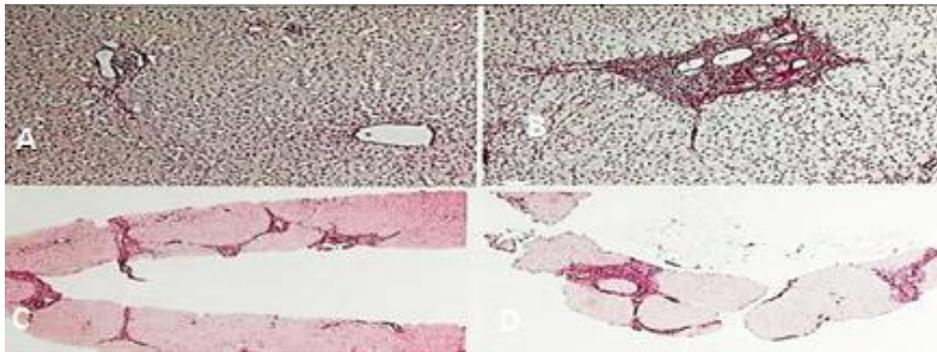
On retrouve deux types de lésions histologiques :

- **les lésions de nécroses et d'inflammations**: permettent de définir l'activité de l'hépatite c'est le **grade**. Ce dernier dépend surtout de la sévérité des nécroses hépatocytaires péri portales et intra lobulaires ainsi que de l'importance de la réaction inflammatoire.

- **les dépôts de tissus fibreux** : conséquence des lésions nécrotico-inflammatoires mettant en évidence l'importance et l'extension de la fibrose c'est le **stade**.

La réalisation d'une biopsie n'est pas obligatoire notamment dans le cas où le traitement vise à éradiquer le virus indépendamment de l'atteinte histologique, quand le diagnostic de cirrhose est évident ou lorsqu'aucune thérapeutique n'est envisagée. ^[176].

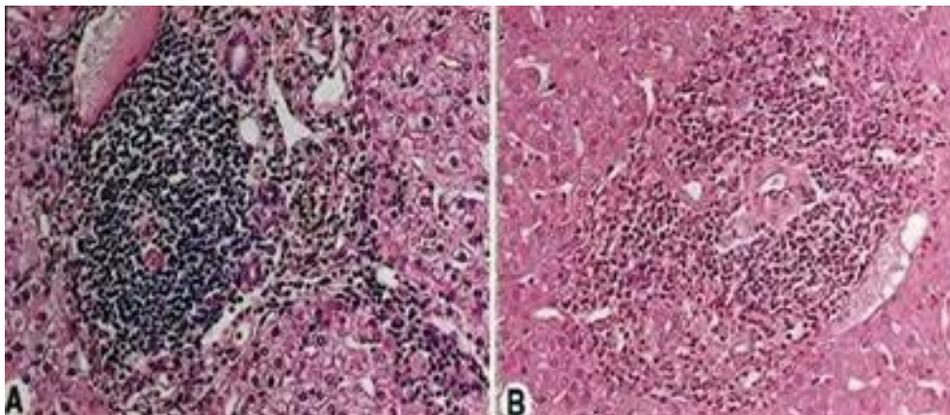
Fig. 34 : lésions histologique Hépatite chronique



(Dhumeaux D, Pawlotsky J.M « Hépatite C »)

- A : Absence de fibrose portale et péri portale
 B : Fibrose portale et péri portale minime, sans *septa*, donnant à l'espace porte un espace étoilé.
 C : Fibrose portale et péri portale modérée réalisant plusieurs septums interportaux
 D : Cirrhose micronodulaire ; la fibrose entoure complètement des nodules hépatocytaires

Fig. 35 : lésions histologique Hépatite chronique virale C



(Dhumeaux D, Pawlotsky J.M « Hépatite C »)

- A : Nodule lymphoïde intra portal avec centre clair germinatif ; le canal biliaire intra lobulaire est normal
 B : infiltration inflammatoire destructrice d'un canal biliaire inter lobulaire

Les scores utilisés sont le score METAVIR et le score Ishak. Le score METAVIR est plus robuste et plus utilisé dans une évaluation en routine, ces avantages sont qu'il est linéaire et qu'il dissocie l'activité de la fibrose. De plus sa reproductibilité intra et inter-observateur est excellente pour la fibrose et très satisfaisante pour l'activité.

La biopsie hépatique est un geste invasif, il y a un taux de complication grave de 0.5% (hématome intra-hépatique, hémorragie intra-péritonéale), des douleurs sont observées dans 30% des cas et on retrouve un taux de mortalité de 0.03%. Ces complications expliquent la mauvaise acceptation de la biopsie par le malade ^[177].

De plus l'échantillon est relativement petit il ne représente que 1/50 000 de l'organe analysé. La sensibilité de la biopsie pour la détection de petites variations de la quantité de fibrose est faible. La fiabilité de la biopsie reste insuffisante aux stades précoces de la maladie et au stade de cirrhose.

XI.2.- Les marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique

Les limites de la biopsie ont entraîné de nombreuses recherches pour développer des tests non invasifs afin de réduire l'utilisation de la biopsie.

XI.2.1-Les tests sanguins

On retrouve deux types de tests sanguins :

- les tests sanguins dits de première génération qui combinent des marqueurs indirects de la fibrose suivant une formule mathématique simple.
- les tests sanguins de deuxième génération qui utilisent des marqueurs directs et indirects et une formule mathématique complexe. Plus la valeur est proche de 0 ou de 1 plus la fiabilité est élevée, la fiabilité est la plus basse pour une valeur de 0,5.

La plupart des tests sanguins ont été comparés grâce aux aires sous la courbe ROC indiquant en abscisse la spécificité du test et en ordonnée sa sensibilité. Une fois les courbes réalisées elles sont comparées au « *gold standard* » qu'est la biopsie hépatique grâce au test de METAVIR. Les tests seront considérés comme performants lorsque l'aire sous la courbe s'approchera de 1 et satisfaisants lorsqu'elle sera supérieure à 0,8.

— Précautions d'utilisation

Les méthodes sériques d'évaluation de la fibrose ne doivent pas être utilisées lors d'un état physiologique ou pathologique non lié à l'infection virale C. Ainsi, par exemple, le FibroTest ne doit pas être utilisé en cas d'hémolyse importante, de syndrome inflammatoire aigu, de sepsis ou de cholestase extra hépatique. En effet, dans ces conditions, certains paramètres utilisés pour calculer le FibroTest sont perturbés. En cas de syndrome de Gilbert, le taux de bilirubine totale peut être élevé ainsi qu'en cas de prise médicamenteuse.

— Tests indirects utilisant des variables usuelles

Plusieurs tests composés de marqueurs indirects de fibrose facilement dosables en routine ont été étudiés pour le diagnostic de FCS ou de cirrhose. Le Rapport ASAT/ALAT ≥ 1 a été largement étudié pour le diagnostic de cirrhose au cours de l'hépatite chronique virale C chronique ^[178].

— L'acide hyaluronique (AH)

C'est un glycosaminoglycane de haut poids moléculaire il compose la matrice extracellulaire du foie et est synthétisé par les cellules stellaires. Il est retrouvé en quantité nettement supérieure lors d'une hépatite C chronique. L'aire sous la courbe de l'acide hyaluronique de

0,73 permet de prédire une fibrose significative. Si elle est de 0,77 on diagnostique une fibrose sévère il faut qu'elle soit de 0,97 pour prédire une cirrhose ^[179].

— Index de Forns

Ce score est surtout performant pour le diagnostic d'une fibrose minime.

— Test FIB4 :

L'aire sous la courbe ROC doit être de 0,76 pour le diagnostic de fibrose significative. ^[180].

— FIBROTEST

Ce score étudie la sévérité de la fibrose à l'aide de multiples facteurs combinés dans une formule mathématique complexe, c'est un test sanguin de deuxième génération. L'aire sous la courbe ROC présente de bonnes valeurs (0,85) pour différencier une fibrose minime d'une fibrose significative ^[181]. Le Fibrotest est une bonne alternative à la biopsie pour différencier les hépatites minimes des hépatites sévères, mais pour les stades intermédiaires le Fibrotest semble insuffisant et le recours à la biopsie hépatique est conseillé surtout en présence de facteurs de comorbidité.

— Fibromètre

C'est un test de seconde génération non invasif qui inclut de nombreux marqueurs. Il est adapté à chaque étiologie et précise le pourcentage de fibrose dans le foie, appelé aire de fibrose ^[182].

Fig. 36 : équivalence de fibrose en stade de Métavir généré par FibroMètre.



Le Fibromètre apparait comme une alternative au Fibrotest ^[182] Ce test génère un score de fibrose avec une équivalence en stade Métavir (voir annexe VI).

— Hepascore

Ce test repose sur l'association de 6 paramètres : voir tableau XVII

— Index SHASTA.

Ce test a été développé dans une population de malades atteints de coinfection virale, et repose sur l'association de l'acide hyaluronique, les ASAT et l'albumine : voir tableau

— Score APRI

La performance est inférieure à celle du Fibrotest et du Fibromètre ^[182].

Tableau 14 : Tests sanguins les plus étudiés dans l'hépatite chronique C.

Test Sanguin	Marqueurs
Tests sanguins 1^{ère} Génération	
APRI	ASAT, Plaquettes
Fib4	Âge, ASAT, ALAT, Plaquettes
Test sanguin 2^{ème} Génération	
Fibro Test	Âge, sexe, GGT, bilirubine, apolipoprotéine A1, haptoglobine, α 2-macroglobuline
Forns index	Âge, plaquettes, GGT, cholestérol
Fibrospect	Acide hyaluronique, TIMP-1, α 2-macroglobuline
ELF	Âge, Acide hyaluronique, PIIINP, TIMP-1
Fibromètre	Acide hyaluronique, α 2-macroglobuline
Hépascore	Âge, sexe, GGT, bilirubine, Acide hyaluronique, α 2-macroglobuline

Source : Rapports dhumeaux 2015

GGT: gamma-glutamyl-transpeptidase, TIMP: tissue inhibitor of metalloproteinases, PIIINP : peptide amino- terminal du rocollagène III

XI.2.2.-FIBROSCANNER (voir ANNEXE VII)

–Performance diagnostique

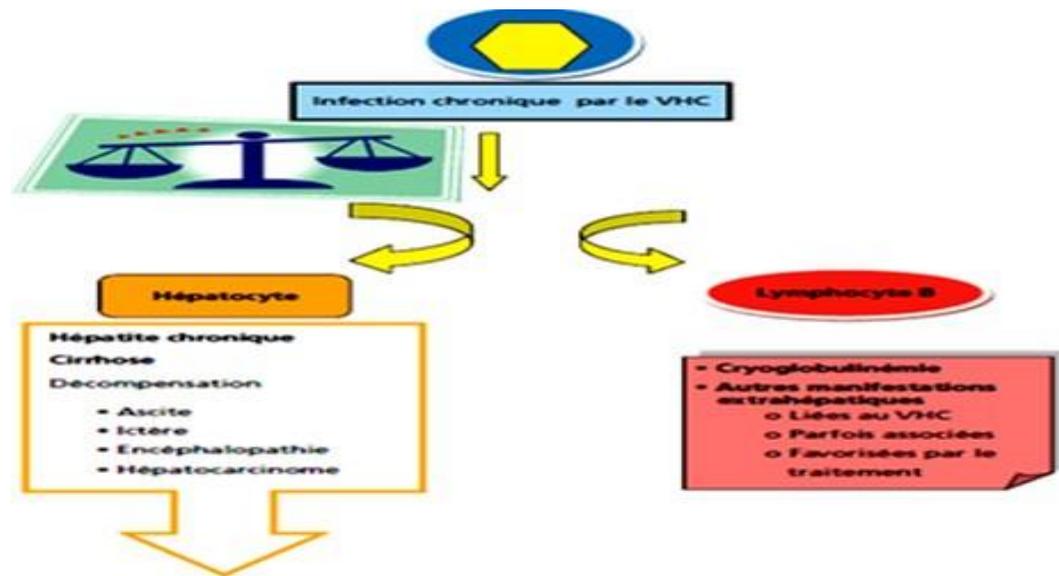
Le FibroScan permet le diagnostic de la fibrose significative au cours de l'hépatite C avec une bonne performance diagnostique ^[112]. L'association du FibroScan à un marqueur sanguin pourrait améliorer la performance de ces examens pour le diagnostic de fibrose significative, POUR le diagnostic de la cirrhose et pourrait être utile aussi dans l'évaluation de la gravité de celle-ci.

XI.2.3. -interprétation des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose (voir annexes XI, XIV).

Les résultats obtenus par les méthodes non invasives sont de nature quantitative. Ces résultats quantitatifs font l'objet d'une transposition en des résultats semi-quantitatifs que sont les scores histologiques. Les plus fréquents sont le score d'Ishak, le score de Knodell et le score Metavir.

XII.- Manifestations extra-hépatiques

Le virus de l'hépatite C est un virus hépatotrope, son tropisme ne se limite pas seulement au tissu hépatique, mais capable d'infecter les lymphocytes B et T, de même que des cellules de la lignée monocyttaire (fig. 37). Cela pourrait expliquer les nombreuses manifestations extra-hépatiques associées à l'infection chronique par le VHC et dont le mécanisme est essentiellement immunologique ^[119]. Elles peuvent être un mode de révélation de l'hépatite Cependant, il n'y a pas de corrélation entre la gravité clinique et l'expression biologique ^[119].

Fig. 37 : Tropisme et manifestations liées au VHC.

SOURCE :hepato-gastro et Oncologie digestive 651 vol. 19 n8 8, octobre 2012

XII.1.- Manifestations extra-hépatiques certainement liées au VHC

XII.1.1.- Cryoglobulinémie mixte

La cryoglobulinémie mixte est la manifestation la plus fréquemment associée à l'hépatite C. Elle est souvent associée à des concentrations élevées de l'ARN du VHC et d'anticorps anti-VHC ^[119]. Les complexes cryoglobulinémiques sont des complexes immuns composés de protéines virales, d'immunoglobulines et de lipoprotéines.

Il existe plusieurs types de cryoglobulines : les cryoglobulines du type I, II ou III. Seules celles du type II et III sont associées à l'hépatite C chronique. La cryoglobulinémie est détectée chez 21% à 54% des patients ^[183], elle est généralement asymptomatique seulement 1 à 5 % des patients en présente le syndrome clinique avec arthralgies, syndrome de Raynaud et purpura des membres inférieurs. Les dépôts de ces complexes au niveau des petits vaisseaux conduisent au développement de vascularites systémiques et de glomérulonéphrites membrano-prolifératives. Ces symptômes disparaissent avec l'éradication du VHC ^[184].

XII.1.2. –Asthénie

L'asthénie est le symptôme majeur de l'hépatite C chronique. Elle semble être due aux cytokines produites au cours de l'infection. Elle est retrouvée chez 35 à 67% des patients ^[119].

XII.1.3.- Glomérulonéphrites membrano-prolifératives

Sont d'origine Cryoglobulinémique dans 80 à 90%, présentes chez 4 à 6% des patients avec une hépatite virale C. Il s'agit d'une néphropathie d'évolution chronique entrecoupée d'épisodes aigus mais généralement bien contrôlés par l'utilisation de corticoïdes ou du traitement antiviral par interféron alpha ^[119].

XII.1.4.- Porphyries cutanées tardives

La porphyrie cutanée tardive est une anomalie rare du métabolisme caractérisée par une réduction de l'activité de l'enzyme uroporphyrinogène décarboxylase ^[183]. Cela conduit à une augmentation des porphyrines sanguines et cutanées. La porphyrie cutanée tardive se traduit essentiellement par une hyper fragilité cutanée et une photosensibilité, et se retrouve dans 3 à 5% des patients atteints d'hépatite C chronique.

XII.1.5.- Production d'auto-anticorps

L'infection par le VHC induit une production importante de certains auto-anticorps : Le facteur rhumatoïde est le plus fréquent, fortement associé à une cryoglobulinémie mixte ou des Manifestations articulaires. Les anticorps anti-LKMI sont plus rares. Les anticorps antinucléaires, anti muscle lisse, anti thyroglobuline et anticardiopline. Leur production est le plus souvent sans conséquences clinique ^[183].

XII.1.6.- Syndrome sec

Il s'agit d'un symptôme relativement fréquent, avec une prévalence pouvant atteindre jusqu'à 19% ; prédominant au niveau buccal ou oculaire ^[119].

XII.2.- Manifestations extra-hépatiques probablement liées au VHC :

D'autres manifestations extra-hépatiques semblent liées à l'infection par le VHC ^[119], mais le lien de causalité n'a pas été totalement établi.

♣ Thrombopénie

Une thrombopénie fréquente chez les patients infectés chroniquement par le VHC peut relever de plusieurs mécanismes ; soit une atteinte périphérique tels que hypersplénisme, thrombopénie auto-immune par anticorps anti plaquette, ou ARN du VHC dans les plaquettes, ou atteinte centrale par présence ARN du VHC dans les mégacaryocytes, lymphoprolifération maligne, diminution de la production hépatique de thrombopoïétine ^[185,186].

• Des troubles cognitifs et affectifs

Sont souvent décrits, ils seraient liés à une action directe du VHC sur le système nerveux central, mais la connaissance de la maladie peut aggraver le risque de survenue de ces troubles.

♣ Des arthralgies et des myalgies

Il s'agit principalement d'arthralgies touchant les grosses articulations, mains et genoux plus rarement chevilles et coudes, bilatérales et symétriques, non déformantes. Ce tableau de polyarthrites peut engendrer des difficultés diagnostiques avec la polyarthrite rhumatoïde.

♣ Le prurit

Représente une des manifestations cutanées les plus observées, surtout en cas de maladie évoluée et sous traitement antiviral associé à des lésions non spécifiques telles que xérose, prurigo ou excoriations ^[185].

♣ Les lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Ces lymphomes de type B, sont surtout de bas grade ou de grade intermédiaire avec atteinte extraganglionnaire et hépatosplénique retrouvé dans 5 à 35% des patients porteurs du virus ^[184].

♣ Diabète de type 2

Des études prospectives ont montré une prévalence plus importante de diabète de type II chez les patients infectés par le VHC (14-33%).^[191, 192,193]

Le diabète souvent associé témoigne de l'insulinorésistance liée au VHC, il représente surtout une source de comorbidité néfaste et des interférences avec la fibrogénèse hépatique sont possibles.

- **vascularites**

Deux types de vascularites peuvent être associés au VHC^[185,186] :

- les vascularites d'origine cryoglobulinémique
- la périartérite noueuse.

- **la neuropathie périphérique**

Non spécifique, elle est essentiellement due à la présence de comorbidités^[186].

XII.3.- Manifestations extra-hépatiques fortuites

D'autres manifestations extra-hépatiques^[185,186], tels que le lupus systémique, la dermatopolymyosite, la polyarthrite non rhumatoïde, l'ulcère cornéen de Mooren, la fibrose pulmonaire, la leuco-encéphalite multifocale progressive, la poly radioculonévrite chronique, l'érythème noueux et le diabète non insulinodépendant ont été rapportées mais le lien de cause à effet avec le VHC n'a pas été démontré.

XIII. -Co-infection VIH-VHC

En raison des modes de contaminations similaires, l'infection par le VIH est souvent associée à celle du VHC^[187, 188]. La séroprévalence de l'infection par le VHC, chez les individus séropositifs pour le VIH, varie grandement en fonction des régions considérées, mais également en fonction des modes de transmission impliqués. On estime en Europe que le taux de co-infection par le VHC est d'environ 25%, mais ce taux avoisine 70% en Ukraine, ou encore dans les prisons américaines. Par ailleurs, près de 90% des personnes infectées par le VIH, dans le cadre du traitement de l'hémophilie, sont co-infectées par le VHC, et ce taux est de 5-10% dans une population homosexuelle européenne.

Alors que le VHC se transmet relativement mal dans le cadre d'une relation sexuelle, on a observé récemment une augmentation de la transmission du VHC chez les homosexuels^[188]. Les nouvelles données épidémiologiques aux pays bas (comme en France), il y a une épidémie d'hépatite C aigüe chez les homosexuels masculins infectés par le VIH. La co-infection VIH-VHC chez la femme enceinte pouvait accroître de façon significative le taux de transmission du VHC à l'enfant^[160].

Le passage transplacentaire du VIH favorise également celui du VHC par des mécanismes similaires. Aussi, les lésions tissulaires, fréquentes chez la femme enceinte VIH séropositive constituent des brèches à travers lesquelles les virions pourraient transiter du côté maternel et accéder à la circulation sanguine fœtale.

Tableau 15 : manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le virus de l'hépatite C, avec leur prévalence au sein d'une population infectés (Cacoub et al. 2008)

1. Atteintes extra hépatiques liées au VHC :

- Cryoglobulinémie mixtes (36-55%)
- Neuropathie périphériques (9-45%)
- Néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives (4-6%)
- Fatigue (35-67%)
- Arthralgies – myalgies (23-35%)
- Syndrome secs (9-67%)
- Production d'auto-anticorps : antinucléaires (17-41%), anti-cardiolipine (3-44%), anti-muscle lisse (9-40%), anti thyroglobuline (8-13%), anti-LKMI (3-6%)
- Vascularites systémiques de type périartérite noueuse (1-2%)
- Lymphoprolifération malignes (0-39%)
- Prurit (15-20)
- Thrombopénies auto-immunes (10%)
- Porphyries cutanées tardives (1-5%)
- Diabète sucré (14-33%)

2. Atteintes extra-hépatiques dont l'association au VHC paraît fortuite

- Leucoencéphalite multifocale progressive
- Ulcère cornéen de Mooren
- Polyradiculonévrite chronique
- Erythème noueux
- Fibrose pulmonaire

3. Atteintes extra-hépatiques induites par l'interféron

- Sarcoidose
- Lichen
- Vascularites cutanée
- Dysthyroïdie
- Thrombopénie auto-immune

— Influence de l'infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC

Les personnes co-infectées VIH-VHC ont une charge virale VHC plus élevée que celles mono-infectées VHC et ont souvent une fibrose hépatique sévère ^[149].

— Influence de l'infection par le VHC sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH

Il ne semble pas y avoir de retentissement ^[189] de l'infection par le VHC sur l'évolution immuno-virologique de l'infection par le VIH, quelle soit traitée ou non. En revanche, l'infection par le VHC augmente le risque d'infection bactérienne, virale et fongique, notamment en cas de cirrhose.

XIV. -Insulino-Résistance et Hépatopathie post virale C

La stéatose est une lésion habituelle de l'hépatite virale C, c'est un facteur de risque pro fibrogénique indépendant des facteurs ^[190] cités dans le Tableau 15. Les atteintes hépatiques survenant au cours du diabète correspondent le plus souvent à des stéatoses ou à des

stéatohépatites non alcooliques ^[191]. L'association diabète et infection virale C a été fréquemment étudiée et observée dans certaines études ^[193] ; bien que de nombreux arguments témoignent que l'infection par le VHC est antérieure à l'apparition du diabète de type 2, il est connu que les patients atteints de diabète sont à risque accru d'acquérir le VHC en raison de nombreuses hospitalisations et d'un usage quotidien de seringues. De plus, il existe une plus forte prévalence du diabète lors d'une hépatite C que lors d'une hépatite B, même en l'absence de cirrhose ^[192]. Plusieurs mécanismes expliquent le rôle de la résistance à l'insuline dans la fibrogenèse hépatique. L'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie exercent une stimulation sur la prolifération des cellules étoilées du foie (sur lesquelles des récepteurs à l'insuline ont été identifiés) directement impliquées dans la fibrogenèse.

Ce constat démontre donc l'importance du dépistage systématique du diabète et de l'insulino-résistance chez les patients infectés par le VHC, et l'utilité d'une biopsie hépatique chez les patients résistant à l'insuline.

Tableau 16 : Facteurs impliqués dans une fibrogenèse accélérée au cours d'une hépatite C chronique

Age > 40 ans
Sexe masculin
Consommation excessive et prolongée d'alcool (> 20g /jour, > 30 g/jour)
Tabac (effet probablement indirect, par le biais d'une inflammation hépatique augmentée)
Cannabis
Insulino-résistance/ diabète de type II
Surcharge en fer intrahépatique
Co-infection par le virus de l'hépatite B et le virus de l'immunodéficience humaine
Immunosuppression (par exemple : après greffe d'organe)

Source : Revue Médicale Suisse, 3 septembre 2008

XV. -Techniques de diagnostic de l'infection par le VHC

Le diagnostic de l'hépatite C, se fait à partir du plasma ou du sérum de patients, par des méthodes indirectes en recherchant les anticorps dirigés contre le VHC ou par des méthodes directes permettant la détection des constituants du virus.

Le diagnostic de l'infection par le VHC revêt plusieurs objectifs :

- Le diagnostic d'une hépatite aiguë, d'une hépatite chronique ou en cas de maladie extra hépatique habituellement associée à l'hépatite C ;
- Le suivi de l'infection avec la prise en charge thérapeutique de la maladie (décision de traiter, choix du traitement optimal, évaluation de la réponse au traitement) ;
- Le dépistage de l'infection dans les populations à risques sujets transfusés, hémophiles, hémodialysés, enfants nés de mère infectée par VHC, usagers de drogues par voie veineuse ;
- Les donneurs de sang, d'organes, de tissus ou de cellules, accidents d'exposition au sang, dépistage anonyme et gratuit.

XV.1.-Méthodes indirectes

XV.1.1. Tests rapides d'orientation diagnostic (TROD) (voir ANNEXE VII)

Méthode alternative au prélèvement sanguin, pour le diagnostic de l'infection par le VHC. Il s'agit d'un test immuno chromatographique utilisant comme matrice biologique la salive, le liquide cravculaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et les lèvres) ou le sang total capillaire prélevé au bout du doigt. Il permet la mise en évidence d'antigènes ou d'anticorps spécifiques sur carte ou bandelettes. Du fait de sa facilité d'utilisation et de l'absence de besoin d'équipement spécifique, il pourrait être utilisé directement dans les cabinets médicaux, les structures de prévention, les structures associatives), permettant ainsi une biologie délocalisée auprès du patient, ou « point-of-care testing »^[194]. Le résultat est généralement obtenu en moins de 30 minutes.

Ces tests pourraient être utilisés pour dépister massivement la population dans les pays industrialisés ou encore utilisé comme alternative au diagnostic dans les pays en voie de développement ne disposant pas d'appareillages de biologie moléculaire performants. Les TROD VHC ont été validés par la HAS^[194].

XV.1.2. - Papier buvard (dried blood spot)

Le papier buvard (dried blood spot, DBS) permet de recueillir le sang. Une fois séchés à température ambiante, pendant 4 à 24 heures, les buvards peuvent être stockés sous forme desséchée à +4°C ou à -20°C^[194]. Le buvard permet la détection des anticorps et des antigènes, ainsi que la détection et la quantification des acides nucléiques, voire leur séquençage. Le papier buvard pourrait constituer un support intéressant pour le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des infections virales.

XV.1.3.- Tests sérologiques de détection des anticorps anti-VHC

Il s'agit habituellement de tests ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) de troisième génération^[119]. La spécificité des tests ELISA de troisième génération est de l'ordre de 99 %. Leur sensibilité chez les malades atteints d'hépatopathie chronique ayant un ARN viral détectable est en moyenne de l'ordre de 98 %.

Des faux positifs ont été décrits au cours d'affections diverses et sont souvent trouvés chez les donneurs de sang^[119],

Tableau 17 : Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage des anticorps anti- VHC

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

(Chevaliez et al. 2011).

Les anticorps peuvent être indétectables, malgré l'existence d'une réplication virale chez les malades ayant une immunodépression profonde, ou au cours d'une hépatite aiguë C ^[119]. Pour toute sérologie positive ou douteuse, contrôle de la sérologie par un nouveau test immuno-enzymatique (EIA) sur un deuxième prélèvement.

En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, recherche de l'ARN du VHC par Polymérase Chain Réaction(PCR) en temps réel, sur ce deuxième prélèvement (HAS, 2017).

XV.2.- Méthodes directes

Ces méthodes reposent sur la détection de l'Ag de capsid, et les méthodes de biologie moléculaire pour détecter l'ARN. Il existe des méthodes qualitatives pour la détection de l'ARN du VHC dans les fluides corporels et des tests quantitatifs (PCR en temps réel) pour la détermination de la charge virale, le génotypage et le séquençage

XV.2.1.-Détection et quantification de l'antigène de capsid du VHC

Il s'agit d'un test ELISA, simple, rapide qui permet la recherche et la quantification l'antigène de capsid du VHC ; qui est un marqueur indirect de la réplication virale fortement corrélé à la charge virale, quel que soit le génotype. Au cours de l'infection ce marqueur est habituellement détectable 1 à 2 jours après l'ARN du VHC ensuite les cinétiques des deux marqueurs sont similaires. ^[195] Ce marqueur pourrait être une très bonne alternative à la détection et quantification de l'ARN viral, car la seule présence ou absence de réplication permettrait le diagnostic et le suivi des traitements oraux.

De plus le coût est d'environ 1/3 inférieur à celui de la détection d'une charge virale ^[196]. La détection-quantification de l'antigène de capsid du VHC est cependant moins sensible que les tests moléculaires pour la mise en évidence d'une réplication virale.

XV.2.2. -Détection et quantification de l'ARN du VHC

La présence d'ARN du VHC dans le sang témoigne d'une réplication virale dans le foie, plus la charge virale est élevée plus la réplication hépatique est importante. Le pic de réplication apparaît quelques jours à quelques semaines après la contamination. Ce dernier va disparaître spontanément en cas de guérison, par contre dans le cas où l'infection évolue vers la chronicité la charge virale va diminuer puis se stabiliser, elle restera le plus souvent relativement stable au cours de l'infection chronique.

En pratique clinique cette détection et quantification permet de poser le diagnostic, d'identifier les patients ayant une indication de traitement et d'évaluer la réponse aux traitements antiviraux. Une augmentation de l'ARN du VHC sous traitement permet de mettre en évidence l'émergence de variants viraux résistants aux cours des traitements et en l'absence d'interféron. Le suivi thérapeutique repose sur la quantification de l'ARN viral, ce dernier est le reflet de l'efficacité du traitement.

La charge virale se mesure en début de traitement ; on parle alors de charge virale initiale ou pré- thérapeutique, puis à la 12-24^{ème} semaine de traitement et à la 48^{ème} semaine. Afin de contrôler la réponse virologique une autre mesure sera réalisée à la 24^{ème} semaine après l'arrêt du traitement.

Les techniques classiques de détection et de quantification de l'ARN viral le plus souvent utilisées sont les techniques de PCR (polymérase chain reaction). Il existe deux types de PCR, les quantitatives qui sont données en log, copies ou UI, les PCR qualitatives permettent uniquement d'affirmer ou d'infirmer la présence du virus.

Les techniques les plus utilisées actuellement sont les PCR en temps réel, ces PCR sont très sensibles et ont un seuil de détection très faible de l'ordre de 10 à 15 UI. On retrouve parmi les techniques commercialisées pour la détection et la quantification de l'ARN du VHC : Cobas Ampliprep-Cobas Taqman (CAP-CTM, Roche Diagnostics) et Abbot real time HCV Assay (Abbot Diagnostic). Ces deux techniques sont semi-automatisées. Les autres troupes commerciales de PCR en temps réel disponibles sont COBAS TaqMan HCV, Artus HCV QS-RCG assay et Versant HCV RNA assay, globalement pour l'ensemble des tests les performances analytiques sont très satisfaisantes^[197].

XV.2.3.-Détection simultanée de l'antigène de capsid et anticorps anti VHC : (test COMBO)

Ce test permet la détection simultanée de l'Ag-HC et des anticorps anti-VHC, permettant ainsi de réduire la fenêtre sérologique de 20 à 30 jours en moyenne. Ce test est peu utilisé car il ne présente aucun intérêt clinique, il semblerait néanmoins utile chez les personnes immunodéprimées chez qui du fait de l'immunodépression les anticorps anti-VHC peuvent être absents^[186].

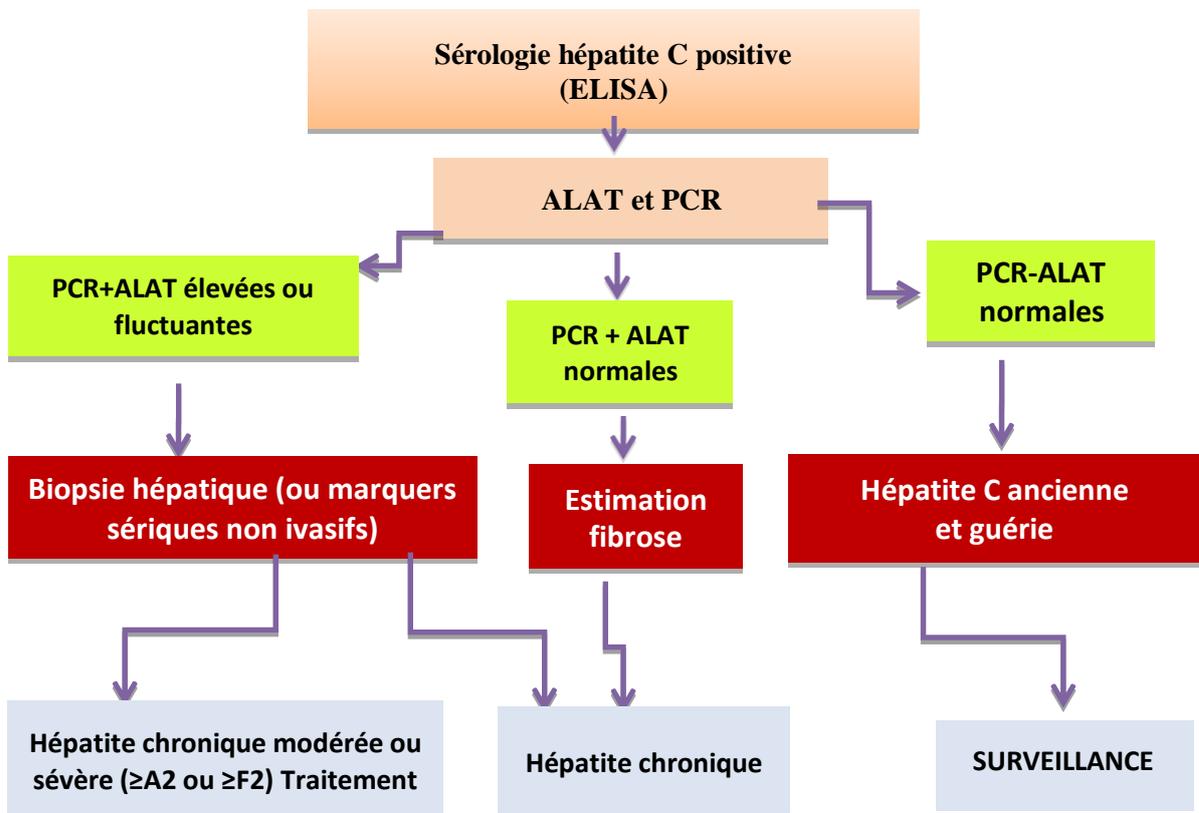
XV.2.4.-Détermination du génotype du VHC

Il existe les techniques basées sur le séquençage direct d'une partie du génome et les techniques qui utilisent l'hybridation de sondes spécifiques sur bandelettes, sur puces, sur billes ou par PCR. La technique de référence et la plus fiable consiste en un séquençage direct d'une région du génome après amplification par PCR, on compare ensuite le résultat obtenu avec une base

de données de séquences de géotypes afin de définir la séquence la plus similaire. Les nouvelles recommandations déconseillent l'utilisation exclusive de la zone 5'NC car on retrouve des erreurs de sous typage dans 20% des cas, les régions NS5B et NS3 peuvent être utilisées pour le géotypage.

La méthode de Sanger est la plus utilisée pour le séquençage. Le séquençage repose sur le principe d'une PCR suivie d'une électrophorèse capillaire afin de séparer au nucléotide près les différents fragments obtenus. De nouvelles technologies innovantes Luminex, xMAP utilisent des sondes fixées sur des microparticules. Le typage est indispensable à la prise en charge des patients infectés par le VHC car il conditionne le choix du traitement.^[186,198]

Fig. 38 : Les examens et surveillance en cas AC anti HCV positifs



XV.3.- Implications du Diagnostic des hépatites virales C en pratique

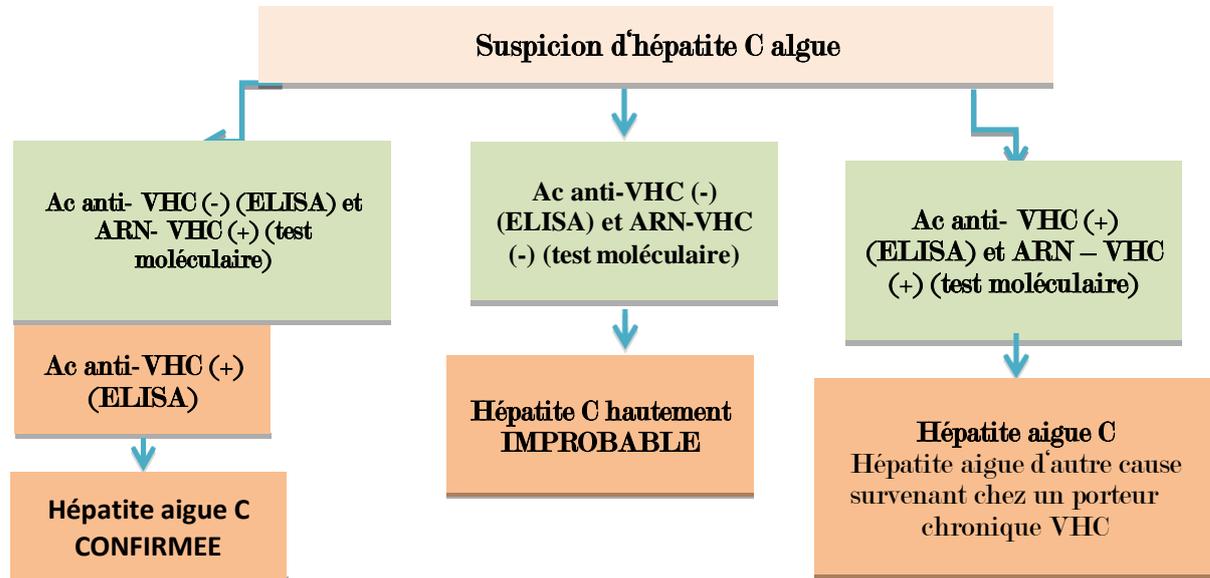
— Hépatite aigue

Les anticorps anti-VHC apparaissent de façon précoce. Le délai moyen de séroconversion observé chez les malades non immunodéprimés est environ de 2 à 3 semaines avec les tests dits de 3^{ème} génération, soit 2 à 3 mois après la contamination^[119].

Chez les malades immunodéprimés, l'apparition d'anticorps est retardée, dans ces cas, seule la PCR ou la détection de l'antigène de capsid du VHC permet un diagnostic précoce de l'hépatite C à environ 30 jours de la contamination. Les anticorps tendent à disparaître en cas

de guérison et ceux dirigés contre la capsid, dépistés par le test immunoblot, sont ceux qui persistent le plus longtemps.

Fig. 39 : Algorithme de la démarche diagnostic d'une hépatite C aigue



— Hépatite chronique

Au cours des hépatites chroniques, les anticorps anti-VHC sont détectables dans 90 à 100 % des cas avec les tests de dépistage. Des discordances peuvent être observées entre ces différents tests, lorsqu'il existe des anticorps dirigés contre une seule protéine virale en général capsid ou NS3. Dans ces cas, un test analytique des anticorps par un immunoblot et surtout une PCR sont nécessaires pour confirmer le diagnostic. Même chez les malades non immunodéprimés, il a été décrit des cas rares d'infection chronique avec sérologie négative mais ARN du VHC détectable dans le sérum ^[119].

— accident d'exposition au sang

En cas de transmission du VHC par blessure avec un objet contaminé, la réplication virale est détectable dès la première ou la deuxième semaine après l'accident ^[119]. Le diagnostic de la transmission repose sur la recherche de l'ARN viral par une technique moléculaire sensible ou sur la détection d'une antigénémie VHC.

— la transmission mère-enfant du VHC

Les enfants nés de mère infectée par le VHC restent porteurs d'anticorps spécifiques par transfert passif plusieurs mois après l'accouchement ^[199]. Le diagnostic de transmission de l'infection de la mère à l'enfant repose sur la recherche de l'ARN viral chez ce dernier par PCR.

— Pronostic de la maladie

Les tests virologiques actuels n'apportent pas d'information pronostique sur l'évolution naturelle de la maladie liée au VHC. En particulier, ni le génotype viral, ni la mesure de la charge virale ou l'antigénémie VHC ne sont corrélés à l'activité nécro-inflammatoire, la fibrose, ou leurs complications^[186].

XVI. Traitement actuel de l'hépatite C

Le traitement de l'hépatite virale chronique C s'est profondément modifié ces dernières années avec l'apparition de nouveaux agents antiviraux directs par voie orale, qui ciblent directement le VHC en inhibant une des étapes du cycle viral, très efficaces et globalement bien tolérées, avec une éradication virale, globalement obtenue dans plus de 90% des cas (AFEF 2017).

La « guérison » virologique est généralement associée à une amélioration clinique et une lente régression des lésions hépatiques chez les malades sans cirrhose. Cependant, chez les patients avec cirrhose, même si le risque de survenue d'une décompensation de la maladie hépatique disparaît, le risque de survenue d'un (CHC) ne disparaît pas complètement.

XVI.1.- Nouvelles classes thérapeutiques

Médicaments de l'hépatite C

Les 3 principales classes thérapeutiques de l'hépatite C sont les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs de NS5A et les inhibiteurs de NS5B (Tableau 18).

Tableau 18 : les classes des antiviraux directs

Classe	Noms	Mécanisme d'action	Exemples
Inhibiteurs de la protéase	-previr	Inhibent la protéase virale C NS3-4A	Télaprévir (Incivo®), bocéprévir (Victrelis®), siméprévir (Olysio®)¹, paritaprévir (Viekirax®)², asunaprévir³, grazoprévir³
Inhibiteurs de la protéine NS5A	-asvir	Inhibent NS5A, une protéine virale C impliquée dans la réplication et la production de particules virales	Daclatasvir (Daklinza®)¹, ombitasvir (Viekirax®)², lédipasvir (Harvoni®)¹, elbasvir³, GS5816³
Inhibiteurs de la polymérase	-buvir	Inhibent la polymérase virale C	Sofosbuvir (Sovaldi®), dasabuvir (Exviera®), béclabuvir³, MK3682³

Source : Asselah T. et al. Liver international 2013

XVI.2.-Nouvelles Recommandations du traitement de l'hépatite c En Algérie

Jusqu'en 2011, l'interféron Pégylé et la Ribavirine (RBV) pendant 24 ou 48 semaines était le traitement de choix de l'hépatite virale chronique C. Depuis, des régimes thérapeutiques sans interféron sont actuellement disponibles, en 2016 le Sofosbuvir, Sofosled nouvelles molécules produites en Algérie, qui permettent un meilleur taux de réponse au traitement avec une RVS à 12 semaines supérieurs à 95%, et ce quel que soit le génotype, le stade de fibrose, une meilleure tolérance et une durée de traitement plus courte 3 à 6 mois. Très prochainement l'arrivée du Daclatasvir.

— Régimes thérapeutiques actuels Intègrent les molécules suivantes

- Sofosbuvir comprimé 400 mg (1cp/j) Sofos® des laboratoires Beker
- Ribavirine comprimé 200 mg : 1000mg si poids < 75kg, 1200mg si poids > 75kg
- Sofosled (Sofosbuvir-Ledipasvir) : comprimé 400mg de Sofosbuvir et 90mg de Ledipasvir
- le «Sofosdac», «Sofosbuvir/ Daclatasvir 400/60 mg» : pan-génotypique, les patients n'auront plus à faire le génotypage.

Nouveau Protocole Thérapeutique :

1. Génotype 1a	Naïf (prétraité)	12 semaines 12 semaines avec Ribavirine ou 24 sans Ribavirine
2. Génotype 1b	Naïf (prétraité)	12 semaines
3. Génotype 2	Naïf (prétraité)	12 semaines
4. Génotype 3	Naïf Cirrhotique Prétraité	12 semaines 24 semaines avec Ribavirine 12 avec Ribavirine ou 24 semaines sans Ribavirine
5. Génotype 4	Naïf (prétraité)	12 semaines 12 avec Ribavirine ou 24 semaines sans Ribavirine
6. Génotype 5et6	Naïf prétraité	12 semaines 12 semaines avec Ribavirine ou 24 semaines sans ribavirine

XVII.-Perspectives de vaccin contre le VHC

Actuellement, il n'existe pas de vaccin contre le VHC. La mise au point d'un vaccin efficace contre le VHC constitue un enjeu majeur pour la recherche fondamentale. Toutefois, de nombreux essais Cliniques sont menés. Ces derniers englobent aussi bien des vaccins à fin prophylactique qu'à fin thérapeutique [200].

XVIII. -Recommandations sur le dépistage de l'hépatite C

En avril 2016, l'OMS a actualisé ses lignes directrices pour le dépistage des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. En Algérie une opération massive et large de dépistage de l'hépatite virale est lancée, depuis le 28 juillet 2016.

1. Dépistage pour identifier les personnes infectées par le VHC

Il est recommandé de proposer un dépistage sérologique du VHC aux personnes faisant partie des populations où la prévalence de l'hépatite C est élevée ou qui ont des antécédents d'exposition au risque de VHC/de comportement à risque.

2. confirmer le diagnostic d'infection chronique par le VHC

Si l'on obtient un résultat positif à un test sérologique de dépistage du VHC, il est suggéré de procéder à un autre test d'amplification des acides nucléiques pour rechercher l'acide

ribonucléique (ARN) du VHC immédiatement après, afin de diagnostiquer une éventuelle infection chronique. Un test TAN de recherche de l'ARN du VHC devra aussi être pratiqué pour évaluer la nécessité d'un traitement contre l'hépatite C.

Le test d'amplification des acides nucléiques (TAN) est une technique de dépistage ultrasensible, utilisée pour détecter, dans le sang, le virus de l'hépatite C (VHC). Le TAN raccourcit cette période en détectant de faibles niveaux de matériel génétique du virus présent peu après l'infection, mais avant que le corps ait eu la possibilité de commencer à produire des anticorps.

Les recommandations de dépistage du VHC remontent à 2001 ^[1]. Elles préconisent un dépistage ciblé sur les personnes ayant un ou plusieurs facteurs de risque :

- personnes ayant reçu des produits sanguins stables avant 1988 ou des produits sanguins labiles avant 1992 ou une greffe de tissu, de cellules ou d'organe avant 1992
- personnes ayant utilisé au moins une fois dans leur vie des drogues par voie intraveineuse
- personnes ayant eu une exposition à des actes de soins invasifs avant 1997
- personnes hémodialysées
- enfants nés de mère séropositive pour le VHC
- personnes découvertes séropositives pour le VIH
- partenaires sexuels et membres de l'entourage familial de sujets atteints d'hépatite C
- personnes séjournant ou ayant séjourné en milieu carcéral
- personnes originaires de ou ayant reçu des soins dans des pays de forte prévalence du VHC (Asie du Sud-est, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du Sud)
- personnes ayant eu des tatouages, piercing, mésothérapie ou acupuncture, sans utilisation de matériel à usage unique ou personnel ;
- personnes chez lesquelles sont trouvées des valeurs élevées d'ALAT sans cause connue.

Le dépistage du VHC (anticorps anti-VHC et ARN du VHC) est par ailleurs obligatoire sur chaque don du sang. Dans la plupart des pays européens, les recommandations de dépistage sont similaires à celles de l'Algérie, mais elles sont souvent mal suivies et le niveau de dépistage reste faible.

Depuis 2012, un dépistage systématique de la génération des personnes nées entre 1945 et 1965 est préconisé aux États-Unis, cette génération étant la plus susceptible d'avoir été contaminée dans la période de forte incidence d'hépatite C des années 1970-1990. Au Canada, un dépistage systématique de la cohorte des sujets nés entre 1945 et 1975 est proposé.

Les rapports de 2017 de la Haute autorité de santé (HAS) recommandent le dépistage par des tests sériques immuno-enzymatiques (EIA) ; à la recherche des anticorps totaux anti-VHC chez les personnes à risque par un test EIA de troisième génération. Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) ont à ce jour été validés par la HAS ^[194].

PROBLEMATIQUE & JUSTIFICATIFS DE L'ETUDE

Problématique

L'évolution des caractéristiques cliniques et épidémiologiques des hépatopathies chroniques virales au fil du temps est mal connue ^[6]. Depuis plus d'une décennie une stratégie de prévention est adoptée dans notre pays ; ces diverses mesures devraient avoir un impact sur le profil clinique et épidémiologique des hépatites chroniques virales.

Aujourd'hui existent des traitements efficaces :

- pour l'hépatite C : plus de 95 % de guérison, il n'existe pas de vaccin
- pour l'hépatite B : plus de 50 % de rémission, il existe un vaccin très efficace.

Au niveau mondial

C'est un véritable fléau mondial ; les infections par le VHB et le VHC représentent les causes majeures de maladie chronique du foie, et donc de CHC. L'hépatite B arrive au deuxième rang, après le tabac, des agents cancérogènes pour l'homme ^[3,4]. Les injections à risque dans les structures de soins et la consommation de drogues par injection sont les voies les plus courantes de transmission du VHC.

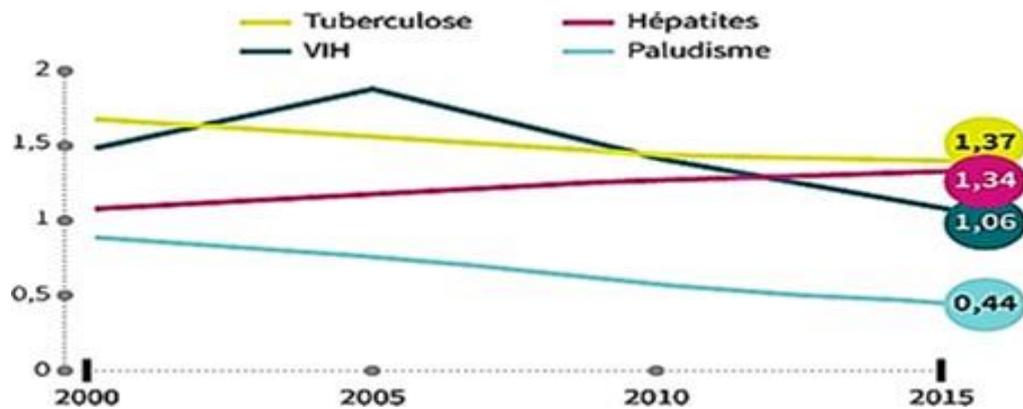
En 2017, l'organisation mondiale de santé estime que 328 millions d'individus dans le monde sont porteurs à l'état chronique du virus : 257 millions du VHB et 71 millions du VHC. 68 % des personnes infectées par l'hépatite B se trouvent dans les régions Afrique et Pacifique occidental (telles que définie par l'OMS), tandis que l'hépatite C est ubiquitaire, même si l'ampleur de l'épidémie varie beaucoup entre les pays et au sein même de chaque pays, les régions Europe et Méditerranée orientale étant les plus affectées.

Ainsi 81 % des personnes porteuses d'hépatites virales B et C dans le monde vivent dans un pays pauvre ou en voie de développement, 90 % des personnes infectées ne sont toujours pas dépistées et seul 1 % des malades ont été traitées sans traitement, les infections chroniques par les virus B ou C des hépatites sont à l'origine des cirrhoses (720 000 morts) et de cancers primitifs du foie (470 000 morts).

Les hépatites virales ont tué 1,34 million de personnes en 2015, soit presque autant que la tuberculose (1,8 million de morts), et davantage que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH, 1,1 million). Au premier chef, les hépatites dues aux virus B (VHB) et C (VHC), qui sont à l'origine de 96 % des décès. Alors que la mortalité imputable à la tuberculose, au VIH ou au paludisme suit une courbe descendante, celle des hépatites prend le chemin inverse : en 1990, le nombre de décès imputable aux hépatites s'élevait à moins de 890 000 et, en 2000, à 1,1 million.

Parmi les actions de sensibilisation face à ce fléau, une journée mondiale de lutte contre l'hépatite a été consacrée pour les hépatites et qui est désormais fêtée le 28 juillet au lieu du 19 mai. Ce choix a été fait pour commémorer la mémoire du savant Baruch Blumberg qui était à l'origine de la découverte du virus de l'hépatite B.

Fig. 40 : Mortalité annuelle par Hépatites, en millions de décès



Source : ONS

L'Algérie célèbre aussi cette journée, pour intensifier les efforts et mettre en œuvre les stratégies mondiales de l'OMS dans le secteur de la santé contre l'hépatite virale, plan 2016-2021 et aider les États membres à atteindre l'objectif final d'éradiquer l'hépatite virale.

Dans le rapport mondial de 2017, sur l'état des lieux des hépatites virales B & C, l'OMS souligne la nécessité d'une riposte mondiale plus forte encore, et lance un appel à tous les États du monde pour s'unir dans la lutte contre l'hépatite,

En Europe :

Ces infections ont une responsabilité moins importante, la consommation excessive d'alcool étant au premier plan, même s'il existe de grandes différences d'un pays à l'autre ^[578]. Les niveaux d'hépatite B et C varient grandement selon les Région, selon le rapport de l'OMS en 2017, la prévalence du VHB est 1,6% de la population (15 millions) et pour l'hépatite C, 1,5% de la population (14 millions).

En Afrique

Les hépatites virales sont hautement endémiques dans la Région d'Afrique, et contribuent ainsi à alourdir d'un poids important le fardeau mondial des maladies. Il est difficile de quantifier la charge exacte au niveau du continent en raison de données très limitées ou inexactes et d'un sous-signalment. Les études portant sur la plupart des pays en voie de développement sont restées fragmentaires et souvent critiquables en raison des méthodes diagnostiques utilisées.

Les données sur le virus de l'hépatite B (VHB) sont généralement plus facilement disponibles que celles sur le virus de l'hépatite C (VHC). La prévalence de l'infection chronique par le VHB est élevée (plus de 8 %) en Afrique sub-saharienne. On estime que 28 millions de personnes sont infectées de manière chronique par le VHC en Afrique, et les rapports récents suggèrent que la prévalence de l'infection par le VHC chez l'ensemble des Africains risque d'atteindre le taux élevé de 10,9 % ^[12]. Les porteurs chroniques représentent 8% à 15 % de la population.

La fréquence du VHC dans la population générale en Afrique s'étend entre 0.1 % et 17.5 %, selon le pays. Les pays avec la fréquence la plus haute incluent l'Égypte (17.5 %), le Cameroun (13.8 %) et le Burundi (11.3 %). Les pays avec la fréquence la plus basse incluent la Zambie, le Kenya, le Malawi et l'Afrique du Sud (tous avec une fréquence de 1 %).

Au Cameroun, les hépatites virales touchent cinq fois plus de personnes que le VIH. Et au Sénégal 85 % de la population sénégalaise ont au moins un marqueur du virus de l'hépatite B (VHB). Au Mali, environ 20% de la population est concernée, 54,6% de jeunes de 25 à 30, 15, 5% des femmes enceintes sont porteuses du Virus B, et C 4,98% des Maliens sont en contact avec le virus de l'hépatite C.

En Égypte, très forte prévalence de l'hépatite C (25%). Cependant l'Égypte a réussi à lutter contre l'hépatite C, grâce à la concurrence des génériques qui a ramené le prix d'un traitement de 3 mois contre l'hépatite C de 900 dollars (US \$) en 2015 à moins de 200 dollars (US \$) en 2016. Près de 1,5 million d'Égyptiens ont ainsi été traités, avec un taux de guérison de 90%. Selon les prévisions, l'hépatite C pourrait être éradiquée fin 2020 (source Bulletin épidémiologique OMS 2017).

Au Maghreb

Elle est variable d'un pays à l'autre en fonction de la population être présente une épidémie silencieuse. En regard, les moyens alloués à la prévention et à la prise en charge des malades restent très faibles, tandis que les traitements restent très coûteux. La séroprévalence est modérée dans le Maroc et Tunisie, plus élevée en Libye.

En Algérie

À ce jour, très peu d'études épidémiologiques ont été menées pour bien évaluer l'incidence, et l'impact des hépatites (B et C) en Algérie. En dépit d'une sous-déclaration évidente ; ces maladies continuent d'être observées, sous forme de cas sporadiques. En 2013, l'OMS a déclaré que, l'incidence en Algérie de l'hépatite B était de 3,76% et celle de l'hépatite C 1,81%.

L'ampleur de la population infectée, même si l'incidence est devenue plus faible et le risque d'évolution grave en 10 à 30 ans fait des infections à VHB et VHC un défi sanitaire majeur nécessitant d'agir d'urgence. La lutte contre ces maladies fait désormais partie des préoccupations du système de santé de notre pays qui doit faire face à une augmentation continue et constant du nombre de nouveaux cas et les conséquences humaines (morbidité, mortalité) et économiques de ces infections ^[13].

En Algérie les hépatites virales dues aux virus des hépatites B et C, causent respectivement chaque année des décès suite aux complications qu'ils peuvent engendrer ^[13]. Outre cela, le dépistage des hépatites n'y est pas systématique, hormis chez les donneurs de sang et les personnes à risques ^[13].

En 2005, la direction de la prévention du ministère de la santé avait diffusé une note ministérielle N° 1884 du 25 juillet 2005 (annexe XVI), qui recommandait l'institution d'un comité chargé de l'élaboration d'un consensus pour le diagnostic clinique et la prise en charge thérapeutique, la confirmation des cas par le biais du laboratoire de l'Institut Pasteur d'Algérie, l'analyse épidémiologique et le diagnostic des hépatites virales B et C ; ainsi huit centres de références ont été identifiés pour la prise en charge des malades atteints par les hépatites virales: les services de gastro-entérologie des centres Hospitalo-universitaire de Mustapha, Bab El -Oued, des secteurs sanitaires de Bologhine, de Sidi M'hamed, de l'hôpital central de l'armée, du CHU d'Oran, du CHU de Constantine et du service d'infectiologie du CHU de Batna.

En 2006, la direction de la prévention du ministère de santé (MSRHP), a mis en place un programme de maîtrise de la transmission des hépatites virales B et C en milieu de soins avec élaboration et transmission de l'instruction ministérielle N° 02 du 21 mars 2006 relative à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite virale B et C en milieu de soins (annexe XV). Parmi les autres principales actions réalisées, il y a eu lieu de l'élaboration et la diffusion de l'arrêté N° 1423/MSPRH/MIN du 25 mars 2007 portant la création d'un comité national de lutte contre les hépatites virales B et C (annexe XVII).

Durant la même année (2006), en application des dispositions de l'ordonnance 05-02 du 27 février 2005 (annexe XVI) et du décret exécutif 06-154 du 11 mai 2006 portant le code de la famille, un certificat médical pré-nuptial a été institué, dans lequel le médecin est tenu d'informer les futurs mariés sur les examens cliniques et actions de façon prévenir ou à réduire les risques de contaminations pour le concerné, son conjoint ou sa descendance (annexe XVIII).

Depuis, l'Algérie avait mobilisé et mis en œuvre toutes ses forces et ressources en vue de vaincre ces infections, afin d'atteindre le principal objectif d'éliminer les hépatites virales B & C, en assurant la disponibilité des thérapeutiques d'actualité mise sur le marché mondial. Pour la budgétisation de la prise en charge thérapeutique de ces malades, le coût s'est élevé à 3 milliards de dinars pour l'année 2007 et à 3,5 milliards de dinars pour l'année 2008. Pour l'année 2009, un montant global de 3,5 milliards de dinars avait été dégagé.

Les données épidémiologiques relatives à l'hépatite virale B et C semblent montrer une tendance à la hausse au cours de ces dernières années. S'agit-il d'une augmentation réelle ou le résultat d'une meilleure prise en charge ?

L'environnement préoccupant dans lequel exerce un certain nombre de praticiens de la santé comme la pratique de la saignée et son extension à travers le territoire national, le recours à des pratiques traditionnelles non contrôlées comme la hidjama, l'acupuncture, les tatouages, sont les facteurs de risque de l'infection virale^[14,15].

Les voies de transmission du VHB chez l'adulte sont actuellement bien connues. Il s'agit de la transmission par voie sanguine liée à des pratiques à risque, de la transmission sexuelle et de la transmission mère-enfant. La voie de transmission du VHC chez l'adulte est elle aussi bien connue. Il s'agit de la transmission par voie sanguine liée à des pratiques à

risque, de la transmission verticale de la mère-enfant et de façon moindre, de la transmission sexuelle ^[16]. La vaccination contre l'hépatite B est rendue obligatoire en Algérie pour certaines catégories de la population. Elle a été introduite dans le calendrier vaccinal de l'enfant depuis le 1^{er} janvier 2003, (annexe XVI). La vaccination doit être étendue à toutes les franges de la population ^[17].

Une stratégie de prévention, complémentaire du dépistage, est déjà envisageable, du fait des progrès des traitements antiviraux et de leur large disponibilité. Les efforts fournis par le département de la santé en matière de vaccination contre l'hépatite B en faveur des nouveau-nés, et ce, depuis 2002, vont mettre à l'abri tous les sujets vaccinés. La sécurité des injections, avec l'élimination des injections superflues et dangereuses, peut être également une stratégie efficace.

La mise en œuvre au niveau des Centres de transfusions sanguines du territoire national d'une sélection stricte des donneurs de sang, associée au développement de tests sérologiques fiables, a permis une réduction considérable du risque transfusionnel et une baisse de l'incidence de l'infection. Actuellement, la transmission sanguine et les soins dentaires représentent les principaux facteurs de risque en Algérie. Les voies de transmission du virus se font par le sang à cause de l'utilisation collective de tout objet qui peut être contaminé, relevant que le plus grand nombre d'infections sont contractées dans les cabinets dentaires.

Mais il convient maintenant d'en faire prendre conscience à chacun des acteurs de notre système de santé, son rôle vis-à-vis de ces infections mortelles. L'approche préventive est préconisée par tout le monde, ainsi il convient de vacciner contre l'hépatite B, d'entreprendre l'éducation des personnes et de généraliser les bonnes pratiques d'hygiène par l'application stricte des recommandations édictées par les hautes autorités de santé préventive.

Actuellement, la direction de la prévention du Ministère de la Santé et de la Réforme Hospitalière(MSRH), a mis en place à la disposition de tout le personnel de santé, un programme de lutte de la transmission des hépatites virales B et C avec élaboration et diffusion large de plusieurs instructions ministérielles, notamment celle du N° 02 du 21 FEV 2016 relative à la prise en charge de l'hépatite virale chronique C (annexe XIX),et celle du 17 novembre N°09 relative à la prise en charge de l'hépatite virale chronique (annexe XX).

Aussi, parmi les principales directives des services de prévention du MSRH qu'il convient de réaliser ; intensifier les campagnes de vaccination contre l'hépatite B, la recommandation aux chirurgiens dentistes à se doter d'autoclaves.

Des actions nationales visant à sensibiliser le personnel de santé à l'égard de l'hépatite C et à encourager le dépistage et la prise en charge des malades au sein de réseaux spécifiques ont été lancées dans notre pays par les pouvoirs publics. La mise en place d'outils de surveillance et de recueil de l'information (élaboration et standardisation de canevas des hépatites virales à l'échelle nationale) et l'organisation d'une coordination pluri disciplinaire pour la prise en charge des malades. Parallèlement, d'autres Stratégies du

secteur national de la santé algérienne contre l'hépatite virale, parmi lesquelles parvenir à traiter le maximum de personnes contre l'hépatite B ou C d'ici 2020. À plus long terme, la stratégie vise à diminuer de 90% le nombre des nouvelles infections et de 65% le nombre des décès dus à l'hépatite virale d'ici à 2030 par rapport aux chiffres de 2017.

La stratégie est ambitieuse, mais nous disposons déjà des outils pour atteindre les cibles. Il existe un vaccin et un traitement efficace pour l'hépatite B. Pour l'hépatite C, il n'existe pas de vaccin, mais ces dernières années, des progrès spectaculaires ont été accomplis dans le traitement de la maladie. L'introduction de médicaments pris par voie orale, appelés antiviraux à action directe (ADD), a donné la possibilité de guérir potentiellement plus de 90% des patients en 2 à 3 mois.

Quant au coût du traitement, a connu une nette réduction. Ainsi le traitement classique de la maladie de l'hépatite C, à savoir la bithérapie avec le Peg Interferon (PEG) associé à la Ribavirine (RBV) était de 2,5 millions de dinars pour une durée de traitement allant de 6 à 12 mois pour une efficacité de 55% et le coût du traitement en trithérapie Boceprevir, PEG et RBV était de 5 millions de dinars pour une durée allant de 6 à 44 mois pour une efficacité de 70%. Alors que le traitement actuel par Sofosbuvir est à 294,000 DZD (en trithérapie pour le génotype1 à 488,000 DA). Ce qui représente 3,4% du prix du princeps, 6% du traitement classique en trithérapie et 12% du traitement classique en bithérapie, en signalant que le traitement de l'infection virale à l'hépatite C par Sofos permet une réduction de la durée à 3 mois, une efficacité supérieure à 95% de RVS et une économie de coût.

La complexité des aspects épidémiologiques dans notre pays et leurs grandes disparités régionales, le caractère récent des connaissances sur le VHC, les implications sociales et économiques majeures de la prise en charge des patients, la gravité possible de l'évolution à long terme de la maladie et les incertitudes concernant les résultats des thérapeutiques disponibles trouveront-ils des solutions par l'élaboration et la conception d'un guideline Algérien ? Le challenge serait de trouver un nouveau malade et de l'amener aux soins pour lui permettre de guérir.

L'Algérie a adopté tôt la nouvelle stratégie et de mettre en œuvre rapidement les tests et les traitements, et une réduction dans les prix des médicaments et des produits de diagnostic essentiels afin d'élargir les services de tests et de traitements. Les tests de première intention pour le diagnostic de l'hépatite virale sont disponibles.

Le traitement le plus efficace contre l'hépatite B le ténofovir et l'entécavir sont disponibles. Des ADD génériques très efficaces permettant de traiter l'hépatite C en une durée plus courte, en l'espace de 2 à 3 mois. La guérison de l'hépatite C est désormais possible, avec des taux de réponses virologiques soutenues avoisinant les 95% [18], l'Algérie assure déjà un large accès aux meilleurs traitements innovants disponibles, les ADD à savoir, Sofosbuvir, Ledipasvir et Sofosled. Le nombre de centres de référence pour la prise en charge des hépatites virales s'est renforcé par la création de 45 centres thérapeutiques en Algérie. Pour l'hépatite B, la vaccination gratuite et élargie a permis d'éliminer une grande partie des malades.

Faut-il rechercher systématiquement l'infection virale par le VHB et par le VHC à toute la population de l'Algérie ou à certaines régions précises du pays par un dépistage de masse? La pertinence d'un tel dépistage permettra, d'entreprendre une prévention de l'hépatite B, par vaccination. Ce dépistage systématique permettra également d'informer les autorités sur les risques liés à la transmission de l'infection par le VHB et le VHC et d'envisager la prise en charge thérapeutique immédiate des personnes atteintes. Faut-il donc actualiser les textes de la législation actuelle ?

En 2017, l'enjeu n'est plus celui de la guérison, mais celui du dépistage, toute personne doit le faire au moins une fois dans sa vie. À l'heure actuelle le dépistage et les soins sont possibles. L'Algérie dispose de moyens nécessaires pour lutter contre les hépatites virales B et C et concrétiser les objectifs tracés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans la lutte contre ces maladies et des mesures ont été prises pour atteindre ces objectifs, et pouvoir combler les lacunes en matière de dépistage et de traitement, mais le défi d'éradiquer la transmission de ces infections et d'empêcher la survenue des complications mortelles liées à celles-ci seront- ils atteints ?

L'intérêt de notre étude réside :

- l'élaboration d'une étude épidémiologique sur la situation des hépatites virales B & C, dans la région de l'ouest algérien, essentiellement sur le mode de transmission.
- ensuite quelles sont les recommandations pratiques d'ordre préventif, qui permettent de limiter la progression des infections virales B et C dans cette région du pays ?

Objectifs

En l'absence d'estimations de la prévalence des hépatites B et C dans la population générale de l'ouest algérien,

L'objectif principal

1. - Déterminer la prévalence des hépatites B et C chroniques dans la population générale des wilayas de l'ouest algérien enregistré au niveau des trois services de référence d'hépatogastroentérologie de l'EHU d'Oran, des CHU de Tlemcen et Sidi-Bel-Abbès et d'en suivre leur évolution de 2009 à 2015.

Les objectifs secondaires :

1. - de déterminer quelques indicateurs épidémiologiques, cliniques, sérologiques et évolutifs des infections virales B et C dans la région de l'ouest algérien.
2. - d'étudier les facteurs de risque associés à la transmission des hépatites B et C
3. - Déterminer les modes de transmission de l'hépatite B et C dans l'ouest Algérien
4. - Établir les facteurs prédictifs des cirrhoses B et/ou C, chez les patients de cette région du pays.
5. - Identifier parmi les sujets porteurs d'hépatites virales B et/ou C chroniques de l'ouest Algérien, ceux qui auront un risque élevé d'être atteints de cirrhose.

MATERIELS ET METHODE

I- MATÉRIEL ET METHODE

I-1 CADRE D'ÉTUDE

Notre étude a été réalisée au service d'hépatogastro-entérologie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, a porté sur une période de 6 années consécutives, de janvier 2009 à décembre 2015.

Le nombre de patients augmentait progressivement pendant cette période, en fonction du recrutement des malades des centres de transfusion sanguine, du service de médecine de travail, service d'épidémiologie, ainsi que des différents centres de santé à proximité de Tlemcen, et des villes avoisinantes Mechria, Naama, Ain Sefra, ElBayadh, rentrant dans le cadre du jumelage, et d'une meilleure sensibilisation des médecins généralistes vis-à-vis du dépistage des hépatites virales B et C.

Cette période, a connu un bouleversement dans la prise en charge des hépatites virales B et C. En effet l'Algérie a mis en œuvre un dispositif national de lutte contre ces hépatites établi par le Ministère de la santé prévention et de la réforme hospitalière (MSPRH). Ce dispositif consiste en la création des centres de références pour la prise en charge des hépatites B et C à travers tout le territoire national et l'homogénéisation du traitement par l'élaboration de consensus national.

L'introduction de nouvelles molécules dans le traitement de l'hépatite virale (les antis protéases télaprevir, boceprevir), et les thérapies sans pégasys les antiviraux à action direct (ADD) (Sofosbuvir, Sofosled) avec une durée courte du traitement.

Actuellement ce dispositif suit son cours, à travers des évaluations au niveau du ministère de la santé et des réunions périodiques avec les différents responsables de l'exécution de ce programme national de lutte contre les hépatites B et C.

I-2 TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude multicentrique. Dans une première étape rétrospective allant de janvier 2009 à décembre 2010, à visée descriptive réalisée sur l'ensemble des sujets présentant une hépatite virale B, C quelque soit son stade d'évolution, admis en consultation et/ou en hospitalisation, dans les différents centres concernés par l'étude (service d'hépatogastroentérologie de l'E.H.U.Oran Pr. Bouasria, service d'hépatogastroentérologie du CHU Tlemcen Dr. Belkhatir, service d'hépatogastroentérologie Sidi-Bel-Abbès du Pr. Djadel) en collaboration avec les établissements de santé de proximité, et les médecins de travail de différents secteurs sanitaires de ces wilayas.

Dans une deuxième étape étude descriptive transversale, s'étalant de janvier 2011 à décembre 2015, colligeant tous les cas d'hépatites virales B, C pris en charge dans les services concernés par l'étude.

I-3 POPULATION D'ÉTUDE

La population d'étude (N=1413) est constituée de patients atteints d'hépatites virales B et C, hospitalisés dans un premier temps pour constitution de dossiers, et dans un deuxième temps un suivi à titre ambulatoire.

Les patients recrutés provenaient des centres de transfusion sanguine, où ils étaient dépistés à l'occasion d'un don de sang, mais aussi des autres Services tels que le service de médecine interne, le service de médecine du travail, les services de chirurgie, de gynécologie obstétrique et le service d'épidémiologie.

D'autres patients nous ont été adressés des différents centres de santé EPSP et EPH de Tlemcen, Sidi-Bel-Abbès, de consultations d'où les patients furent adressés pour élévation des transaminases, des manifestations cliniques traînantes évocatrices d'hépatite virale (ictère, prurit, asthénie) ou alors des sérologies positives pour l'hépatite B et C ou bien alors des patients provenant des Wilayas de l'Ouest algérien et/ou orientés par des praticiens. Un suivi régulier est assuré pour tous ces malades.

II. MÉTHODOLOGIE

II. I. Critères d'éligibilité

II-1.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude, tous les patients âgés de 16 à 80 ans, présentant une hépatite virale B. l'origine virale B est affirmée par la présence dans le sérum, de l'antigène HBs, des anticorps anti HBC Positif, et d'une hépatite virale C affirmée par la présence des anticorps anti VHC, quel que soit le stade évolutif de ces hépatites afin de pouvoir étudier le mode de transmission de ces infections virales dans l'ouest Algérien et leurs risques de passage à la cirrhose.

II-1.2. Critères d'exclusion

Ont été exclues de notre étude :

- Les hépatites sans marqueur viral.
- Les hépatopathies chroniques non virales et relevant des autres étiologies.
- Le carcinome hépato-cellulaire d'étiologie non virale.
- Etiologies non virales des hépatites : toxiques, médicamenteuses, auto-immunes,
- Affections graves associées aux hépatites virales B et C, réduisant le pronostic à court et moyen terme (néoplasie maligne, SIDA, insuffisance cardiaque ou rénale sévère).

II-1.2.1. BIAIS IDENTIFIÉS DE SÉLECTION

Un biais «erreur systématique» de recrutement a été identifié dans notre étude. Il concerne des personnes qui n'habitent pas dans les wilayas concernées par l'enquête, pour cela ces patients n'ont pas été inclus dans l'étude mais ont été pris en charge (sérologie VHB – VHC, bilan pré thérapeutique et instauration d'un traitement si indication posé).

Dans notre population d'étude, nous avons aussi recensés des migrants venant des pays suivants ou ils sont nés, ces pays sont situés dans la zone de forte endémicité pour l'hépatite B : trois camerounais, un chinois, deux nigérien, deux maliens, un sénégalais, deux du Kenya, deux de la Zambie et enfin un patient issu d'une zone de faible prévalence à savoir le Maroc ; ces patients n'ont pas été inclus. Parmi nos patients avec une hépatite virale C, on a enregistré 4 étrangers : deux égyptiens, une canadienne, une marocaine pour certains sont issus de la zone de forte endémicité, ces derniers n'ont pas été inclus dans l'étude.

II-1.2.2. Biais de mesure (ou d'information ou d'observation)

Des biais d'informations peuvent survenir dans le recueil des données :

- Biais d'observation liés au médecin.
- Biais de déclaration liés au patient interrogé.
- Techniques de mesure défaillantes et biaisées

II-1.2.3. Biais de confusion (facteur concomitant)

On peut observer dans l'analyse de nos résultats une liaison entre un facteur dont on étudie le rôle et les hépatopathies virales B et C de l'étude; par ailleurs existe un autre facteur, le **facteur de confusion**, lui-même lié à la fois au facteur étudié et à la maladie. La présence du **facteur de confusion** peut produire l'association observée initialement, même si le facteur dont on étudie le rôle et la maladie sont indépendants.

III- Enquête clinique

Une fois le patient dépisté et orienté à notre consultation, nous avons réalisé chez lui une anamnèse et un bilan général, pour permettre de connaître l'environnement du patient, de préciser le diagnostic, d'évaluer le niveau de l'atteinte hépatique, et d'envisager la possibilité de traitement.

Pour cela nous avons élaboré un questionnaire structuré inspiré des facteurs de risque habituellement décrits pour les hépatites dans le but d'évaluer ces facteurs et les modes possibles de transmission de l'hépatite B et C. voir(annexe I).

Grâce aux données de notre interrogatoire fidèlement enregistrées, le questionnaire sus cité a permis de recueillir, chez tous les participants à cette étude et en se basant sur ces différents critères, les caractéristiques démographiques (nom, sexe, âge, origine, situation familiale), profession ainsi que les facteurs de risques liés aux soins de santé (hospitalisation, usage de seringues en verre, soins dentaires, chirurgie, endoscopie digestive avec biopsies, transfusion sanguine); et ceux liés à des pratiques personnelles à savoir le comportement sexuel, histoire de piercing ou de tatouage, et la vie ou non en ménage commun avec une personne infectée par le VHB et/ou VHC, une toxicomanie, un abus d'alcool.

À ce sujet, nous avons identifié trois circonstances de découverte possibles des hépatites virales B et C dans notre étude :

- Le Dépistage : qui est systématique et obligatoire lors de tout don de sang ou d'organe et le dépistage ciblé (antécédents à risque) ;
- Des Signes liés à la maladie virale (clinique ou biologique) ;
- Une Hyper trans aminasémie de découverte fortuite à l'occasion d'un bilan biologique systématique ou à l'occasion d'une pathologie non hépatique.

Nous avons défini la date du diagnostic comme celle de la première positivité des anticorps anti VHC pour l'hépatite C et du premier résultat positif de l'Ag HBs ou l'un de ces marqueurs virologiques (AgHBe, AC antiHBC) pour l'hépatite B.

Nous avons réalisé chez tous les patients dépistés un examen clinique complet. Les signes cliniques lors du diagnostic initial sont notés (état du foie et de la rate ; signes de l'Hypertension Portale); de même que les signes d'insuffisance hépatocellulaire, de décompensation, de dégénérescence et recherche des signes éventuels de cirrhose ou des manifestations extra-hépatiques, ensuite nous avons enregistré les données de l'examen physique sur des fiches pré-établies voir (**annexe II**).

IV- TROISIÈME ÉTAPE de l'ÉTUDE

Une enquête virologique et un bilan biologique, ont été réalisés à l'ensemble des patients (N=1413).

IV-1- L'ENQUÊTE VIROLOGIQUE

Faite par les biologistes de biochimie au niveau des CHU de Tlemcen, Sidi-Bel-Abbès, Oran, de certains laboratoires privés de la région, et de l'INSTITUT PASTEUR d'ALGER, sur notre demande et notre orientation clinique.

- **Pour le Virus de l'hépatite C**

— Nous avons demandé la recherche d'Anticorps anti VHC par un test ELISA de 3^{ème} génération. En cas de positivité du test ELISA, une confirmation du test est obligatoire par un 2^{ème} test ELISA réalisé dans les 15 jours qui suivent.

Technique : le Prélèvement du sang 5 à 10 cc sur tube sec à température ambiante. Conservation et transport à +4°C. Méthode très sensible peu coûteuse.

— Pour la PCR en temps réel (Réaction en Chaîne par Polymérase) : devant toute sérologie positive de l'hépatite virale C chez nos patients, la PCR en temps réel est réalisée, dans un laboratoire privé et à l'institut Pasteur d'Alger en raison de la non indisponibilité de celle-ci dans nos centres d'étude. Une détermination du génotype et sous-type du VHC demandée en cas de positivité de la PCR du VHC.

Technique de la PCR :

Effectuer un prélèvement du sang sur tube EDTA. Centrifuger rapidement à 4000 tours/minute pendant 20 minutes Recueil de sérum ou plasma dans des tubes que l'on congèlera à -20°C dans les 4 heures suivant le prélèvement. Conservation et transport obligatoirement en tubes congelés à -20°C. Méthode coûteuse.

La Détection quantitative de l'ARN viral du VHC technique fondée sur l'amplification d'une région cible du génome viral. La présence de l'ARN viral du VHC signe l'existence d'une réplication virale. La quantification de l'ARN viral détermine la charge virale permettant d'évaluer le degré de réplication du VHC chez le patient.

Les techniques moléculaires actuellement disponibles pour la détection et la quantification du génome du VHC reposent sur des méthodes d'amplification en temps réel (PCR en temps réel). La PCR en temps réel est une méthode sensible avec un seuil de détection de 12 à 15 UI/ml selon les trousse). La technique utilisée chez nos patients est la PCR en temps réel, présente un seuil de détectabilité de 15UI/ml et a été réalisé dans des laboratoires privés.

La détermination du génotype fait appel à une amplification des régions cibles du génome viral (région 5' non codante, région NS5B) les produits d'amplification sont analysés soit par séquençage direct soit par hybridation inverse. Permet d'identifier les génotypes et les sous-types du VHC.

La PCR (Polymérase Chain Réaction)

C'est l'amplification en chaîne polymérase, méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*, qui permet de dupliquer en grand nombre (avec un facteur de multiplication de l'ordre du milliard) une séquence d'ARN ou d'ADN connue, à partir d'une faible quantité (de l'ordre de quelques picogrammes) d'acide nucléique (séquence spécifiques d'ARN qui est l'amplicon) et d'amorces spécifiques constituées d'oligonucléotides de synthèse de 20 à 25 nucléotides).

-La « PCR en temps réel » (Real-time PCR)

Est une révolution dans l'utilisation de la PCR, Cette technique réalisée au niveau des laboratoires externes, consiste à mesurer la quantité d'ARN polymérisé à chaque cycle (temps réel) grâce à un marqueur fluorescent. Elle permet par son principe de faire des mesures quantitatives (PCR quantitative ou q PCR), elle nécessite des thermocycleurs particuliers. Le coût de la PCR est élevé estimé de 15 000 à 20 000 DA. Les résultats le PCR quantitative sont exprimés en 3 Unités équivalentes en : Copies/ml - Unités Internationale (UI/ml) - log₁₀UI/ml

La conversion des copies en log se fait comme :

- 500 copies/ml = 2,7 log
- 1000 copies/ml = 3,0 log
- 10000 copies/ml = 4,0 log
- 100000 copies/ml = 5,0 log

Récemment, l'OMS a validé l'expression en UI et en log pour un langage international commun

-Étude des génotypes : de 1 à 6 du VHC

Il est réalisé au niveau des laboratoires privés de Tlemcen et à l'institut Pasteur d'ALGER. Le génotype du VHC est déterminé par la méthode immunoenzymatique 2^{ème} génération par Elisa (Murex HCV serotyping assay) ou par RT-PCR (Amplicor HCV Version 2.0 (Roche Cobas)).

Du sang veineux a été prélevé dans un tube sans anticoagulant et centrifugé à 5000 rpm pendant 5 minutes. Les sérums ont été récupérés. Le coût du Génotypage est élevé estimé en moyenne à 26 000DA.

• Pour le virus de l'hépatite B

L'exploration virologique a été réalisée pour toute la population de l'étude. Le diagnostic des différentes situations cliniques est effectué par la détection des marqueurs virologiques de l'infection.

- Les méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) réalisables dans les laboratoires de l'hôpital, et les différents EPH des wilayas de Tlemcen, Sidibellabes et Oran.

-Les techniques de Biologie moléculaires détectant, quantifiant ou caractérisant la séquence de l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB), et qui ne sont pratiquées dans l'ouest algérien pour le moment que dans des laboratoires spécialisés privés.

Les éléments pouvant être mis en évidence dans le sérum des patients sont soit des marqueurs directs de la présence virale, soit des marqueurs dits indirects liés à la réponse immunitaire.

1. Marqueurs directs

— L'antigène HBs est aisément mis en évidence dans le sérum des patients par des techniques immuno-enzymatiques de type ELISA.

— L'antigène HBe n'est pas retrouvé tel quel dans le sérum.

Une protéine soluble, dérivée de la protéine de capsid, porte un antigène appelé HBe qui est détecté dans le sérum en cas de multiplication virale, également par des techniques immuno-enzymatiques de type ELISA.

— L'ADN viral du VHB est mis en évidence par des techniques de biologie moléculaires voir (annexe X) disponibles à l'institut pasteur d'Alger ou les laboratoires privés de biologie.

Les techniques sont basées sur l'amplification du signal après une hybridation moléculaire ou une amplification de la cible en Temps Réel (PCR-TMA). Les tests de quantification de l'ADN du VHB actuellement disponibles Cobas Taqman Hbv IVD (Roche Molecular Systems) seuil de sensibilité 35 à 6×10^8 Copies/ML

2. Marqueurs indirects

La recherche des anticorps sécrétés par le patient lorsqu'il rencontre les différents antigènes du virus B représentés par :

Les anticorps anti-HBs, les anticorps anti-HBe, et l'anticorps anti-Hbe voir (annexe IV). Ils sont eux aussi détectés par des méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA disponibles dans les hôpitaux.

- **Les autres infections virales associées**

Ont été recherchées systématiquement par :

- Une sérologie VIH effectuée (après accord du patient).
- Une co-infection par le virus Delta est également recherchée par la demande des Anticorps anti VHD.

IV-2- Biologie (Annexe III)

En complément à l'exploration virologique, un bilan biochimique a été effectué chez tous les patients, comportant la détermination des activités sériques des aminotransférases, le dosage de l'Alanine Amino Transferase (ALAT), de l'Aspartate Amino Transferase (ASAT), des Phosphatases Alcalines (PAL), des Gamma Glutamyl Transferases (GGT), de

la bilirubinémie, du taux de prothrombine (TP), de l'albuminémie et de l'électrophorèse des protéines (annexe III)

V- Bilan Morphologique

L'échographie abdominale a été faite avant la biopsie hépatique chez tous les patients. (Étude du foie avec recherche de nodules, recherche une splénomégalie, d'une thrombose porte, et tous les signes d'hypertension portale, de cirrhose et de CHC.

La fibroscopie OGD faite en cas de suspicion de cirrhose à la recherche de signes d'hypertension portale endoscopique (précisant l'existence de varices œsophagiennes, de varices gastriques, d'une gastropathie hypertensive).

La ponction biopsie hépatique a été réalisée chez 397 patients (37,02%), sauf pour les patients présentant une contre-indication à cette ponction notamment un taux de prothrombine bas, un kyste hydatique du foie ou autre anomalie ;ou de refus d'acte invasif de la ponction biopsie du foie. Elle a permis de préciser le caractère chronique ou non et la stadification des lésions histologiques. (Annexe XIII).

Pour les autres patients, ont bénéficié des méthodes dites « non invasives » qui regroupent les marqueurs sanguins de fibrose (Fibrotest) (annexe V) et l'élastographie impulsionnelle ultrasonore qui rend compte de l'élasticité du tissu hépatique (Fibroscan : annexe VI).

Le taux de fibrose n'a pas été effectué pour certains patients avec hépatite virale B et C pour des raisons de coût, et la sous population correspond au G2 en cas de VHC chez qui un traitement d'emblée était indiqué selon les recommandations nationales et internationales.

VI- Histologie

Le diagnostic d'hépatite chronique et de cirrhose sont retenues sur les données histologiques faites par des anatomopathologistes de l'hôpital sur les fragments biopsiques de nos patients qui ont subi une PBH après leurs consentements (voir annexe XII).

En cas de cirrhose le diagnostic peut être posé sans recours à la PBH selon les données de la littérature (voir partie théorique) et sera évoqué sur l'association de signes cliniques, biologiques, échographiques et endoscopiques. La classification des lésions histologiques en fonction du score Métavir qui prend en compte le stade de fibrose (F) et le grade de l'activité nécrotico-inflammatoire (A) (annexe V)

VII-Critères de diagnostic

Les critères du diagnostic étiologique sont les suivants :

- L'origine virale C d'une hépatite chronique est affirmée en présence d'anticorps anti VHC et d'ADN viral détecté par polymérase Chain réaction (PCR) ; l'origine virale B est affirmée par la présence dans le sérum, depuis plus de 6 mois de l'antigène HBs, en l'absence d'anti corps anti HBS (les anti HBc sont également présents).

- Le stade évolutif de l'hépatopathie est évalué (bilan clinique, biologique, histologique, endoscopique et échographique).
- Le diagnostic de cirrhose est retenu sur l'association de signes cliniques, biologiques, échographiques et endoscopiques d'hépatopathie chronique.

VIII- Suivi

Lors de chaque visite à notre consultation, les patients ont fait l'objet d'un examen clinique et d'une surveillance biologique incluant un bilan hépatique, un contrôle de la PCR quantitative afin d'évaluer l'évolution de la maladie.

On a reporté au cours du suivi sur des fiches préétablies (voir annexe II):

- La durée du suivi pour chaque malade, le nombre d'hospitalisations ainsi que leur date après le diagnostic initial.
- Les différentes complications survenues lors de l'évolution.
- Les décès en précisant leur date de survenue par rapport au diagnostic initial, ainsi que la cause probable du décès.

IX- Techniques d'exploitation des résultats

Après avoir recueilli les données et les informations auprès des consultants ou à partir des dossiers d'hospitalisation et les avoir fidèlement reportées sur des fiches uniformisées préétablies. Nous avons constitué des fiches comportant les volets suivants :

- 1^{er} Volet : les données épidémiologiques de la population d'étude.
- 2^{ème} Volet : les données cliniques de tous les patients.
- 3^{ème} Volet : les explorations (biologiques, histologiques, endoscopiques, morphologiques) de tous les patients.
- 4^{ème} Volet : Evolution des patients de l'étude.

Les réponses aux questions des fiches de l'étude sont représentées par des codes binaires (oui-non / absent-présent) et/ou en progression géométrique (1-2-4) pour les réponses multiples.

IX-2 -Saisie des données

Les données sont saisies à partir d'un masque de saisie élaboré par un éditeur de textes utilisé dans le logiciel épi-Info au niveau de notre service d'hépto-gastroentérologie du CHU de Tlemcen.

IX-3 -Analyse Statistique des données

Les données ont été enregistrées à notre niveau avec le logiciel Microsoft Excel version 2013. Ensuite les analyses statistiques ont été réalisées par des épidémiologies du service d'épidémiologie du CHU de Tlemcen avec le logiciel SPSS version 17.0 pour Windows et le logiciel Epi Info version 6.04 a été utilisé pour la comparaison des pourcentages par calcul des valeurs du Chi carré à un degré de liberté fixant le seuil statistique $P \leq 0,05$.

- Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart-type ou en médiane et percentiles,

- tandis que les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage.
- Etude des pourcentages cumulés pour déterminer la contribution cumulée de plusieurs valeurs de nos données. Le dénombrement cumulé correspond au nombre d'occurrences de la valeur unique, auquel est ajouté le nombre d'occurrences de toutes les valeurs précédentes. Le pourcentage cumulé est le pourcentage de la valeur unique ajoutée aux pourcentages de toutes les valeurs précédentes. L'ordre séquentiel des valeurs dans les tableaux de notre série est adapté.
- Inférence statistique : on utilise les intervalles de confiance à 95% pour les proportions et les variables quantitatives.
- Analyse bi variée : utilisant les tests statistiques d'association (χ^2) ou de corrélation et régression (r ou r^2).
- Pour l'analyse statistique uni variée, nous avons utilisé le test-t de Student et le khi-2.
- Pour l'analyse multi variée, nous avons utilisé la régression logistique multiple. Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

X.-Contraintes et limites de l'étude

L'échantillonnage n'a pas intéressé la totalité de la région ouest de l'Algérie, car les tranches d'âge sont restreintes (entre 18 et 80 ans), et les groupes à risques n'ont pas participé à l'enquête.

Parfois, il ne nous a pas été possible d'avoir tout le bilan para clinique prescrit, chez certains patients. Cela était dû au fait que l'hôpital n'était pas en mesure d'offrir ces bilans, ou que les patients ne pouvaient pas honorer les frais inhérents à ces examens. La quantification de la charge virale et l'évaluation de la fibrose sont parfois compliqués à obtenir. La charge virale (HBV DNA et HCV RNA) reste une technique chère, longue, faite dans les laboratoires centralisés de qualité, avec du personnel qualifié.

Dans notre étude, nous allons analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et virologiques de la population d'étude, ainsi que les aspects para cliniques, et évolutifs des hépatites virales B et C, et nous allons établir les facteurs prédictifs de cirrhose des patients inclus dans l'étude à savoir :

L'Âge des patients, le sexe, le diabète, la consommation alcoolo-tabagique, le degré de fibrose, l'origine de l'infection virale B et/ou C. (voir chap. résultats)

En finalité dans notre travail, nous avons fixé comme objectifs principaux :

- 1) évaluer la prévalence du VHC et du VHB dans l'ouest algérien.
- 2) de déterminer quelques indicateurs épidémiologiques, les aspects clinique, biologique, morphologique et sérologique de la population d'étude conduisant ainsi à établir la population cible et ensuite une orientation du dépistage des hépatites virales dans cette région.
- 3) d'identifier les facteurs de risque prédisposant à une atteinte hépatique sévère notamment la cirrhose.

RESULTATS

I.- INTRODUCTION

Il s'agit d'une étude multicentrique regroupant les services d'hépatogastro-entérologie de Tlemcen, l'EHU d'Oran, et le CHU de Sidi-Bel-Abbès, s'étalant de la période de janvier 2009 à l'année 2015. Tous les malades atteints d'hépatites virales B et /ou C quel que soit leur stade évolutif, ont été inclus soient 1413 malades dont 844 porteurs d'une sérologie de l'hépatite C positive, 564 avec un Ag HBs positif et 5 cas de coinfections B-C. Le diagnostic d'hépatite a été établi selon des critères virologiques, cliniques, biologiques, échographiques et histologiques.

La recherche des marqueurs des virus des hépatites (B,C), réalisée chez tous les patients, a permis de déterminer l'étiologie virale de l'hépatite et le virus responsable. Pour l'hépatite C, la recherche des anticorps anti-HCV a été réalisée par un test ELISA troisième génération. Le résultat était validé dans un deuxième temps par un test RIBA. La recherche de l'ARN du virus C par PCR a été réalisée chez tous les patients.

Le géotypage des souches et la PCR quantitative ont été effectués chez tous les patients anticorps anti-HVC positifs, recrutés à partir de l'année 2009. Pour l'hépatite B, la recherche des marqueurs du virus B (Ag HBs, Anti HBs, Ag Hbe, Anti Hbe, Anti HBc) a été effectuée chez tous les patients, par des méthodes ELISA spécifiques.

La recherche de l'ADN du virus B par PCR fut réalisée chez 451 patients soit 81,11%. L'échographie abdominale a été faite avant la biopsie hépatique chez tous les patients.

La ponction biopsie hépatique (voir annexe XII) a été systématique, réalisée chez 397 patients (37,02%), sauf pour les patients présentant une contre-indication à cette ponction notamment un taux de prothrombine bas, un hémangiome, un kyste biliaire, un kyste hydatique du foie, ou autres anomalies ou alors un refus du geste invasif. Ainsi on a eu recours aux tests non invasifs d'élastométrie hépatique tel que le fibroscanner, et le fibrotest (annexe VI).

Pour le résultat histologique, la classification de Métavir a été adoptée (annexe V).

Les tests non invasifs sus cités nous ont permis, une évaluation de la fibrose hépatique selon la classification de Métavir (annexe V) et de préciser le caractère chronique sévère ou non de l'hépatite virale en question.

II. -La prévalence de l'hépatite B et C dans l'ouest Algérien de 2009 à 2015 Les

trois centres concernés par notre étude sont :

- Le service d'Hépatogastroentérologie du CHU Tlemcen,
- Service d'Hépatogastroentérologie EHU d'Oran,
- le service d'Hépatogastroentérologie du CHU Sidi-Bel-Abbès.

Les échantillons sont variables pour chaque centre. Dans chaque sous population des trois centres de référence, des patients provenaient des Wilayas de l'Ouest algérien, orientés par d'autres Services tels que le centre de transfusion sanguine, le service d'hémobiologie, le service d'hématologie clinique, le service de dermatologie, le Service de Médecine Interne, le Service de Médecine du Travail, les Services de Chirurgie, de gynéco-obstétrique et le service d'épidémiologie.

Cependant, les différents groupes étudiés pendant ces années ne représentent pas l'ensemble de la population de cette région ; en effet nos chiffres n'ont pas recensé vraiment la totalité des cas du fait que des patients non enregistrés au niveau de ces centres de référence à l'exception du centre de Tlemcen et Sidi-Bel-Abbès où la presque totalité des cas ont été enregistrés.

C'est pour cette raison que l'objectif principal de la présente étude était d'estimer le niveau d'infection à VHB et VHC dans l'ouest algérien par le dépistage d'un nombre élevé de personnes pour l'AgHBs et le VHC. Selon les sources de l'Office Nationale des Statistiques (ONS) :

- la population d'Oran est estimée en 2013 à : **1 584 607 habitants**
- la population de Tlemcen est estimée en 2013 à : **1 018 978 habitants**
- la population de Sidi-Bel-Abbès en 2014 est : **660 835 habitants**

$$\text{Prévalence} = \frac{\text{Nombre de cas d'hépatite des 3 wilayas}}{\text{Somme des 3 populations (centres de l'étude)}} * 10000$$

La prévalence de l'hépatite B a été estimée à **2,91** pour 100 000 habitants IC_{95%} = [1,71 ; 4,62] dans l'ouest algérien et la prévalence de l'hépatite C à **4,56** pour 100 000 habitants : IC_{95%} = [2,17 ; 5,32] dans l'ouest algérien.

Tableau 19 : Proportions des marqueurs du VHB et du VHC en fonction de l'âge

Classes d'âge	Effectif	VHB			VHC	
		AgHBs	AgHbe	AcHbe	AcHbc	AcVHC
<25	88 (6,2%)	66 (75,0%)	21 (23,8)	47(53,4%)	64 (72,7%)	23 (26,1%)
>25 – 35	221(15,6%)	130(58,8%)	37(16,7%)	94(42,5%)	130(58,8%)	89(40,3%)
>35 – 45	242(17,1%)	118(48,7%)	38(15,7%)	76(31,4%)	104(43,0%)	125(51,7%)
>45 – 55	297(21,0%)	98(33,0%)	39(13,1%)	60(20,2%)	96(32,3%)	197(66,3%)
>55 – 65	300(21,2%)	91(30,3%)	24(8,0%)	60(20,0%)	83(27,7%)	209(69,7%)
>65 – 75	200(14,2%)	57(28,5%)	18(9,0%)	41(20,5%)	58(29,0%)	147(73,5%)
>75	65(4,6%)	9(13,8%)	3(4,6%)	7(10,8%)	10(15,3%)	59(90,8%)
Total	1413(100%)	569(40,3%)	180(12,7%)	385(27,2%)	545(38,6%)	849(60,1%)

III.- Étude des Hépatites Virales B et C de l'Ouest Algérien

III.1. -Caractéristiques générales de la Population d'étude

De janvier 2009 à décembre 2015 on a colligé 1413 patients, inclus en totalité, répartis en trois groupes qu'on étudiera à part ; **341** de cirrhoses post virales B et C (Tab. 20)

Figure 40 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le portage de l'AgHBs et L'Ac anti VHC

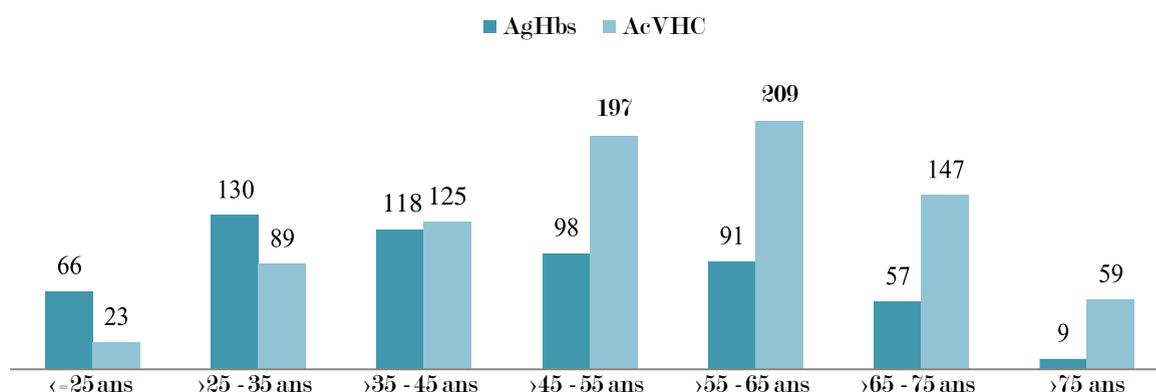


Tableau 20 : Répartitions des 1413 hépatites virales B et C

Hépatites	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Hépatite B	453	32,05%	32,05%
Hépatite C	619	43,80%	75,85%
Cirrhose B, C	341	24,15%	100,0%
Total	1413	100,0%	100,0%

75,85% de notre population d'étude ont une hépatite virale chronique B et C, alors que 24,15% sont au stade de cirrhose.

III.2.- Fréquence de recrutement par année des hépatopathies virales B et C

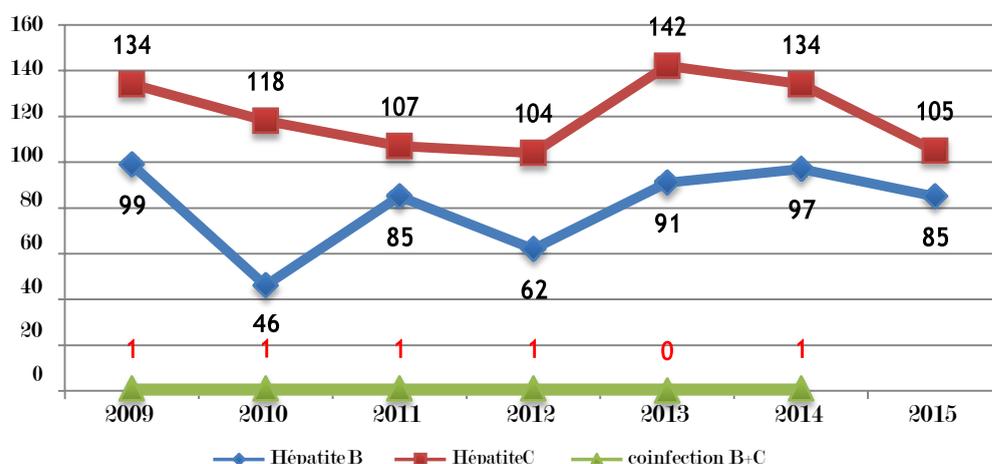
Un grand nombre de patients atteints d'hépatites chroniques virales B et C ont été recrutés par année depuis 2009 (Fig. 41). À cette époque une grande campagne de sensibilisation des praticiens vis à vis de ce fléau.

De 2011 à 2015, outre le dépistage actif pendant notre étude, le traitement de l'infection virale c a permis d'observer la hausse des hépatites virales C. Compte tenu du caractère dynamique de l'infection, il est difficile d'estimer le nombre de malades infectés par le VHC

D'un côté, une diminution du nombre de nouveaux cas d'infection (baisse d'incidence en 2015) a été constatée et des malades ont pu décéder soit de leur infection, soit d'autres causes, parfois avant même que le diagnostic de leur infection ait été porté. D'un autre côté, un nombre croissant de malades sont diagnostiqués, en raison du développement des stratégies de dépistage et de leur efficacité.

La prévalence hospitalière de l'infection virale chronique B, elle est légèrement inférieure à celle de l'infection virale chronique C en 2010 et 2012.

Figure 41 : Répartition des hépatites virales B et C selon l'année du diagnostic



L'analyse des données sur la situation épidémiologique des hépatites virales B durant sept années consécutives (2009 - 2015). Durant les années 2013, 2014 et 2015, il y a eu une augmentation de la déclaration de nouveaux cas d'hépatites B et C ; à partir de 2009, une légère diminution des déclarations est notée avec : 99 cas incidents d'hépatite B en 2009 et 62 cas incidents d'hépatite B pour l'année 2012. (Fig. 41)

III.3.- Sur le plan épidémiologique

Les hépatites virales B et C de notre série se caractérisent par un *sex-ratio* (rapport du nombre H/F) de 1,03 (Tableau 21).

Tableau 21 : Répartition des hépatites virales B, C selon le sexe

	Effectifs	Pourcentage
sexe	Femme	695 49,2%
	Homme	718 50,8%
	Total	1413 100,0%

La prévalence de l'AgHbs était plus élevée chez les patients du sexe masculin (48,1%) que chez ceux du sexe opposé (31,5%) ; tandis que la prévalence du VHC était plus élevée chez les patients du sexe féminin (68,2%) que chez ceux du sexe masculin (51,5%). La prévalence de la co-infection avec le VHB et le VHC était de 0,4% (Tableau 22).

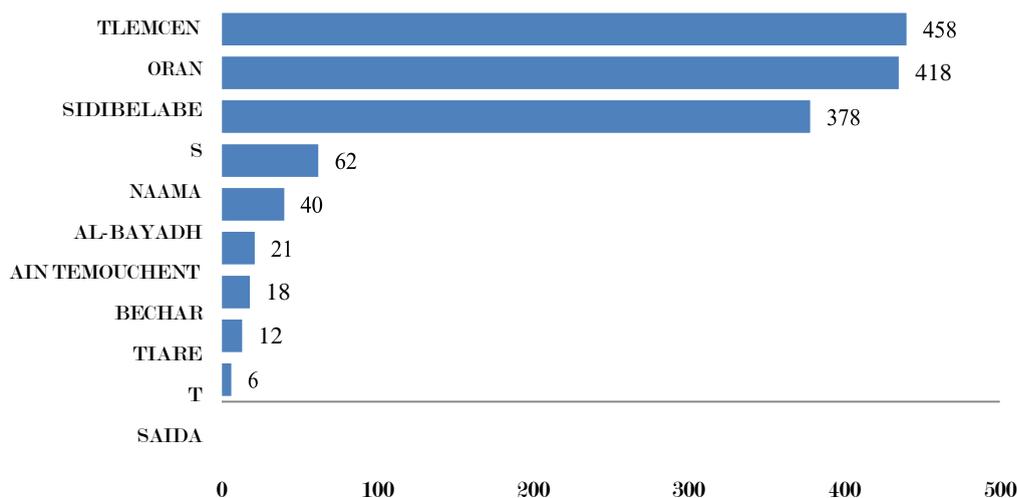
Tableau 22 : Prévalence du VHB et du VHC en fonction du sexe

Infection	Total	Femmes	Hommes
	1413	695	718
VHB	564/1413 (39,9%)	219/695 (31,5%)	345/718 (48,1%)
VHB/VHC	5/1413 (0,4%)	2/695 (0,30%)	3/718 (0,4%)
VHC	844/1413 (59,7%)	474/695 (68,2%)	370/718 (51,5%)

III.4.- Répartition des patients selon le lieu de naissance

La répartition des patients est hétérogène, plusieurs cas d'hépatites virales B et C ont été recrutées originaires de différentes wilayas de l'ouest Algérien mais habitant à Tlemcen, Oran et Sidi-Bel-Abbès dont 30% (458) de Tlemcen, 28% (416) à Oran et 24% (378) à Sidi-Bel-Abbès, les autres sont nés dans d'autres villes de l'Algérie (voir Fig. 42).

Fig. 42. La répartition des patients est hétérogène, plusieurs cas d'hépatites virales B et C

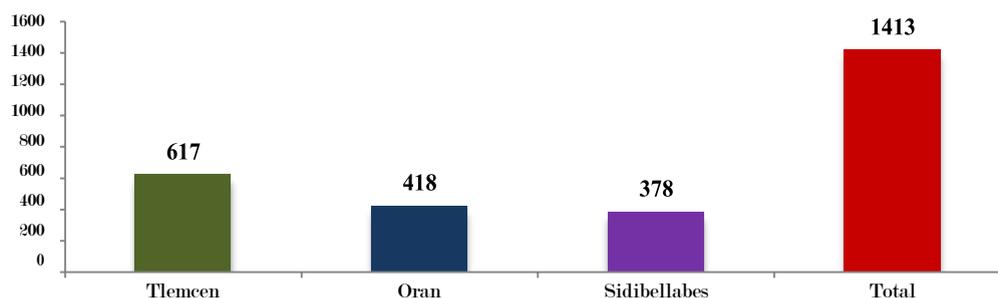


Le lieu de naissance de la population d'étude est représenté principalement par les trois wilayas de l'étude ; La plupart d'entre eux sont natifs de Tlemcen avec une proportion de 30%, d'Oran avec un pourcentage de 28% et de Sédibellabes avec un taux de 24%. D'autres patients sont nés dans d'autres wilayas de l'ouest, mais avec des faibles pourcentages de 0,2% à 4%.

III.5.- Répartition des patients selon le service d'origine

On a recensé 617 cas du CHU de Tlemcen, 418 cas de l'EHU d'Oran, 378 cas du CHU de Sidi-Bel-Abbès. Parmi ces patients, 62 cas sont originaires de Naama. Des dispositions ministérielles de l'institut national de santé publique (INSP) (Annexe XVI), obligent les praticiens à prendre en charge les hépatites virales B et C au niveau de leurs lieux de résidence.

Fig. 43 : Répartition de la population d'étude selon les trois centres



III.6.- Répartition des patients selon l'origine

795 de la population d'étude est citadine, ce qui représente un taux de 56%, alors que le reste de l'échantillon 618 est d'origine rurale avec un pourcentage de l'ordre de 44%.

III.7.- Répartition des patients selon les conditions socioéconomiques

L'évaluation du niveau socio-économique s'est basée sur les orientations anamnestiques rapportées sur le questionnaire (annexe I) de chaque patient, regroupant la profession, sa catégorie, le lieu de l'habitation et le niveau de vie. La majorité de nos patients ont un niveau socioéconomique moyen, voire bas avec respectivement des taux de 64% et 15%.

III.8.- Modes probables de contamination

Dans notre série, les modes de contamination probables étaient divers, ainsi nous rapportons chez le même patient plusieurs facteurs de risque. 1290 patients (91,36%) ont au moins un facteur de risque, notion de soins dentaires incluant extraction dentaire est retrouvée chez 1201 patients soit 85%. Un antécédent chirurgical chez 365 patients (25,83%). Le Tatouage et la scarification (surtout chez les femmes) dans 47% cas (N=665), une notion de hidjama chez 18% (N=254), piercing chez 695 patients (46,63%). 177 patients (12,52%) rapportent des antécédents de transfusion sanguine et 502 (36%) des injections intramusculaires par du matériel non jetable seringue en verre (Tableau 23).

Chez 58 patientes (8,34% des femmes de notre série) une notion d'avortement spontané, un accouchement difficile chez 281 (40,43%) patientes des 695 femmes de la série. Les rapports sexuels multiples et non protégés retrouvés chez 5,16% des cas (N=73). Une toxicomanie intraveineuse est rapportée chez 27 (1,91%) patients. Un séjour en milieu carcéral a été observé chez 6 cas (N=0,43%). Un contage familial a été rapporté chez 4,88% des cas (N=69). Chez 123 patients (8,70%), aucun facteur de risque connu n'est retrouvé. Parmi les modes de contamination les plus probables des hépatites virales B et C dans l'ouest Algérien chez nos patients (N=1413), le **mode nosocomial** est celui qui a été le plus cité dans le cadre du questionnaire à réponses multiples regroupant : soins dentaires, transfusions et antécédent chirurgical.

Tableau 23 : Facteurs de risque de transmission du VHC et VHB (N-1413)

Facteurs de risques	VHB		VHC	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Contage familial	29	5,14%	37	4,38%
Soins dentaires	463	82,1%	643	76,18%
Transfusion sanguine	45	7,98%	131	15,52%
Usagers de drogues IV	20	3,5%	4	0,5%
Injection avec Seringue en Verre	143	16,91%	355	25,12%
Piercing, Hidjama	239	42,37%	456	54,02%
Exposition Professionnelle	48	8,51%	66	7,8%
Séjour en milieu hospitalier	149	26,41%	348	41,23%
Rapports sexuels non protégés	26	4,6%	18	2,13%
Intervention chirurgicale	98	17,37%	205	24,3%
Scarification-tatouage-cautérisation	192	34,04%	331	39,21%
Aucun Facteur	78	13,82%	45	5,33%

Dans cette même catégorie, les soins dentaires sont évoqués en premier lieu (85%) ; suivis de tout ce qui s'y rapporte à la hidjama et la scarification (47%) s'intégrant dans les pratiques traditionnelles à risque et qui constitue ainsi le 2ème mode probable de contamination. D'autres modes de contamination ont été fréquemment rapportés, les expositions lors d'un accouchement (40,43%) ou même lors d'une intervention chirurgicale (25,83%) ; la transmission sexuelle est rare, l'usage de drogues intraveineuses est exceptionnelle dans notre série. Aucun facteur de risque identifiable: représente 8,70% de la série.

Aucun facteur de risque identifiable n'était retrouvé chez 8,70 % de la série. Pour ces malades soit qu'il existe un mode de contamination inconnu, soit qu'il s'agisse le plus probablement de transmissions percutanées méconnues : vaccination en masse, scarification, circoncision, piercing, partage d'objets de toilette intime, transmission intra familiale, injection de médicament par matériels non jetables. Chez le même patient des réponses positives multiples à notre questionnaire (annexe I) sont retrouvées. Le pourcentage pour chaque facteur de risque (exemple transfusion sanguine) est calculé sur la somme des réponses positives des patients de la population d'étude N=1413. Ainsi en prenant un seul facteur de risque et qui est le plus probable chez le même patient qui a plusieurs facteurs de risque associés (par exemple des soins dentaires, un antécédent chirurgical et une transfusion sanguine), on a enregistré les modes de contamination possibles des hépatites virales B et C, en considérant un seul mode de contamination le plus probable.

III.9.- Modes de découverte des hépatites virales B, C dans notre population d'étude

La découverte d'une sérologie virale positive pour le VHB et Le VHC a été systématique rentrant dans le cadre du dépistage (tableau 23) : chez 12,24% (N=173) notamment devant une asthénie inexplicée ou alors des symptômes évoquant a priori une hépatite, alors que dans 22 % (N=311) le diagnostic était posé suite à une symptomatologie évocatrice d'hépatopathie tel que l'ictère, l'ascite, l'hémorragie digestive ou bien une perturbation du bilan hépatique. La recherche d'une hépatite virale B et C a été ciblée chez 23,56% (N=333) et ceci au sein des groupes à risque tels : les polytransfusés, le personnel médical, les agents de protection civile, les parents proches d'un patient porteur ou traité pour hépatite virale B et C. Quant aux circonstances de découverte, elles se répartissent comme suit ; (Tableau 24)

Tableau 24 : Répartition des patients selon les circonstances de dépistage ciblé.

Circonstances de dépistage	Nbre	%
Don de sang	29	2,05
Professionnel	144	10,19
Prénuptial	49	3,46
Familial	69	4,88
Grossesse	13	0,92
Don de sang	29	2,05
Total	333	

III.10. -Les Antécédents Médico-chirurgicaux des patients de l'étude

L'analyse des antécédents des patients atteints d'hépatites virales a permis de déceler un certain nombre de facteurs de risque, au premier rang desquels la chirurgie (11% des cas) et la transfusion sanguine (8,5% des cas), qui peuvent être susceptibles d'être une source de contamination, ceci s'expliquerait par le fait de l'utilisation de matériel non jetable, et le fait que les mesures de stérilisation des instruments n'étaient probablement pas suffisamment puissantes pour éliminer le VHB et VHC. Dans 58,5% des cas aucun antécédent n'a été retrouvé.

Tableau 25 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

Circonstances de découverte	Nbre	%
Don de sang	29	2,05
Professionnel	144	10,19
Dépistage Familial	69	4,88
Prénuptial	49	3,46
Grossesse	13	0,92
Pré-opératoire	69	4,88
Bilan sanguin	109	7,71
Bilan de suivi Systematique	288	20,38
Bilan de routine	127	8,98
Cytolyse	173	12,24
Symptômes cliniques Asthénie Ictère	311	22
Total	1413	100%

Fig. 44 : Répartition des patients selon le mode de découverte

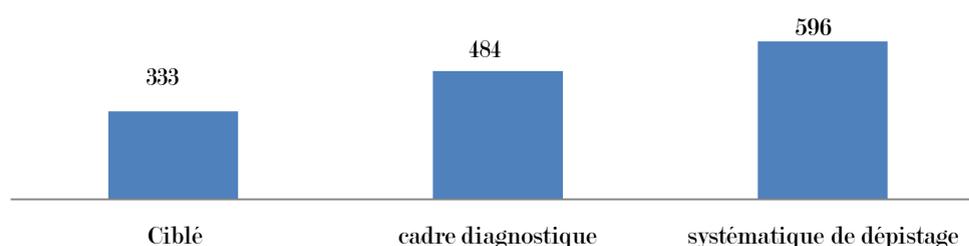
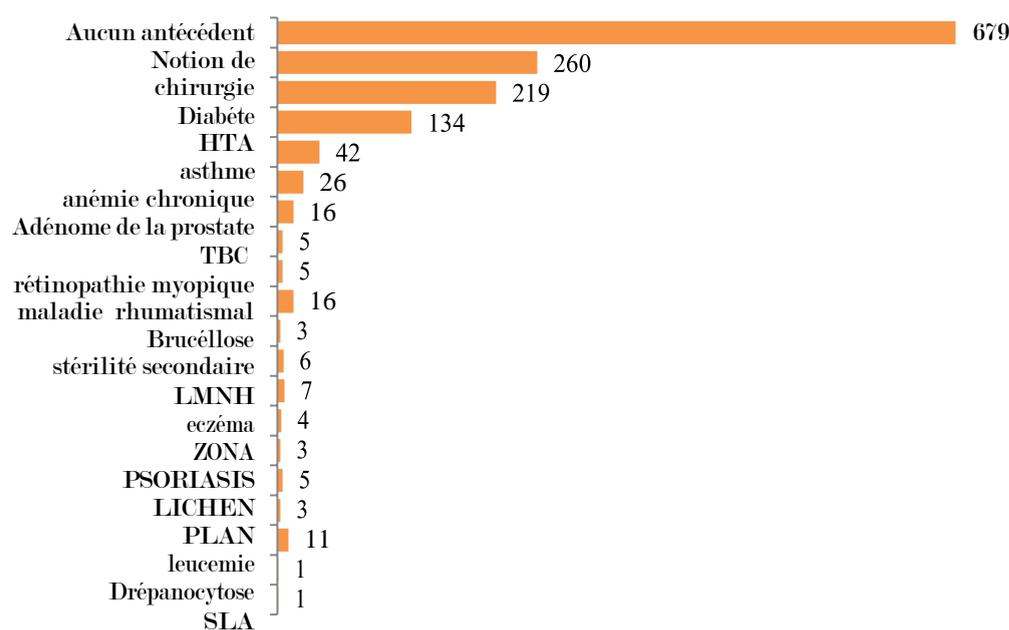


Fig. 45. Répartition des patients selon les antécédents pathologiques personnels



III.11. - Signes clinique-biologique et morphologique d'hépatopathie chroniques

Dans notre série 24% (n=336) patients présentaient au moment du diagnostic des signes cliniques en faveur d'une cirrhose, les 76% (n=1077) cas restants n'avaient pas de signes cliniques d'hépatopathie chronique.

III.12. Répartition des patients selon les principaux signes cliniques d'appel :

Dans notre étude, plusieurs symptômes cliniques dont certains sont spécifiques de l'hépatite virale B et C, ont été recherchés répertoriés (voir annexe II), ces symptômes n'ont pas une relation avec le sexe de la population d'étude (Tableau 26). Parfois plusieurs symptômes sont rapportés par le même patient.

Ces symptômes sont essentiellement exprimés par une asthénie dans 52,67% des cas. Des douleurs de l'hypochondre droit dans 9%, un ictère dans 5,74%, des troubles digestifs variés (diarrhée, vomissement, nausées, syndrome dyspeptique) dans 22,97%, des signes généraux marqués par une fièvre dans 9% des cas.

Tableau 26 : Principaux signes clinique d'appel des hépatites B et C de la population d'étude.

Signes cliniques	Asthénie	Fièvre	Dlr HCD droit	Troubles digestifs	Ictère	Total
Homme	532 (54,06%)	79 (8,03%)	95 (9,65%)	217 (22,05%)	61 (6,2%)	984
femme	550 (51,40%)	106 (9,9%)	102 (9,53%)	255 (23,83%)	57 (5,32%)	1070
TOTAL	1082 (52,67%)	185 (9%)	197 (9,6%)	472 (22,97%)	118 (5,74%)	2054

III.13. Répartition des patients selon les paramètres biologiques

L'analyse des paramètres biologiques de notre étude, représentés : essentiellement par les transaminases (ALAT, ASAT), le taux des phosphatases alcalines, les GGT, la bilirubinémie et le taux de prothrombine (TP) a permis d'objectiver des anomalies biologiques, regroupées sous forme de syndrome:

III.13.1.-le syndrome de cytolyse

Il a été objectivé par le dosage des transaminases sériques que Les taux sériques des ALAT et ASAT ($\geq 2N$) étaient élevés chez 1024 patients (72,4%).

Tableau 27 : Répartition des patients selon les transaminases

Transaminases	Nbre	Augmentées ($\geq 2N$)	Total
ALAT	1011	402	1413
ASAT	987	426	1413

III.13.2-le syndrome de cholestase

Il a été mis en évidence par le dosage de la Gamma Glutamyl Transférase (GGT) et des Phosphatases Alcaline(PAL).La GGT était élevée chez 493 patients, soit 34,9 % des cas. Les PAL étaient élevées chez 298 patients, soit 21,08 % des cas.

Tableau 28 : Répartition des patients selon le taux des P.AL et la GGT

	Augmentées	Normales	Total
Phosphatases alcalines	298	1115	1413
GGT	493	920	1413

III.13.3-le syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire

Il a été objectivé par le dosage de l'albuminémie et du taux de prothrombine, une hypoalbuminémie chez 298 patients, soit 21,08% des cas et un taux de Prothrombine (TP) bas chez 21,09% des patients (N= 287).

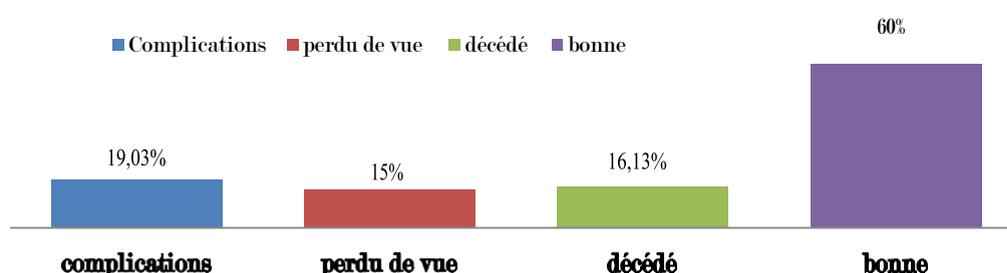
Tableau 29 : Répartition des patients selon le taux de l'albuminémie et le TP

	Normal	Diminuée	Total
Albuminémie	1115	298	1413
TP	1126	287	1413

III.14. -Aspects évolutifs des hépatopathies virales

Durant la période du suivi de six ans le taux de mortalité a été estimé à 16,13 % (N=228). Multiples causes de décès ont été enregistrés certaines méconnues ,ainsi 11 cas par septicémie (infection nosocomiale)suite à une hépatite fulminante post virale B, 65 cas par insuffisance hépato-cellulaire sévère aigue post virale C et B, 18 cas par une insuffisance rénale lors d'un traitement antiviral, 25complications cardiorespiratoires sans rapport avec l'hépatite virale en cause) sont décédés à la suite d'un CHC (N=35) et le stade ultime de leurs cirrhose .

Fig. 46 : Aspects évolutifs des patients porteurs d'hépatites virales B et C



19,03% (N=269) ont présenté des complications de leurs hépatopathie post virale B et C ; qui lors du diagnostic initial était au stade compensée sans signe clinique d'hépatopathie cirrhogène,ainsi une décompensation ascitique chez 55patients,32 cas d' hémorragies digestives ,41 cas d' ictère ;25cas d' encéphalopathie hépatique ,un cas de CHC chez une femme de race noire,traitée pour une hépatite C génotype1b avec un score de métavir F2F3. Il est à noter que 212 patients (N=15%) ont été perdu de vue, pour des raisons méconnues (injoignables) soit décédés ou abondant ou changement du centre de suivi. Le reste soit 60% (N=848) n'ont présenté aucune complication grave (voir Fig. 46).

Après avoir étudié globalement les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et biologiques de la totalité des patients inclus dans notre étude, nous aborderons successivement l'analyse des porteurs d'hépatite B, ensuite les hépatites C et enfin les hépatites B et/ou C au stade de cirrhose.

IV.- Étude des patients selon le type d'Hépatite Virale

Hépatite virale B

Sur le plan épidémiologique

I-Répartition de l'hépatite B selon le mode de découverte

I.1.-Circonstances diagnostiques de l'hépatite virale B au sein de la population d'étude (N=453)

Dans notre série (N=453), le diagnostic des hépatites virales B a été porté grâce à la sérologie virale :

- Dans 275 cas (61%) faite dans le cadre du dépistage systématique, indiquée pour un bilan de routine (recrutement professionnel, visite en médecine de travail des employés, lors de la constitution d'un dossier administratif) dans 69cas (15,23%). L'affection est révélée par une hyper transaminasémie dans 121 cas (26,71%), un bilan de suivi de certaines maladies chroniques ou avant la mise en route d'une immunosuppression dans 44 cas (9,71%), et après un bilan préopératoire dans 41 cas (9,05%).

Tableau 30 : Répartition des patients avec hépatite B selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Nbre	%
Professionnel	48	10,6
Don de sang	12	2,65
Dépistage Familial	35	7,72
Prénuptial	19	4,2
Grossesse	9	1,98
Pré-opératoire	41	9,05
Bilan de routine	69	15,23
Bilan sanguin Bilan de suivi	44	9,71
Cytolyse	121	26,71
Symptômes cliniques Ictère	33	7,23
Autres signes	22	4,85

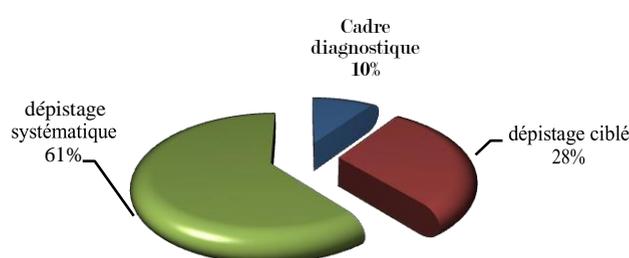
Quant aux circonstances de dépistage ciblé, elles se répartissent essentiellement comme suit : une exposition professionnelle dans 10,6% (tableau 30), suivi d'un dépistage familial dans 7,72% et lors d'un don de sang dans 2,65%. Le dépistage dans le cadre d'une visite prénuptiale, ainsi que le dépistage au cours d'une grossesse sont représentés par des fréquences respectivement de 4, 2% et 1,98%.

Tableau 31 : Répartition des patients avec hépatite B selon le dépistage professionnel

Professionnel	Nbre	%
Chirurgien	2	4,16
Médecin réanimateur	2	4,16
Infirmiers	7	14,58
Femme de ménage	10	20,8
Agent de service	5	10,41
Administrateur °	6	12,5
Médecin généraliste	4	8,32
Policier	4	8,32
Douanier	3	6,25
Militaire	2	4,16
Pompier	3	6,25
Total	48	100%

Parmi les professions à risque enregistrées dans notre série soit 10,6% de patients infectés par le VHB ; nous relevons essentiellement une fréquence de 3,32% pour le personnel de santé, 1,33% pour les administrateurs et 0,26% pour les agents de police, 2,21% pour les femmes de ménage,

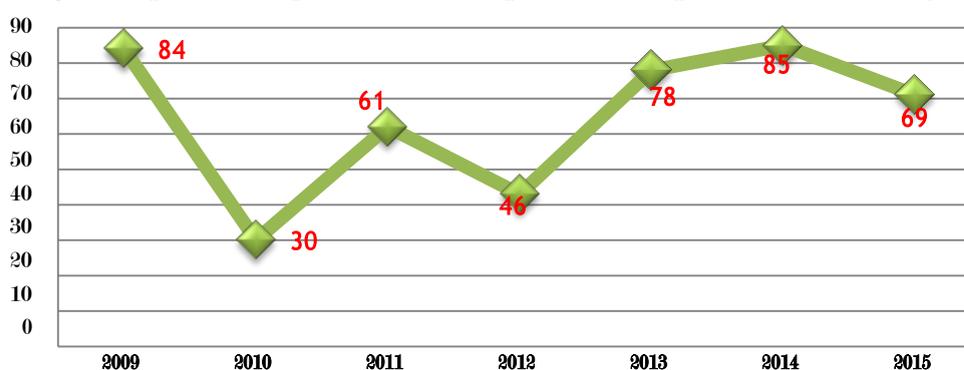
Fig. 47 : Répartition selon le mode découverte de l'infection par le VHB



II. - Répartition des patients avec une hépatite B selon l'année de diagnostic

Dans notre étude nous avons aussi travaillé sur la répartition des porteurs de l'hépatite B selon l'année de diagnostic, que nous avons jugé utile et important pour ressortir l'importance du dépistage.

Fig. 48 : Répartition des patients avec une hépatite B chronique selon l'année du diagnostic



Avec le début de notre étude, le dépistage systématique des groupes à risque est devenu plus actif et a connu une élévation notable mais variable au fil du temps (Fig. 48). En effet, de 2012 à 2015, le nombre de patients avec une hépatite B notifié n'a pas cessé d'augmenter, pour atteindre un maximum de 78 cas en 2013. À partir de 2014, un 2ème pic de 84 cas a été enregistré.

Cette tendance à la hausse avait déjà été mise en évidence par toutes les études épidémiologiques mondiale selon les données de l'OMS (2016,2017). Pour l'expliquer, les chercheurs faisaient intervenir les évolutions démographiques (augmentation de la population, modification de la structure d'âge).

Cette situation peut s'expliquer aussi par les campagnes de vaccination qui se sont élargies selon les recommandations du MSPRH, créant ainsi une découverte de nouveaux cas d'hépatite virale B qui étaient jusques là asymptomatiques. Bien que le vaccin de l'hépatite virale B soit disponible et obligatoire, le risque de contamination et de transmission de cette infection persiste dans l'ouest de l'Algérie.

III. -Répartition des patients selon le sexe

Dans notre série de 453 patients, la répartition selon le sexe a révélé une prédominance masculine avec une fréquence de 59% pour les hommes (N=267) et une fréquence de 41% pour les femmes (N=186) le sexe ratio est de 1,43 (267 Hommes / 186 Femmes).

Tableau 32 : Prévalence des patients avec une infection au VHB selon le sexe

sexe	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Féminin	186	41,1%	41,1%
Masculin	267	58,9%	100,0%
Total	453	100,0%	100,0%

IV.- Répartition de la population avec une hépatite B chronique selon l'âge

Pour l'étude de la fréquence des porteurs chroniques de l'Ag HBs en fonction de la tranche d'âge ; nous avons opté pour une tranche d'âge de 10 ans (Tableau 33).

Tableau 33 : Prévalence de l'infection au VHB en fonction des tranches d'âge de la population d'étude

Classes d'âge	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
16-25	55	12,14%	12,14%
25 - 35	134	29,58%	41,72%
35 - 45	90	19,86%	61,58%
45 - 55	81	17,88%	79,46%
55 - 65	52	11,47%	90,93%
> 65	41	9,05%	100,0%
Total	453	100,0%	100,0%

La répartition de la fréquence de l'Ag HBs dans les 2 sexes selon les tranches d'âge de notre série (Tableau 32), montre que la classe d'âge la plus touchée par le VHB (classe modale) est celle des 25-35 ans avec une fréquence relative de 29,58% (134 patients), suivie de la classe d'âge des 35-45 ans correspondant à une fréquence de 19,86% (90cas).

Le calcul des fréquences cumulées a montré que plus de la moitié des cas d'hépatite B de notre série ont un âge moins de 45ans et 80% ont un âge moins de 55 ans. En revanche la fréquence de l'infection par le VHB de nos patients diminue avec l'âge de 15-25 ans et au-dessus de 65ans et atteint respectivement des taux de 12,14% et de 9, 03%.

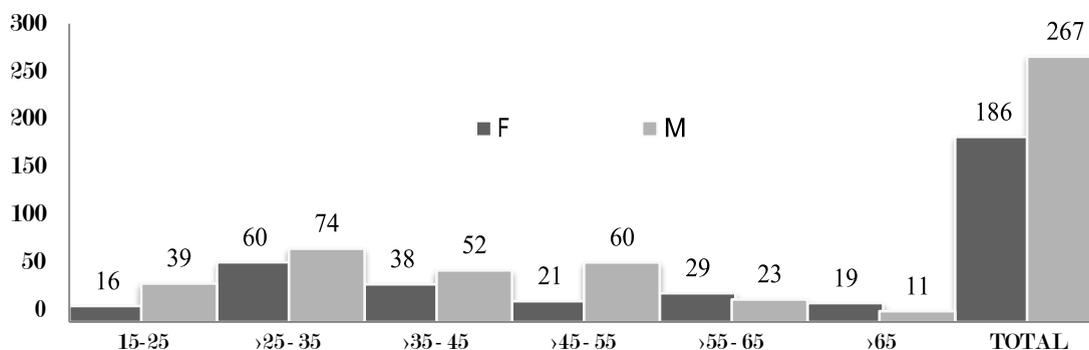
La moyenne d'âge de nos patients est de 41,2980 14,85 ans avec un écart type de 14,8542, les extrêmes d'âge de la série 16 à 79ans.25% de la population ont un âge ≤ 29 ans, et 75% ont un âge ≤ 52 ans.

V. -Répartition des porteurs de l'hépatite B en fonction de l'âge et le Sexe

Dans notre série des patients avec une hépatite B chronique (N=453), l'âge moyen chez les hommes est de 39,46±0,46ans avec un écart type de 13, 43, alors que chez les femmes la moyenne d'âge est un peu plus augmentée est de 43,93±2,93ans avec un écart type de 16,36.

Chez les femmes avec hépatite virale B 25% ont un âge≤ 30 ans, et un âge ≤58ans dans 75%, des extrêmes d'âge de 18ans à 79ans, la médiane d'âge dans ces deux tranches d'âge est de 41ans. Chez les hommes avec une hépatite virale B 25% ont un âge≤ 29ans, et un âge ≤49ans dans 75%, avec des extrêmes d'âge de 16 à76ans et une médiane d'âge dans ces deux tranches d'âge est de 37ans.

Fig. 49 : Répartition selon l'âge et le sexe des 453 hépatites chroniques B.



χ² - 19,4644 P 0,0034

L'analyse de la fréquence de l'infection par l'Ag HBS dans les deux sexes selon les tranches d'âge dans notre série (Fig. 50) montre que la classe d'âge la plus touchée (classe modale) est celle des 25-35 ans avec une fréquence relative de 29,58% (n=134), suivie de la classe d'âge de 35-45ans avec une fréquence de 19, 86% (n=90).

Il existe une différence significative concernant l'âge entre les deux sexes de nos patients en effet la classe d'âge des 45-55 où la prévalence de l'hépatite B est le double chez les hommes par rapport aux femmes.

VI. -Répartition des porteurs de l'hépatite B en fonction de l'origine

L'origine de nos patients porteurs de l'hépatite B est citadine, retrouvée dans 56% (N=253), et elle est rurale dans une proportion pas lointaine de la première avec 44% des cas (N= 200).

VII- Patients atteints de l'hépatite virale B chronique selon les Habitudes Toxiques

Tableau 34 : Répartition des patients hépatite B selon les habitudes toxiques

Habitudes toxiques	Fréquence(N)	Pourcentage
Alcool	46	10,2%
Drogues	17	3,8%
Tabac	78	7,29%

VIII- Patients avec une hépatite B en fonction des conditions socio-économiques

L'évaluation du niveau socio-économique s'est basée sur les orientations anamnestiques reportées sur le questionnaire (annexe D) de chaque patient, regroupant la profession, sa catégorie, le lieu de l'habitation et le niveau de vie.

La plupart de nos patients avec une hépatite B (N=453), ont un niveau socioéconomique moyen et ceci dans 63% (N=283), les patients issus d'un milieu défavorisé sont minoritaires et ce dans 15% des cas (68).

Alors que ceux ayant un haut niveau de vie représentent 22% (N=102). Il en ressort de notre étude, que l'infection par le VHB n'est pas influencée par le statut professionnel, ou le niveau d'éducation.

IX- Répartition des patients avec une hépatite B en fonction du lieu de naissance

Tableau 35 : Répartition des patients avec hépatite B selon le lieu de naissance

Lieu de naissance	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Bechar	10	2,2%	2,2%
Tlemcen	188	41,50%	43,70%
Naama	26	5,73%	49,43%
Oran	147	32,45%	81,88%
El-Bayadh	18	3,97%	85,85%
Sidi Bel-abbès	47	10,37%	96,26%
Ain Temouchent	5	1,10%	97,36%
Autres wilayas	12	2,64%	100,0%
Total	453	100,0%	100,0%

L'analyse de l'histogramme (Fig. 62), révèle que la majorité des patients inclus dans l'étude sont originaires de Tlemcen (N=188), d'Oran (N=147), et Sidi-Bel-Abbès (N=47), les autres patients sont nés dans d'autres villes de l'ouest et le sud-ouest. De notre étude on a ainsi notifié 5 cas de Ain-Temouchent, des cas de l'est et le sud : cinq cas de Mascara, 10 cas de Bechar, 18 cas d'Al Bayadh, 26 de Naâma, deux de Tindouf, un cas de Timimoun, un cas de Biskra, trois cas d'Adrar.

Ces patients ont été recensés et suivis au niveau des trois centres de l'étude. Cette hétérogénéité de la population de l'étude montre le brassage continue des différentes populations des 48 wilayas de notre pays entre elles entraînant ainsi une diffusion de l'hépatite B, sans pour savoir le réservoir exact de l'infection.

X. -Répartition des patients avec hépatite B selon le service d'origine

Les patients de notre étude ont été recrutés à partir des trois Services de gastro-entérologie du CHU Tlemcen, EHU d'Oran, CHU Sidi-de Bel-Abbès, qui sont des services de références dans la prise en charge des hépatites virales dans l'ouest de l'Algérie .

Ainsi selon le service d'origine, nous avons enregistré dans notre échantillon d'étude 289 patients du chu Tlemcen, 119 de l'EHU ORAN, et 45 du CHU Sidi-Bel-Abbès.

X. -Répartition des porteurs de l'hépatite B selon les modes de contamination probables

L'identification du mode de transmission exact est difficile car nos patients présentent plusieurs facteurs de risque en même temps, chez le même patient des réponses positives multiples sont mentionnées dans notre questionnaire d'étude (voir ANNEXE D). Le pourcentage pour chaque facteur de risque est calculé sur la somme des réponses positives des 453 patients; à noter que les soins dentaires représentent un facteur de risque commun presque à tous nos patients (Voir Tableau 36).

Tableau 36 : les facteurs de risque des patients avec une infection virale B

Facteurs de risque	N	%
Soins dentaires	375	82,8%
Antécédent Chirurgical	49	10,8%
Injections avec seringue en verre	104	23%
Transfusion sanguine	30	6,6%
Tatouage, cautérisation	120	26,5%
Hidjama	69	15,23%
Exposition professionnelle	35	7,7%
Usagers de drogues en IV	17	3,8%
Portage familial	26	5,7%
Transmission sexuelle	16	3,5%
piercing	186	41%
Accouchement difficile	53	11,69%

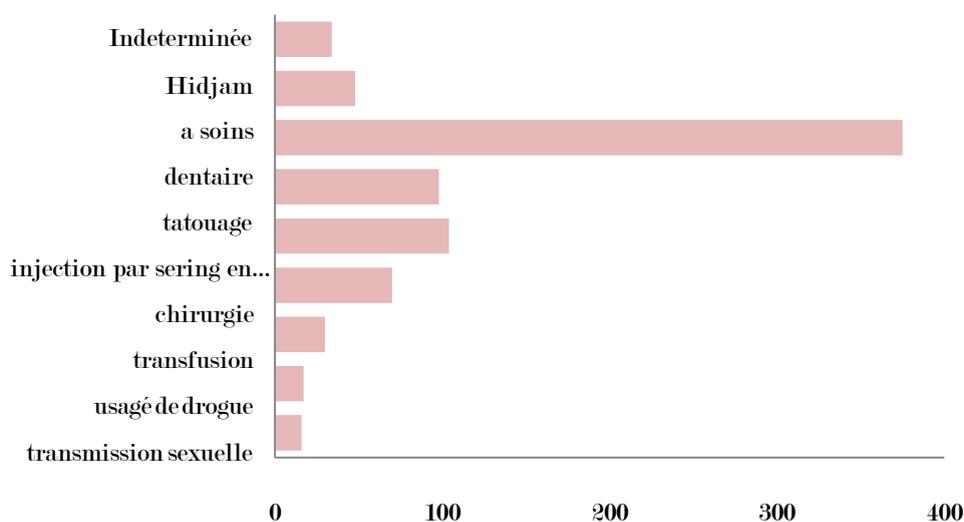
Après recueil des réponses des patients avec une hépatite B, sur les questions reportées dans l'annexe I, et en prenant chaque facteur de risque probable à part, nous avons enregistré les données suivantes :

- une notion de soins dentaires chez 375 patients (82,8%),
- Un antécédent chirurgical chez 49 patients (10,8%)
- Un tatouage et cautérisation retrouvé surtout chez des femmes dans 120 cas (26,5%).
- 30 patients (6,6%) rapportent des antécédents de transfusion sanguine.
- 104 patients (23%) des injections intramusculaires par des seringues en verre.
- Une exposition professionnelle 35 patients (7,7%) : deux pompiers , quatre agents de la sureté nationale, quatre militaires, trois médecins généraliste ,un chirurgien , un Médecin réanimateur ,deux étudiants en médecine ,trois TSS au CTS , un infirmier en hémodialyse ,une anesthésiste au bloc opératoire, deux infirmières aux urgences ,une aide soignante , quatre agents de service hospitaliers(OP),deux biologistes, quatre femme de ménage.
- Une toxicomanie intraveineuse, qui est un mode très rare de contamination dans notre pays plus précisément l'ouest du pays, est rapportée chez 17 (3,8%) patients.
- Des relations sexuelles non protégées et multiples rapportés dans 16cas (3,5%).
- Pour la contamination intrafamiliale on a enregistré 26 cas (5,7%) qui correspond à un taux non négligeable dans notre série.

Tableau 37 : Principales chirurgies chez les patients avec infection virale B

Chirurgie	Nombre	%
Chirurgie Générale		
Lithiase vésiculaire	4	0,6%
Hernie abdominale	7	1,4%
Appendicectomie	2	0,4%
Fistule anale	1	0,2%
Abcès anale	1	0,2%
Fissure perianale	1	0,2%
Thyroïdectomie	2	0,4%
Réssection d'adénopathie	1	0,2%
Chirurgie gynécologique		
Césariennes	11	2,4%
Curetage	10	2%
Kyste ovarien	3	0,6%
Fibrome utérin	4	0,8%
Néo du sein	2	0,4%
Total	49	100%

Fig. 50 : Répartition des patients avec hépatite B selon le mode de transmission



L'analyse de façon isolée de chaque facteur de risque potentiel de l'infection par le virus de l'hépatite B au sein de notre sous population (N=453), montre (Fig. 50): chez nos patients des soins dentaires dans 47% (N=213), un antécédent chirurgical dans 9% (N=41) des cas, un tattooage et piercing chez 13% (N=59), une notion de hidjama chez 6% (28), des injections avec des seringues en verre chez 13% (N=59), une transfusion sanguine chez 4% (N=18), une transmission sexuelle rapportée chez 2% (N=9), quant aux usagers de drogue IV dans notre série ils représentent 2% de cas (N=9). Les 4% restants (N=18) n'avaient aucun facteur de risque identifié.

XI- Répartition des patients avec hépatite B selon les antécédents Médico-chirurgicaux

L'étude des antécédents médico-chirurgicaux chez nos patients est d'un grand intérêt ; elle permet de rechercher des facteurs de risque qui constituent des éléments positifs pour la compréhension des modes de contamination probables incriminés dans l'infection virale B. Les antécédents des patients atteints de l'hépatite B de notre série (N=453) sont mentionnés dans le tableau 38.

Tableau 38 : Principaux antécédents médico-chirurgicaux des patients avec hépatite B

Affections	Nombre	%
Ictère	45	9,93
Diabète	50	11,03
Asthme	7	1,5
HTA	42	9,2
Dysthyroïdie	9	2
Zona	2	0,4
Dyslipidémie	6	1,3
Tuberculose ganglionnaire	6	0,4
LMNH	5	0,2
Eczéma	3	0,6
Leucémie chronique	3	0,6
Myélome multiple	3	0,6

Ainsi les principales comorbidités qu'on a enregistré avec leurs fréquences sont par ordre décroissant :

- 50 (10,5%) patients avec une hépatite B sont diabétiques.
- 45 (9,93%) patients avec un antécédent d'ictère dans l'enfance.
- 42(8,9%) patients hypertendus.
- 9 (2%) patients avec une dysthyroïdie
- 7 (1,54%) patients avec un asthme bronchique nécessitant un traitement parentéral aux urgences médicales en cas de poussée aiguë.
- 6(1,2%) patients avec une notion de tuberculose ancienne extra pulmonaire traitée et guérie.
- 6 (1,2%) cas avec une dyslipidémie

XII. -Répartition des patients avec hépatites B en fonction du motif de consultation

L'asthénie, les douleurs de l'hypochondre droit et l'ictère constituaient 75% des motifs de consultation dans notre étude (voir Tableau 39). Les autres manifestations digestives non spécifiques 17% et les signes généraux 8%. Quant aux manifestations extra hépatiques1%. Les formes asymptomatiques quant à eux ils représentent 27%.

Tableau 39 : Les motifs d'appel chez les patients avec infection au VHB

Motif de consultation	Fréquence	Pourcentage
- Asthénie	314	69,3%
- Troubles digestifs : vomissements, diarrhée	104	23%
- Douleurs de l'hypochondre droit	52	11,3%
- Fièvre	42	9,3%
- Douleurs abdominales	35	7,72%
- Ictère	33	7,23%
- Autres Signes généraux : anorexie, insomnie	14	3,1%
- Autres signes irritabilité, arthralgies, amaigrissement	4	0,8%
- Constipation	3	0,66%
- Signes Extra-digestif : céphalées, urticaire	2	0,6%

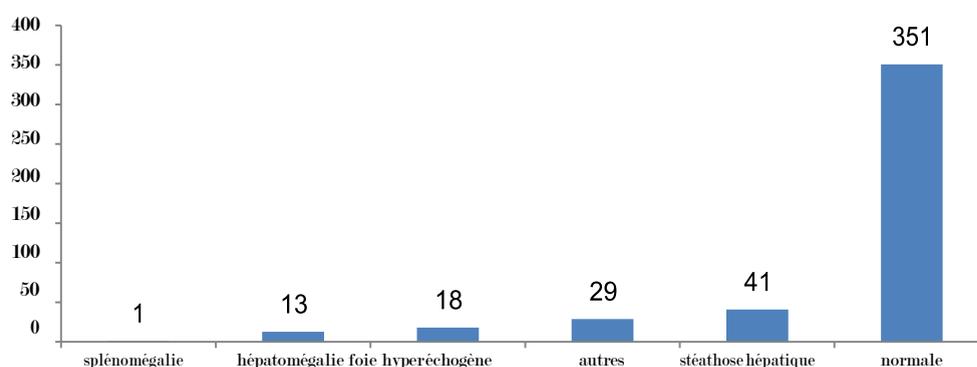
Les manifestations cliniques observées dans notre population avec une hépatite virale B chronique sont très variées et aspécifiques, se résumant principalement à une asthénie plus ou moins marquée et persistante,

La forme cholestatique avec comme maître symptôme l'ictère La forme active avec des douleurs de l'hypochondre droit, fièvre parfois des vomissements. La forme asymptomatique. Chez nos 453 patients l'hépatite chronique B, passe plutôt parfois inaperçu comme l'indique les proportions de l'étude. En effet la majorité des cas notifiés ne présentent pas une symptomatologie cliniquement apparente, et très peu de symptômes sont rapportés dans notre enquête.

XIII.- Les aspects échographiques des patients avec hépatite B

L'échographie abdominale a été réalisée sur l'ensemble des 453 patients avec une hépatite B, a objectivé des anomalies hépatiques chez 22% de nos patients. 41 cas avec une stéatose hépatique, 13 patients avec une hépatomégalie, 18 cas ont un foie hyper échogène, un seul cas avec une splénomégalie, tandis que 29 patients avaient des anomalies variées sans relation direct avec l'hépatite B tel que : lithiase rénale, kyste ovarien, fibrome utérin, calcifications hépatique (voir Fig. 51).

Fig. 51 : Les principaux signes de l'échographie abdominale des patients avec une hépatite virale B



XIV.- Répartition des patients avec une hépatite B chronique selon le statut histologique

L'évaluation de l'atteinte hépatique chez nos patients a été réalisée par des tests sanguins, des examens non invasifs et des examens invasifs représentés par une ponction biopsie du foie, qui a été pratiquée chez 37,2% (N=168) de nos patients. La biopsie hépatique n'a pas été réalisée en cas de diagnostic évident de cirrhose, en cas de refus du malade, et en présence de contre indications à ce geste.

Tableau 40 : Répartition des patients avec une hépatite B chronique selon l'Activité et la Fibrose

A - F	F0	F1	F2	F3	F4
A0	12	11	6	0	0
A1	9	24	25	0	4
A2	0	12	6	5	2
A3	0	0	4	2	1
Total	21	47	41	7	7

Pour les 62,8 % restants de nos patients avec DNA VHB > 2000IU/mL, on a réalisé pour certains, un fibrotest chez 8,4% (N=39), un fibroscanner chez 9% (41). Ainsi l'évaluation clinique, biologique et morphologique effectuée chez tous nos patients, a conclu à des lésions sévères chez 11 d'entre eux soit 7,3%. Certains de nos patients ont bénéficié de plusieurs méthodes d'évaluation.

Le stade histologique de nos malades est variable allant d'un degré élevé de fibrose jusqu'à un stade minime. En effet l'activité histologique est absente (A0) dans 6,40% des cas, minime (A1) dans 13,02%, modérée(A2) 5,02% et marquée(A3) dans 1,54% des cas.

La fibrose est absente(F0) dans 4,63% des cas, minime (F1) 10,37%, modérée (F2) 9,05% et marquée (F3-F4) dans 3,09% des cas (Tableau 40).

XV.- Les aspects biologiques

XV.1.- Répartition des patients avec une hépatite B chronique selon le taux de Bilirubine

Tableau 41 : Répartition des patients selon le taux de bilirubine

Bilirubine	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
augmenté	77	17,0%	17,0%
normal	376	82,8%	100,0%
Total	453	100,0%	100,0%

Le dosage de la bilirubine est revenue pratiquement normal chez la presque totalité des patients N=376(83%), hormis chez 77cas (17%) on a retrouvé un taux supérieur a la normale (>10mg/l).

XV.2.- Répartition des patients selon la cholestase :

Tableau 42 : Répartition des patients selon la Gamma GT

gamma GT	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
augmentée	109	24,1%	24,1%
normale	344	73,3%	100,0%
Total	453	100,0%	100,0%

Il a été mis en évidence chez nos patients porteurs de l'hépatite B une augmentation de la gamma glutamyl transférase chez 29,1% (N=109), les phosphatases alcalines étaient élevées chez 14,1%(N=64).

Tableau 43 : Répartition des patients selon Les phosphatases alcalines

PAL	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
augmenté	64	14,1%	14,1%
normal	389	81,0%	85,9%
Total	453	100,0%	100,0%

XV.3.- Répartition des patients selon la valeur du TP

Tableau 44 : Répartition des patients avec hépatite virale B selon le TP

TP	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Bas	20	4,41%	4,41%
Normale	433	95,59%	100,0%
Total	453	100,0%	100,0%

Au moment du diagnostic la presque totalité de nos patients 95,59%(N=433) n'avaient pas d'insuffisance hépatocellulaire ; on a cependant enregistré 20 cas (4,41%) avec un TP bas.

XV.4.- Répartition des patients selon la cytolyse

Tableau 45 : Répartition des patients selon le taux des transaminases

transaminases	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
augmentées	185	39,0%	39,0%
normales	268	61%	100,0%
Total	453	100,0%	100,0%

61% de nos patients (N=268) avaient au moment du diagnostic un taux normal des transaminases, alors que seulement 39% (N=185) présentaient une cytolysé supérieur à 1, 5 fois la normale.

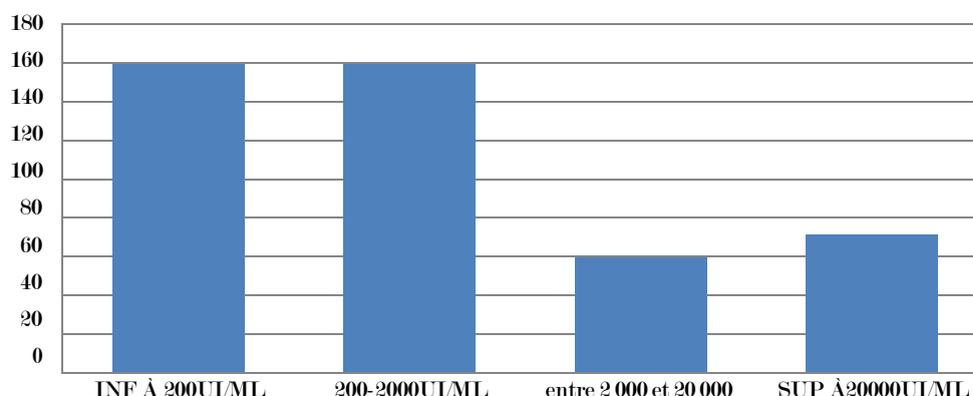
XVI.- Répartition des patients avec une hépatite B chronique selon la charge virale

Dans notre série (N=453), La mesure quantitative de l'ADN du VHB (charge virale) a été réalisée chez tous nos patients avec un AgHBs positif, ou des AC anti HBC positifs isolés, par des techniques sensibles de PCR en temps réel par différentes troupes, la valeur est exprimée en unités internationales. Ces test ont permis de quantifier l'ADN du VHB de 10 UI/ml à 1.000.000.000 UI/ml. Les techniques utilisées pour mesurer la charge virale étant différentes, en fonction des laboratoires d'origine, il existe une marge d'incertitude.

La valeur moyenne est de 7 591 528 UI/ML avec des extrêmes de 13 209 261 146 UI/ML, jusqu'à l'indéteçtabilité de l'ADN du VHB. Ainsi nos patients ont été subdivisés en sous groupes en fonction de la charge virale :

- 34,6% (N=157) ont une charge virale inférieure à 200UI/ML, très basse.
- 35,9% (N=163) d'entre eux ont un faible taux de la charge virale inférieur à 2000UI/ml,
- 15,8% (N=71) ont une très forte charge virale élevée au delà de 20 000UI/ml.
- 13,7% (N=62) ont une valeur élevée, intermédiaire comprise entre 2000 et 20 000UI/ml.

Fig. 52 : Répartition des patients avec une hépatite B chronique selon la charge virale



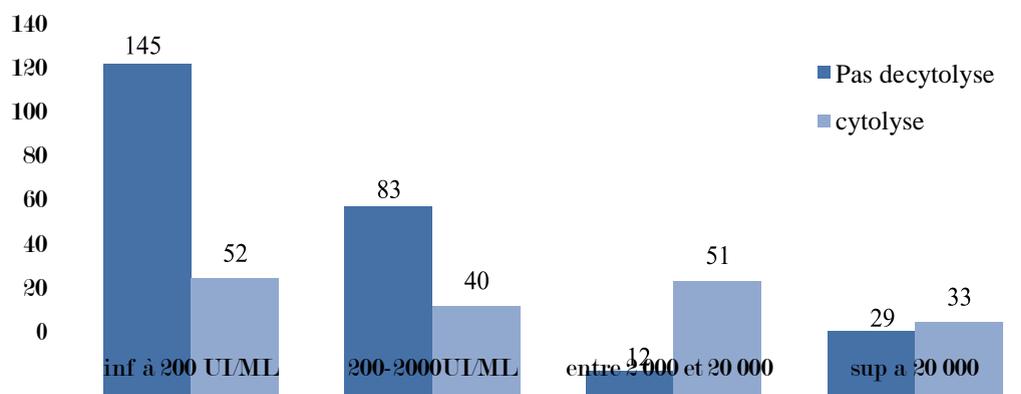
XVII.- Répartition des porteurs chroniques du VHB selon le statut Ag HBe et AC antiHBe :

La majorité des patients de notre série avec une hépatite B et qui représentent 67%(N=299) et qui sont au stade de chronicité, ont un Ag HBe négatif et des AC anti HBe positifs, tandis que 33%(N=148) ont une hépatite B à virus sauvage (AgHBe positif).

XVIII.- corrélation entre le taux des transaminases et la charge virale chez les patients avec une hépatite B chronique :

D'après le graphe (voir Fig. 53) on constate que les transaminases sont élevés plus que 1,5 fois la normale chez 51 patients (71,83%) et ceci en fonction de la charge virale qui est augmentée plus que de 20 000 UI/ml sur un total de 62 cas. En revanche dans les cas (N=197) où l'ADN du VHB est basse ou indétectable 145 patients (74%) n'ont pas de cytolysse ou ont une cytolysse minimale. Le χ^2 est de 54,13 et la différence est hautement significatif.

Fig. 53 : corrélation entre la charge virale et la cytolysse chez les patients avec hépatite B chronique 160

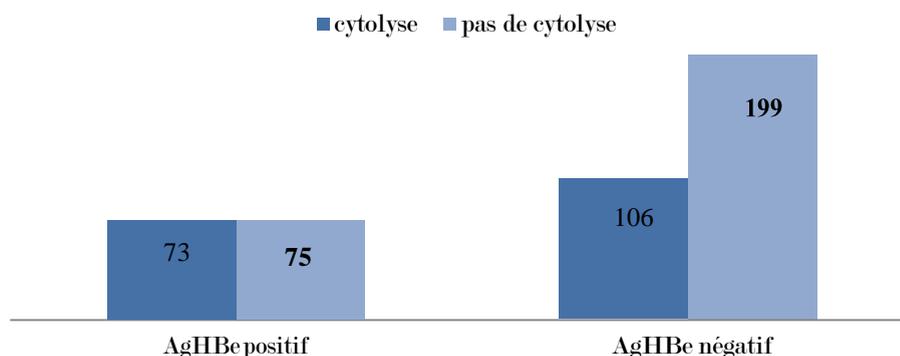


XIX.- Corrélation de la cytolysse et l'Ag HBe des patients porteurs de l'hépatite B chronique

Chez les patients avec un AgHBe positif (hépatite B à virus sauvage) la moitié des patients (N=73) ont une cytolysse, alors que pour les sujets avec un AgHBe négatif seulement 37% ont

une augmentation des transaminases hépatique. Des résultats décrits, la positivité de l'AgHBe semble favoriser la cytolysse hépatique. Le chi deux est à 47(DDL=6). S

Fig. 54 : Corrélation statut HBe et la cytolysse des patients avec une hépatite B chronique



XX.-Corrélation entre la réplication virale (Statut HBe) et la charge virale

Plus de la moitié des patients N=37 qui ont une hépatite B a virus sauvage ont une charge virale la plus élevée >200 000 UI/ml, alors que 74% (N=237) des patients qui sont au stade de séroconversion e ont une charge virale faible < à 2000 UI/ml.

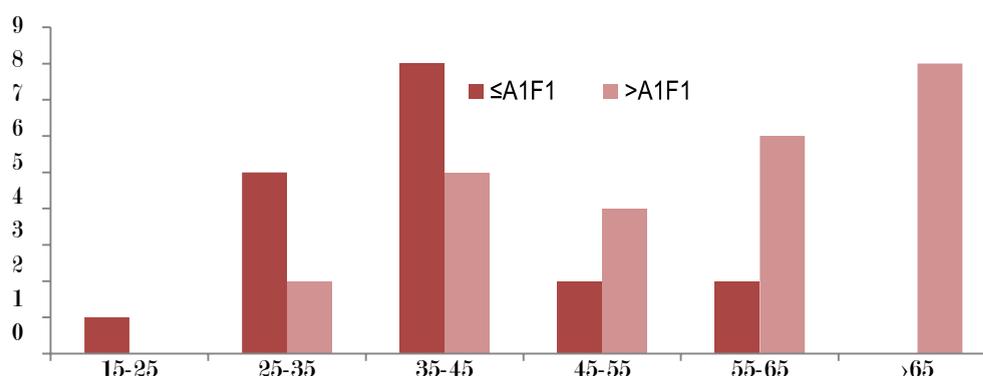
Tableau 46 : Répartition des patients selon le statut HBe et la charge virale

Statut HBe		PCR quantitative (UI/ML)				Total				
		2 000 - 20 000	inf a 2 000	inf a 20	sup a 20 000					
Ag Hbe	négatif	27	44%	237	74%	1	100%	34	48%	305
	positif	34	56%	83	26%	0	0%	37	52%	148
Total		61		320		1		71		453
AC HBe	négatif	34		83		0		34		305
	positif	27		237		1		37		148
Total		61		320		1		71		453

XXI.-Répartition des patients selon les tranches d'âge et le degré de fibrose

L'étude statistique a été effectuée en utilisant le test Chi 2. La probabilité statistique a été calculée en utilisant les tables du chi 2 et a été considérée comme seuil de significativité statistique.

Fig. 55 : Corrélation entre tranches d'âge et fibrose chez les patients avec hépatite B chronique



A partir de l'âge de 45ans on constate que plus de la moitié des patients ont des lésions modérées a sévères de fibrose, et à partir de 65 ans la quasi totalité des cas ont les lésions sévères.

XXII. - Corrélation entre le sexe et la fibrose des patients avec hépatite B chronique

Tableau 47 : Répartition des patients selon le sexe et la fibrose.

statut histologique		Hommes		Femmes		Total
		Nombre	%	Nombre	%	
(score METAVIR)	≤A1F1	39	52	26	48	65
	>A1F1	36	48	28	52	64
Total		75	100	54	100	129

La répartition des lésions hépatiques sévères (>A1F1) est légèrement prédominante chez les patients de sexe masculin avec 56,25% versus 43,75%chez le sexe féminin. La différence est légèrement significative.

XXIII.-Etude de corrélation entre le diabète et la fibrose chez les patients avec une hépatite B chronique

Tableau 48 : Répartition des patients selon le diabète et la fibrose

statut histologique		Hommes		Femmes		Total
		Nbre	%	Nbre	%	
(score METAVIR)	≤A1F1	63	54,3	65	15,4	65
	>A1F1	53	45,7	64	84,6	64
Total		75	116	100	129	100

Une littérature de plus en plus importante montre que le diabète favorise la progression de la fibrose au cours de la stéatopathie métabolique. Le diabète de type 2, l'obésité ou l'hypertension artérielle sont les facteurs qui facilitent le développement du foie gras ou de la stéatose hépatique, prédisposant au développement des lésions hépatiques sévères .ainsi

une l'analyse de notre sous population diabétique a permis de montrer les résultats suivants :

Chez les patients diabétiques (N=13) porteurs de l'infection VHB et qui ont bénéficié d'une évaluation hépatique, on a objectivé 84,6% de cas avec des lésions sévères > A1F1 alors que seulement 15,4% ont des lésions minimales. Ce taux est significatif et confirme qu'il existe une relation entre le stade de fibrose des patients et le diabète.

XXIV. Répartition des patients avec une hépatite B chronique selon l'alcoolisme et la fibrose :

Tableau 49 : Répartition des patients selon l'alcoolisme et la fibrose

statut histologique (score METAVIR)		Pas d'alcoolisme		Pas d'alcoolisme		Total
		Nbre	Nbre	Nbre	%	
	≤A1F1	59	59	6	31,58	65
	>A1F1	51	51	13	68,42	64
Total		75	110	110	19	100

La consommation excessive d'alcool est un facteur majeur de progression de la fibrose identifié dans la plupart des études cliniques. c'est le cas dans notre étude en effet, au sein de notre sous population de patients avec une hépatite B chronique, une notion de consommation de boissons alcoolisées occasionnelle ou importante a été retrouvée chez 19 patients ; qui été évalué sur le plan histologique :

- 68,42% de ces patients avec des lésions hépatiques significatives >A1F1
- tandis que la moitié avait des lésions moins importantes.

XXV.- Répartition des patients avec une hépatite B CHRONIQUE selon la cytolysse et la fibrose

Tableau 50 : Répartition des patients selon l'alcoolisme et la fibrose

Score de Metavir SGOT, SGPT		Aminotransférases				Total
		normales		≥1,5 normale		
statut histologique	≤A1F1	32	63%	33	42%	65
	>A1F1	19	37%	44	58%	63
Total		51	100%	77	100%	128

L'influence de l'activité biochimique, évaluée par le taux sérique des ALAT (Alanine Amino Transférase), ASAT (Aspartate Amino Transférase) et histologique sur l'évolution de la maladie hépatique est suggérée chez les patients mono infecté par le VHB dans la plupart des études.

Ainsi chez nos patients L'influence de l'activité biochimique et histologique peut se résumer de la façon suivante :

- une activité marquée (cytolysse) est associée à un risque de progression de la fibrose.
- 58% (N=44) des patients avec cytolysse s'accompagnent d'une fibrose hépatique significative (≥F2)
- et en dehors de toute cytolysse 63%(N=19), on n'observe pas de lésions sévères de fibrose.

XVI.- Etude de corrélation entre le statut HBe et la fibrose chez les patients avec une hépatite B chronique

Tableau 51 : Répartition des patients selon statut HBe et Fibrose

statut histologique		Ag HBe négative		Ag HBe positif		Total
		Nbre	Nbre	Nbre	%	
(score METAVIR)	≤A1F1	48	56%	17	38%	65
	>A1F1	37	44%	27	62%	64
Total			100%	44	100%	129

La distribution des lésions hépatiques sévères a été majoritaire chez les patients avec une hépatite B à virus sauvage et ceci dans 62%, versus 44% des patients avec un AgHBe négatif. Concernant les lésions minimales de fibrose sont prédominantes chez 56% des patients avec un AgHBe négatif contre 38% des hépatites B avec AgHBe positif. Le Khi-deux de Pearson 3,689^a ddl=1 a. 0 (,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 21,83

XXVII. -Répartition des patients avec hépatite B selon la charge virale et la fibrose hépatique

Dans notre sous population, représentée par les hépatites B chroniques, l'index de fibrose croissait avec la charge virale, suggérant une influence directe de la virémie quantitative sur la fibrogénèse, La répartition des lésions significatives de fibrose hépatique au sein des patients ayant un ADN du VHB>20000UI/ml a été retrouvée dans 58% contre 42%.

Tableau 52 : Répartition des patients selon la charge virale et la fibrose

Lésions hépatiques	< 2000 UI/ml		2000 – 200000 UI/ml		>20000 UI/ml	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
	≤A1F1	34	50,74%	18	58,08%	13
>A1F1	33	49,26%	13	41,92%	18	58,08%
total	67	100%	31	100%	31	100%

Le chi deux R de Pearson 0,545c (S) Corrélation de Spearman 0,633, Basé sur une approximation normale.

XXVIII.- Les Facteurs associés à des Lésions Hépatique Sévères

La prédiction de l'évolution des lésions hépatiques, permettant d'identifier les groupes de malades à risque de développer les lésions les plus graves (une cirrhose notamment), mais aussi de mettre en évidence le rôle causal aggravant de certains facteurs pouvant justifier une intervention médicale urgente (par exemple, l'arrêt du tabagisme, arrêt de la consommation d'alcool et d'autres mesures spécifiques, comme l'amaigrissement).

Nous avons répertoriés chez nos patients porteurs d'hépatites virales B chroniques ,des facteurs favorisants et prédisposant à l'évolution cirrhogène à savoir l'âge au delà de 45 ans, un terrain de diabète, une consommation d'alcool accrue et prolongée (plusieurs années),une augmentation des transaminases prédominant sur les ALAT a 1,5x la normale, une hépatite B a virus sauvage et une charge virale élevée. (Tableau 53)

Tableau 53 : les principaux facteurs prédictifs de cirrhose post virale B

FACTEURS	≤A1F1	›A1F1	CHI DEUX
Âge>45ans	18%(10)	8%(24)	0,001(s)
Alcoolisme excessif	31,58%(6)	68,42%(13)	3,153(s)
Diabète	15,4%(2)	84,6%(11)	0,08(s)
Cytolyse	42%(n-19)	58%(n-44)	4,855(s)
Statut AgHBe positif	38%(n-17)	62%(n-27)	3,689(s)
ADN du VHB>20000	41%(n-13)	59%(n-18)	0,454(s)

Le deuxième groupe de notre population d'étude est représenté par les patients porteurs de l'hépatite C, dont nous aborderons les différents aspects qui le spécifient.

V.- Étude des patients selon le type d'Hépatite Virale : Hépatite C

Nous avons enregistré durant ces années d'études 619 cas, inclus en totalité. **Sur**

le plan épidémiologique

I.- Répartition des patients avec une infection virale au VHC selon le sexe

Dans notre série de 619 patients, la répartition selon le sexe révèle une légère prédominance féminine avec une fréquence de 56% pour les femmes (N=348) et une fréquence de 44% pour les hommes (N=271) : le *sex-ratio* est de 0,78(271 Hommes /348 femmes)

Tableau 54 : Répartition des patients avec hépatite C selon le Sexe

SEXE	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Féminin	348	56%	56,0%
Masculin	271	44%	100,0%
Total	619	100,0%	100,0%

II.- Répartition des patients avec une hépatite C chronique selon l'ÂGE

Pour l'étude de la fréquence des porteurs de l'hépatite virale C en fonction de la tranche d'âge, nous avons opté pour une tranche d'âge de 10 ans.

Tableau 55 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Classe d'âge	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
15-25	15	2,42%	2,42%
›25 - 35	79	12,76%	15,18%
›35 - 45	112	18,1%	33,27%
›45 - 55	165	26,65%	59,92%
›55 - 65	134	21,64%	81,56%
›65	114	18,44%	100,0%
Total	619	100,0%	100,0%

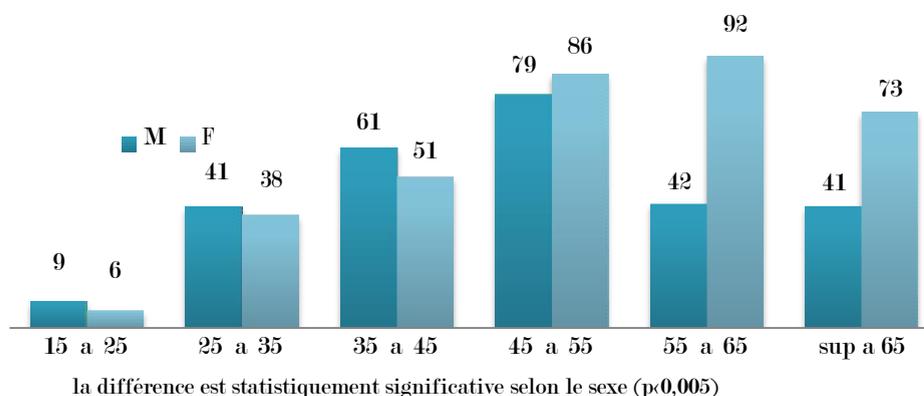
χ² = 3,99 ; p < 0,03

La fréquence de la sérologie positive au VHC à l'intérieur de chaque tranche d'âge est présentée dans le tableau 55. La médiane d'âge de nos patients est de 51,002 ans ; la moyenne d'âge est de 50,57 ans ; l'écart-type est de 14,027 avec des extrêmes de 16 et 85 ans.

Le calcul des fréquences cumulées a objectivé que, plus de la moitié des cas d'hépatite C de notre série a un âge moins de 55ans et que, 81% a un âge moins de 65 ans, puis la fréquence relative d'atteinte par l'HVC de nos patients diminuent pour atteindre une fréquence de 2,42% pour les âges au-dessous de 25 ans.

L'analyse de la fréquence de l'infection par le VHC dans notre série des deux sexes, selon les tranches d'âge montre que la classe d'âge la plus touchée (classe modale) est celle des 45-55 ans avec une fréquence relative de 26,65% (N=165), suivi de la classe d'âge de 55-65 ans avec une fréquence de 21,64%(N=134) (voir Fig. 56).

Fig 56 : Répartition des patients avec hépatite C selon l'âge et le sexe



Dans notre série des patients avec une hépatite C chronique, l'âge médian chez les hommes est de 48 ans, la moyenne d'âge est 48,3, l'écart-type est 14,16, tandis que l'âge médian équivalent à 54, la moyenne d'âge à 52,37 ans, l'écart-type 13,67 chez les femmes comme le montre l'histogramme.

Il existe une différence significative concernant les tranches d'âges (35-45 ; 55-65 ; 65ans) et le sexe entre nos patients ;

IV.-Répartition des patients avec hépatite C selon l'origine

Plus de la moitié de notre sous-population d'étude incluant les patients avec une hépatite C est d'origine citadine dans 63,3% (N=392). L'origine rurale est retrouvée dans 36,7% (N=227)

.Le mode de vie citadine et les opportunités offertes en matière de prises de risque pourraient être à l'origine d'une prévalence accrue des infections en zone urbaine. Il en ressort aussi que l'infection par le VHC n'était pas liée à la vie citadine ; toutes les catégories de milieux sont touchées.

V. -Répartition des hépatites C en fonction du lieu de naissance

Le lieu de naissance ne semble pas influencer sur la distribution des cas de l'hépatite C au sein de notre population d'étude qui est hétérogène. 87,4% des patients sont nés dans les trois wilayas de l'étude à savoir Tlemcen, Oran, Sidi-Bel-Abbès, qui représentent ainsi les principaux lieux pour les consultations spécialisées des patients avec des hépatites virales B,C dans l'ouest.

Tableau 56 : Répartition des patients selon le lieu de naissance

wilaya de Résidence	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Béchar	5	0,8%	0,8%
Tlemcen	204	32,95%	33,75%
Tiaret	13	2,1%	35,85%
Saida	5	0,8%	36,65%
Sidi –Bel-Abbes	144	23,26%	59,91%
Mostaganem	3	0,5%	60,41%
Mascara	4	0,64%	61,05%
Oran	193	30,85%	91,9%
Naama	9	1,45%	96,09%
Ain Temouchent	16	2,6%	98,7%
Autres wilaya	6	0,96%	100,0%
Total	619	100,0%	100,0%

Les autres Wilayas d'origine sont limitrophes à la Wilaya de Tlemcen et Oran et sont représentées essentiellement par Ain-Temouchent, Mostaganem, et Saida. Une faible proportion est née hors des trois wilayas de l'étude. Quelques cas ont été enregistrés dans le sud ouest (Naama, El Bayadh, Béchar).

VI. -Répartition des patients avec hépatite C selon le service d'origine

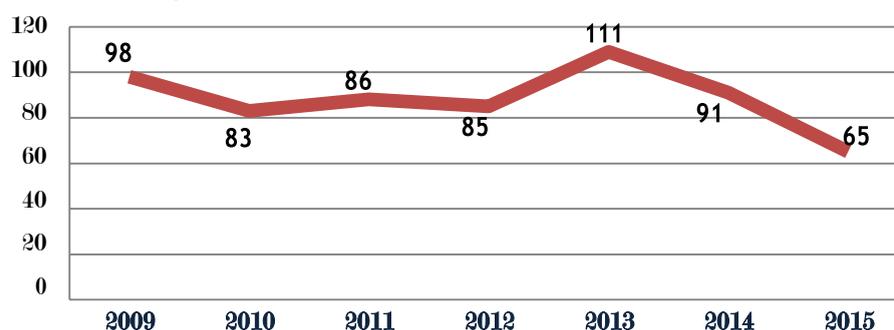
Les patients de notre étude ont été recrutés à partir des trois Services de gastro-entérologie du CHU Tlemcen, EHU d'Oran, CHU Sidi-Bel-Abbès, qui sont des services de références dans la prise en charge des hépatites virales dans l'ouest de l'Algérie ; certains de ces patients qui sont minoritaires sont originaires des autres Wilayas de l'Ouest algérien et/ou les wilayas du sud ouest (Naama, El Bayadh) mais résident dans les trois wilayas et sont orientés par plusieurs Services tels que le Service de Médecine Interne, le Service de Médecine du Travail, les Services de Chirurgie, de gynéco-obstétrique et du Centre de Transfusion sanguine. Ainsi on a enregistré 233 patients au niveau du CHU de Tlemcen, 214 patients au niveau du CHU Sidi BELLABES, et 213 patients au niveau de l'EHU d'Oran.

VII.-Répartition des patients avec hépatite C en fonction de l'année du diagnostic

Parmi les outils de travail de notre étude, l'échantillon qui est représenté par la population atteinte de l'hépatite C; La courbe qui schématise la fréquence de recrutement des patients en fonction de l'année du diagnostic, est stationnaire allant de 83 à 85 patients atteints de l'Hépatite C de l'année 2010 à 2012 (voir Fig. 57).

Par la suite, la courbe prend une allure vers l'augmentation en raison du nombre croissant de cas de cette maladie, qui s'explique par la sensibilisation de tous sur la gravité de ces maladies, et le dépistage active réalisé lors des différentes campagnes nationales dans le programme de lutte contre les hépatites virales B et C, qui s'est renforcé dernièrement avec les nouvelles dispositions ministérielles s'intégrant dans le plan d'urgence pour éradiquer l'hépatite c (annexes XVI, XIX et XX).

Fig. 57 : Répartition des patients selon l'année du diagnostic



Ainsi, dès l'année 2013 et jusqu'à la fin de notre étude, un grand nombre de patients ont été diagnostiqués. Ce grand travail, a permis justement de déceler tout au long de ces six dernières années ,l'existence de nouveaux cas d'Hépatites virales C, qui jusqu'à lors n'étaient pas diagnostiquées , et pouvant s'expliquer en partie , très probablement par la présence de cas méconnues (non encore dépistés), et d'autre part l'avènement de nouvelles thérapies pour cette infection virale offrant un large éventail d'indications. Enfin nous soulignons que l'Hépatite C est une maladie silencieuse, évolue à bat bruit, se manifeste et se déclare généralement au stade des complications comme on va le voir, dans la partie pratique de l'étude des cas de cirrhoses de ce manuel.

VIII. -Répartition des patients avec une hépatite C chronique selon les Habitudes Toxiques

Tableau 57 : Répartition des patients avec hépatite C selon les Habitudes Toxiques

Facteurs toxiques	Fréquence	Pourcentage
Alcool	98	16,3%
Tabac	95	15,34%
Drogues	4	0,6%

Un rôle aggravant de la consommation de tabac sur la progression de la fibrose a été suggéré récemment par plusieurs études ; 95cas (15,34%) de nos patients avec une infection virale C chronique sont tabagiques sous différentes formes, dont une femme et le reste des hommes (n=94).

Une faible consommation d'alcool pourrait aussi aggraver les lésions hépatiques, notamment en cas de stéatose associée dans ce cas nous reportons dans notre étude 98 cas (16,3%). (Tableau 57). Les usagers de drogues par voie veineuse et qui est une voie de transmission de l'hépatite virale C décrite dans la littérature, dans la présente on a notifié quatre cas tous de sexe masculin.

IX. -Répartition des patients selon les antécédents Médico-chirurgicaux

Les principales affections associées chez les patients atteints de l'hépatite C sont répertoriées dans le tableau (56), s'intégrant dans les antécédents pathologiques des patients .ces informations suivantes ont été recueillies sur la fiche pré établie (annexe II).

Tableau 58 : Principales Affections associées chez les patients atteints d'hépatite C

Affections	Nombre	%
Diabète	89	28
Ictère dans l'enfance	73	23
Asthme	12	4
HTA	94	29
Dysthyroïdie	10	3
Zona	2	1
Dyslipidémie	33	10
Lichen plan	1	0,1
Psoriasis	1	0,1
Eczéma	3	1
Mycose inguinale	3	1
Total	321	1,00

L'association diabète et infection virale C a été fréquemment étudiée et observée dans certaines études (étude de Mehta SH, et al. 2001 ; la Prévalence du diabète du type 2 chez les personnes avec une hépatite C aux USA (États Unis).

Le diagnostic du diabète chez 14,2% de nos patients (N=89) a été retenu selon les critères suivants : la glycémie à jeun élevée et hémoglobine glyquée **HbA1c** \geq 6,5% ou lorsque le diabète est connu.

Une dyslipidémie retrouvée chez 33(5,3%) cas et 98cas (16,3%) consommateurs d'alcool occasionnels. 94cas (15,3%). D'autre part, on a enregistré 89cas (14,2%), le nombre de sujets qui présente une hypertension artérielle.

X. - Répartition des patients avec une hépatite virale C en fonction des circonstances de découverte

Tableau 59 : Répartition des patients hépatite C selon les circonstances de découverte

DEPISTAGE	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Cadre diagnostique	213	35%	35%
Ciblé	111	18%	56%
Systématique	295	47%	100,0%
Total	619	100,0%	100,0%

Dans notre sous-population avec une hépatite C (N=619) ; les circonstances de découverte (voir Tableau 58) de l'infection au VHC se sont révélées soit dans le cadre d'un dépistage systématique (47%), lors d'un don de sang (2,74%) ou dans un cadre professionnel (7,6%), un bilan sanguin systématique de santé (7,75%) ou à partir d'une symptomatologie révélatrice (31%) comme l'asthénie qui a été rapportée dans (11,14%) des cas. Le dépistage ciblé (21,32%) au sein des familles de certains patients avec une hépatite C, et les groupes à risque (Tableau 59).

Tableau 60 : Répartition des cas selon le dépistage ciblé Professionnel

Dépistage ciblé	f	Nbre
Infirmiers	17	2,74
Femmes de ménage	12	7,6
Médecin	06	4,84
POLICIER	5	5,5
Gendarme	2	4,24
Pompier	1	2,12
Militaire	4	0,88

Quant aux circonstances de découverte, elles se répartissent comme l'indique le tableau 61

Tableau 61 : Répartition des cas selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Nbre	f
Professionnel	47	7,6
Don de sang	17	2,74
Dépistage Familial	34	5,5
Prénuptial	30	4,84
Grossesse	4	0,88
Pré-opératoire 28 4,52	1	2,12
Bilan de routine 48 7,75	4	0,88
Bilan sanguin		
Systématique bilan de suivi	52	8,40
Cytolyse	167	26,97
Symptômes cliniques		
autres signes	69	11,14
Ictère	123	19,87
Total	619	100,00

XI. - Répartition des patients avec une hépatite virale C selon les facteurs de risques

Dans notre étude et pour laquelle nous avons rapprochés les patients atteints d'hépatite C et les facteurs de risques, nous avons constatés qu'effectivement identifier un seul facteur de risque n'est pas possible, car le patient présente plusieurs facteurs de risque associés en même temps. On a retrouvé par ordre décroissant (Tableau 62):

Dans notre échantillon (N=619), la proportion de personnes infectées par le virus de l'hépatite C :

- qui ont eu recours aux soins dentaires est de 72,4% soit 448 patients.
- les injections (IM) avec du matériel à utilisation multiple chez 238 patients soit 38,45%,
- le tatouage et la cautérisation chez 193 patients soit 31,17%,
- Ceux qui ont subi une intervention chirurgicale pour diverses pathologies
- 118 patients soient 19,06%,
- Chez les femmes, un accouchement difficile dans 26%
- la Hidjama chez 75 patients soit 12,11%,
- les antécédents de transfusion sanguine est retrouvé chez 70 patients soit 11,30%,
- une profession exposante chez 47 patients soit 7,59%.

Tableau 62 : les facteurs de risque potentiels des patients avec infection virale C.

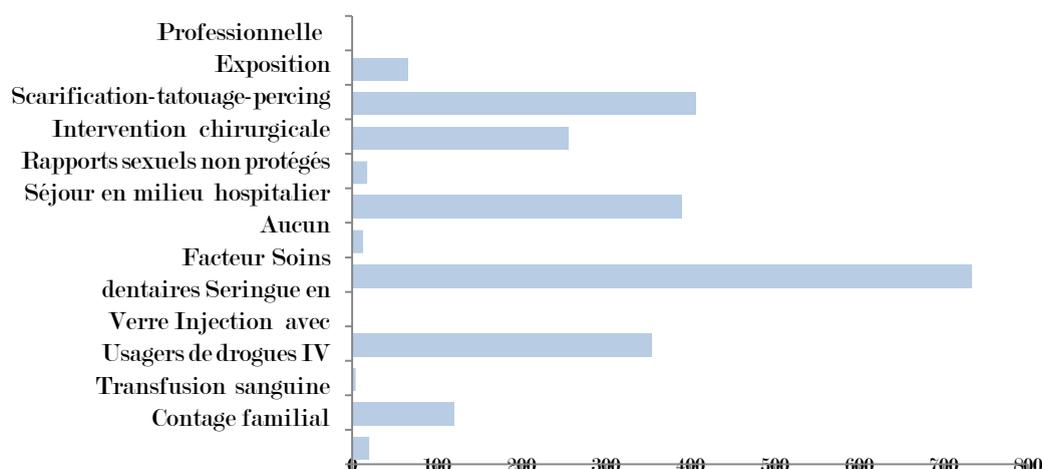
Facteurs de risque	Nombre	%
Soins dentaires	448	72,4%
Antécédent Chirurgical	118	19,06%
Injections avec seringue en verre	238	38,45%
Transfusion sanguine	70	11,30%
Tatouage ,Piercing	193	31,17%
Hidjama	75	12,11%
Exposition professionnelle	47	7,6%
Usagers de drogues en IV	4	0,6%
contage familial	26	4,2%
Rapports Sexuels avec plus d'un partenaire	18	2,9%
Accouchement difficile	228	36%

Tableau 63 : principales interventions chirurgicales chez les patients avec infection virale C

Type de chirurgie	Nombre	%
Chirurgie digestive		
Lithiase vésiculaire	46	39%
Hernie abdominale	12	10,17%
Appendicectomie	11	9,32%
Hernie discale	3	2,54%
Cancer colique	1	0,85%
Kyste hydatique du foie	1	0,85%
Thyroïdectomie	1	0,85%
Parathyroïdectomie	1	0,85%
Splénectomie	1	0,85%
Chirurgie gynécologique		
Césariennes	21	2,4%
Curetage	1	0,85%
Kyste ovarien	2	1,7%
Fibrome utérin	2	1,7%
Néo du sein	1	0,85%
Ligature des trompes	1	0,85%
Hystérectomie	5	4,23%
Cancer du col utérin	1	0,85%
Total	118	100%

Le pourcentage pour chaque facteur de risque de l'hépatite C est calculé sur la somme des réponses positives des 619 patients et reporté sur le graphique (Tableau 62, Fig. 58)

Fig. 58 : Répartition des patients avec hépatite C selon les Facteurs de risque de transmission de l'infection



XII. -Répartition des patients avec hépatite C selon les modes de transmission probables

Chez la sous population qui a fait l'objet d'étude (N=619), atteinte de l'infection virale C, le mode de contamination le plus probable (voir Tableau 64) cité dans le questionnaire institué à ce sujet, est le mode nosocomial (voir annexe D) ;

Sa prévalence est de 81%, et ce sont les soins dentaires qui sont incriminés en premier lieu (31%) suivis des pratiques traditionnelles telle que, la scarification, le piercing et le tatouage (17%), répandues dans cette région.

Aussi, nous notons que la transmission sexuelle ne semble pas être la cause, en effet, notre étude ressort que 1% sont mis en cause, il en est de même pour les usagers de drogues intraveineuse (UDIV), retrouvés chez 0,5% des patients, ce qui implique que ce faible taux constitue ainsi le mode le moins probable de contamination par le virus de l'hépatite C dans l'Ouest Algérien.

Tableau 64 : Répartition des patients avec hépatite C selon le mode de contamination nosocomial

Source nosocomiale	Nbre	%
Soins dentaires	448	72,4
Hijama et scarification	70	53,4
Accouchements difficiles	228	26,0
Tatouage	193	31,17
Interventions chirurgicales	118	19,06
Soins parentéraux	233	38,45
Profession exposée	47	7,59
Lors de transfusions	70	11,3
Endoscopie et biopsie	4	0,64

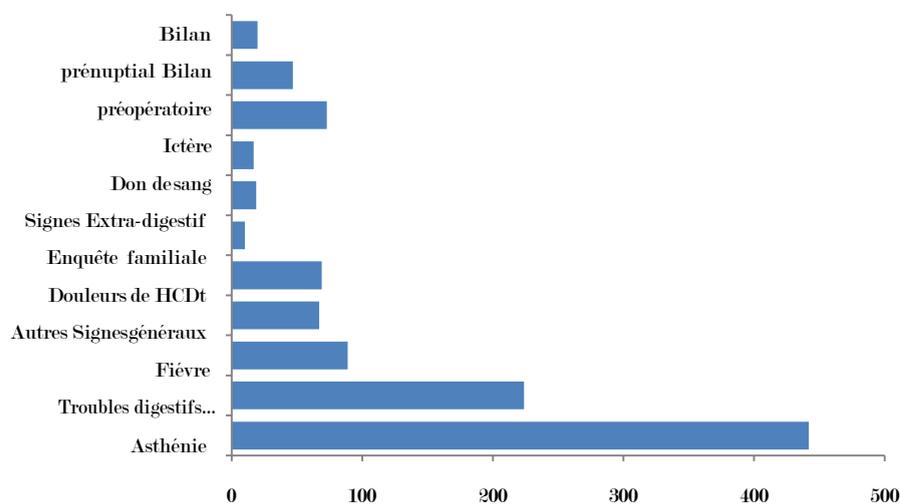
XIII. - Répartition des Patients avec hépatite C en fonction des signes cliniques associés lors de leur première consultation

Tableau 65 : Répartition des patients avec infection au VHC en fonction des motifs de consultation

Principales Motifs de consultation	Fréquence	Pourcentage
- Asthénie	442	73%
- Troubles digestifs variés : syndrome dyspeptique : Trouble du transit	224	36,18%
- Fièvre	89	14,9%
- Autres Signes généraux : Insomnie, anorexie, : Syndrome dépressif	67	23,9%
- Douleurs de l'Hypochondre Droit	69	11,1%
- Signes Extra-digestif	19	4,56%
- Ictère	73	11,1%

Les signes cliniques rapportées au cours de la première consultation de nos patients avec une hépatite virale C, étaient principalement (voir tableau 65), représentait par des signes généraux aspécifiques comme l'asthénie chez 442 patients (73%), une fièvre chez 89 patients (14,9%), des manifestations hépatiques, un ictère chez 73 (11,8%) cas, des douleurs de l'hypochondre droit chez 69 (11,1%) cas, des troubles digestifs fonctionnels variés en rapport avec une colopathie ou un syndrome dyspeptique chez 224 (36,18%) cas.

Fig. 59 : Répartition des patients avec hépatite C selon les signes d'appel



XIV.- Répartition des patients avec hépatite C selon les signes de l'examen physique et les perturbations biologiques

On a réalisé un examen clinique après l'interrogatoire chez la majorité de nos patients, en recueillant tous les signes pathologiques cliniques reportés soigneusement sur les fiches de l'enquête (voir annexe II), ce qui a permis de retrouver :

- 13 cas avec une hépatomégalie,
- 6 cas avec une splénomégalie
- 73 un ictère
- douleurs à la palpation abdominale chez 45 patients
- Signes extra digestifs cliniques (pulmonaire, cutanée, articulaire, cardiaque) chez 26 patients.

Tableau 66 : Répartition des patients avec une hépatite c selon la symptomatologie

Signes cliniques	Signes Biologiques	
	Nbre (%)	Nbre (%)
Hépatomégalie	13 (2%)	Cytolyse 373(60,1%)
Ictère	73 (11,9%)	Hpergammaglobulinémie 166(26,6%)
Signes cliniques extradigestifs	26 (9,3%)	Hyperbilirubinémie 85(13,7%)
Splénomégalie	6 (1%)	P.Alcalines augmentées 65(9,9%)
Douleurs abdominals à la palpation	45 (7,27%)	TP bas 13(2,1%)

XV. -Répartition des patients avec hépatite C selon le taux de Bilirubine

Tableau 67 : Répartition des patients avec une hépatite c selon le taux de bilirubine

bilirubine	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
augmenté	85	13,7%	13,7%
normal	534	86,3%	100,0%
Total	619	100,0%	100,0%

Le dosage du taux de la bilirubine totale réalisé chez tous nos malades s'est révélé élevé dans 85 cas soit 13,7%. La bilirubinémie totale était inférieure à 20mg/l chez 534 patients soit 86,3%

XVI.-Répartition des patients avec une hépatite C selon la cholestase

Tableau 68 : Répartition des patients avec hépatite C selon la gamma GT

bilirubine	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
augmenté	166	26,2%	26,2%
normale	453	73,2%	100,0%
Total	619	100,0%	100,0%

Tableau 69 : Répartition des patients avec hépatite C selon la gamma GT

Gamma GT	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
augmenté	166	26,2%	26,2%
normale	453	73,2%	100,0%
Total	619	100,0%	100,0%

Tableau 70 : Répartition des patients avec une hépatite C selon les PAL

PAL	Fréquence	Pourcentage	PourcentageCum
augmenté	65	9,9%	9,9%
normale	554	89,5%	100,0%
Total	619	100,0%	100,0%

Une augmentation des phosphatases alcalines a été observée chez 9,9%(n=65) dans notre série des porteurs de l'hépatite C, rejoignant une élévation de la gamma glutamyl trans peptidase chez 26,2% (n=166).

XVII. -Répartition des patients avec une hépatite C selon le TP

Tableau 71 : Répartition des patients avec une hépatite C selon le TP

TP	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Bas	13	2,1%	2,1%
Normale	606	97,6%	100,0%
Total	619	100,0%	100,0%

Le taux de prothrombine (TP) est un bon marqueur de fibrose hépatique plus que d'insuffisance hépatique au cours des hépatopathies chroniques. Le dosage du TP a été réalisé chez tous nos patients. La quasi totalité avec 97,6% des cas (N=606) n'ont pas une insuffisance cellulaire, alors que seulement 2,1%(N=13) présentent un TP bas.

XVIII.-Répartition des patients avec une hépatite C selon la cytolyse

Tableau 72 : Répartition des patients avec hépatite C selon les transaminases

transaminases	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
augmentées	373	60,1%	60,1%
normales	246	39,7%	100,0%
Total	619	100,0%	100,0%

Il existe différentes formes d'hépatites chroniques C. Environ 25 % des malades ont des transaminases normales en permanence malgré la présence d'une virémie détectable. Une élévation faible < 10 fois la limite supérieure de la normale ont retrouvé chez 60, 1% de nos patients (N=373), tandis qu'un taux normal des transaminases a été observé chez 39,1%(N=246).

XIX. Répartition des patients avec une Hépatite C selon le statut histologique

Tableau 73 : Répartition des patients avec une hépatite virale chronique C selon l'Activité et la Fibrose de l'atteinte hépatique

A \ F0	F0	F1	F2	F3	F4
A0	105	106	16	0	0
A1	21	44	38	7	4
A2	1	31	36	33	6
A3	0	0	4	15	16

Dans notre sous groupe atteint d'hépatite C, L'évaluation de la fibrose a été réalisée, selon les recommandations internationales de l'AFEF et la HAS par :

- des tests invasifs la PBH faite chez 37%(N=229) patients
- des contre-indications a la réalisation de la PBH (N=86), un refus(N=91)a celle ci
- de tests sanguins (fibrotest) chez 108 cas.
- un examen d'élastométrie (fibroscanner) pour 105patients.

Le statut histologique des patients avec une infection au VHC (Tableau 73) a révélé une activité histologique absente (A0) dans 17,67% minime dans 25,7% des cas. Elle est modérée à sévère dans 19,06% et 6,78% des cas (Tableau 74). La fibrose est absente à minime dans 10,5% et 37% des cas respectivement.

Elle est modérée à sévère dans 23,5% et 29% des cas. 71 a retrouvé 26 cas avec une fibrose sévère F4 ,55cas avec un F3, des lésions minimales de fibrose dans 96 cas avec 15cas A0F0, 44 cas A1F1,38 cas A1F2,33 cas A2F3,16 cas A3F4,36 cas de A2F2,16 cas A0F2 Non fait dans 246 cas.

Tableau 74: Répartition des patients selon le score d'Activité de METAVIR

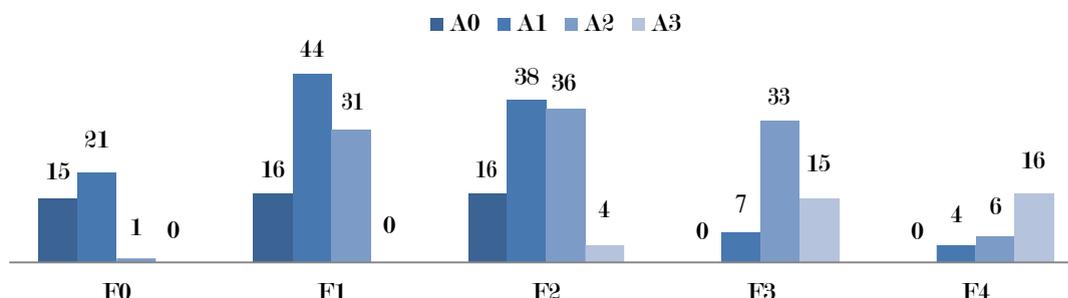
Score d'Activité	N	%
A0	109	17,67
A1	159	25,7
A2	118	19,06
A3	42	6,78
Non fait	119	19,2
Total	619	100%

Tableau 75: Répartition des patients avec hépatite C chronique selon le score de MÉTAVIR

Score de Fibrose	N	%
F0	98	27%
F1	99	27,27%
F2	80	22,03%
F3	61	16,08%
F4	29	7,98
Total 363	100%	

Les stades F0 (27%) et F1 (27,27%), qui représentent des stades de fibrose minime, représentent plus de la moitié population (54 ; 27%).

Fig. 60 : Répartition des patients selon le score d'activité et de fibrose de METAVIR



Les lésions histologiques de nos patients selon le score de METAVIR évaluant l'activité nécrotico-inflammatoire du foie selon les 4 grades (A0 à A3) et le degré de Fibrose en 5 stades (F0 à F4).

XX. - Répartition des patients avec une hépatite C selon le génotype viral

L'étude des génotypes du virus de l'hépatite C, dans notre série N=619 est très importante, utilisée en tant que traceur épidémiologique, et peut nous renseigner sur les modes de transmission du virus C dans l'ouest Algérien.

Le génotypage viral de notre population d'étude, montre la prédominance du génotype 1 tout sous types confondue dans 51%(N=274) ; il est de type (voir Fig 61):

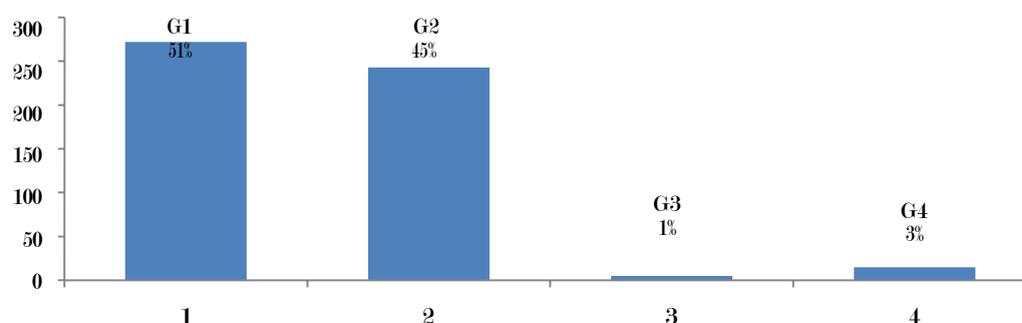
- pour le G1 ((génotype 1), 1b dans 28, 3%(N=175) cas , de type 1a dans 3,1%(N=), type 1 indéterminé dans (12, 3%(N=76)cas , type mixte 1a1b dans 0,3 (N=2)cas (voir tableau 76)
- pour le G2: 2a2c dans 12%(N= 80) cas , 2a2b dans 0,3%(N= 10), type 2a dans 2,4%(N= 15c)cas, type 2 indéterminée dans 16%(N=99)cas,
- pour le G3, dans 0,8%(N=5) cas.
- pour le G4, dans 0,5%(N= 3) cas.

Tableau 76 : Répartition des génotypes chez les Patients avec hépatite C chronique.

1		2				3			4			Total			
1a	1a/1b	1b	2a	2a2c	2a/2b	2b	2c	3a	4a/4c /4d	4a	aucun				
76	19	2	175	99	15	80	10	36	3	2	3	3	13	84	619
12,3	3,1	0,3	28,3	16	2,4	12	0,3	5,8	0,5	0,3	0,5	0,5	1,96	13,6	100%

On constate de notre effectif (N=619), que les génotypes 3 et 4 sont minoritaires et que les génotypes 5 et 6 sont inexistants. En effet le génotype 5 apparaît presque exclusivement en Afrique du Sud, et le génotype 6 sévit essentiellement en Asie. Ces génotypes sont souvent retrouvés chez des patients âgés ayant été contaminés par transfusion ou par transmission nosocomiale.

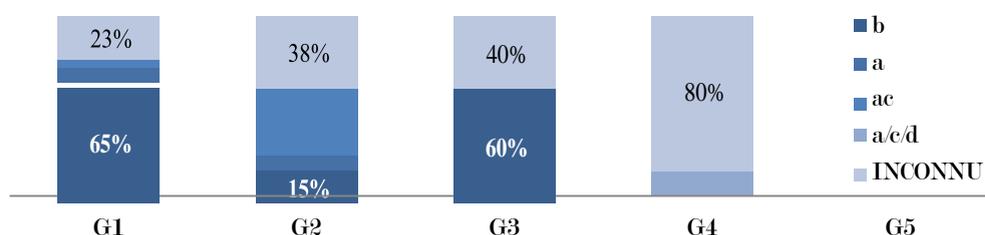
Fig 61 : Répartition des patients selon le Génotype



XXI. Répartition des patients avec hépatite C chronique selon les sous-types du Génotype du VHC

L'étude de la répartition des génotypes selon les sous –types(voir Fig. 62), met en évidence la prédominance du sous-type b pour le G1(65%) du sous type ac pour le G2(36%) ,du sous- type b pour le G3(60%)et du sous type acd (20,0%) pour le G4.

Fig. 62 : Répartition des patients selon les sous types des génotypes du VHC

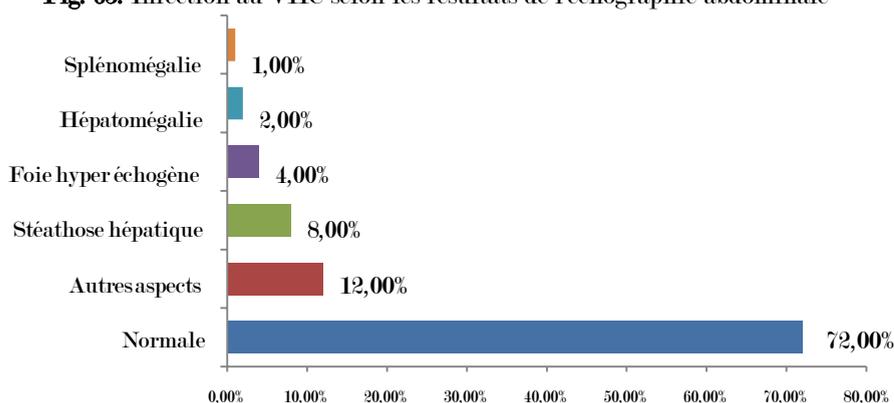


La présence dans notre groupe de patients avec une hépatite virale C, d'un type dominant(G1) et de nombreux sous-types suggèrent une infection endémique ancienne. Cette observation a été rapportée dans plusieurs études mondiales ^[585].

XXII. - infection au VHC selon les résultats de l'échographie abdominale

L'échographie abdominale a été réalisée chez tous nos patients à la recherche de signes morphologique d'hépatopathie chronique ou d'un CHC, cet examen a été sans anomalies notables dans 446cas (N=72%) ,elle a montré une stéatose hépatique dans 50 cas(8%),un foie hyper échogène dans 25 cas(4%),une hépatomégalie chez 13cas(2%),une splénomégalie chez 6cas(1%),les 79 cas(13%) restants présentaient des anomalies non spécifiques de l'infection au VHC tel que : des lithiases rénale, adénome de la prostate ,kystes ovariens, fibrome utérin, lithiase vésiculaire (Fig. 64)

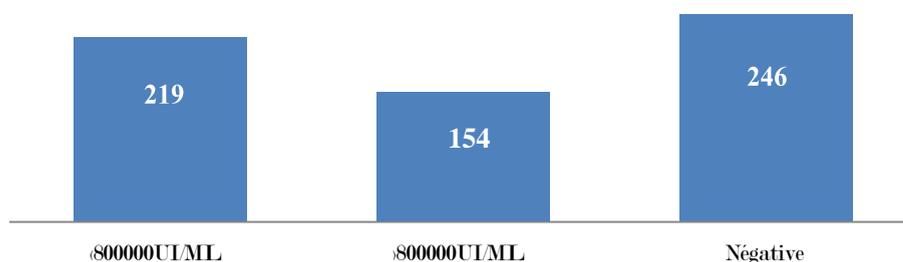
Fig. 63. Infection au VHC selon les résultats de l'échographie abdominale



XXIII. Répartition des patients avec une hépatite virale C selon la charge virale

La mesure quantitative de l'ARN viral a été réalisée à l'aide des techniques de PCR en temps réel RT-PCR cobas roche avec un domaine de quantification de 15- 100.000.000UI/ML, chez l'ensemble des porteurs des anticorps VHC positifs, par la quantification de la charge virale, ainsi 246 des patients ont un taux d'ARN<20UI/ML indétectable (PCR négative) et 373 une PCR positive.

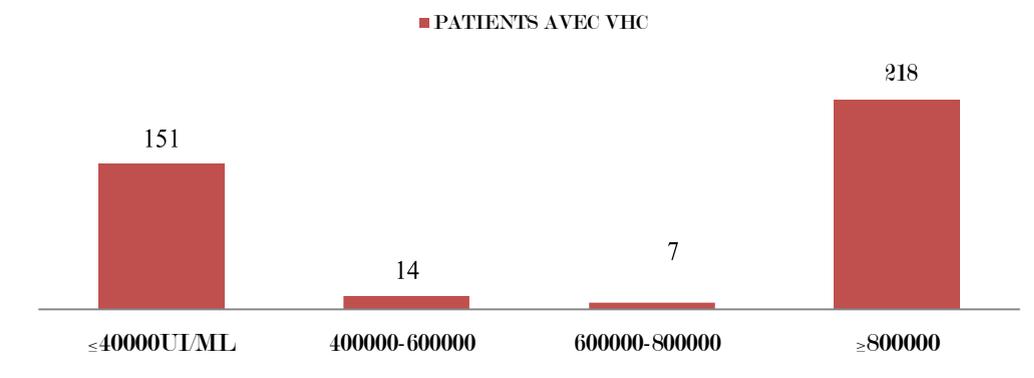
Fig. 64 : Répartition des patients avec hépatite C selon la charge virale



La mesure quantitative de l'ARN viral, a été réalisée à l'aide des techniques de PCR en temps réel RT-PCR cobas roche avec un domaine de quantification de 15- 100.000.000UI/ML, chez l'ensemble des porteurs des anticorps VHC positifs, par la quantification de la charge virale, ainsi 246 des patients ont un taux d'ARN $\leq 20\text{ UI/ML}$ indétectable (PCR négative) et 373 une PCR positive.

La valeur moyenne a été de 7 772 569 UI/ml (6,4LOG) avec des extrêmes de 470 UI/ml (3LOG) à 12487615UI/ml (8LOG). Chez 58% (N=219) des cas. La charge virale était faible avec une valeur $< 800\ 000\text{ UI/ml}$, et dans 42% (N=154) une forte charge virale $> 800\ 000$.

Fig. 65 : Répartition des patients selon la charge virale du VHC



XXIV. -les facteurs associés à des lésions hépatiques sévères chez les patients avec hépatite C

La fibrose hépatique est actuellement considérée comme le principal marqueur intermédiaire du développement de lésions sévères (Marcellin et coll., 2002). De ce fait, les facteurs associés au développement des lésions hépatiques sont habituellement dénommés «facteurs associés à la progression de la fibrose». La fibrose hépatique est un facteur pronostic majeur de l'évolution au cours des hépatites chroniques virales C (AFEF 2017).

Nous avons recherché dans notre étude les facteurs favorisant l'accélération de la vitesse de fibrose chez nos patients avec une hépatite C chronique, par les études de corrélation entre deux paramètres quantitatifs décrites dans la littérature. L'évolution de la fibrose et sa vitesse de progression sont très variables selon les individus. La fibrose n'est pas linéaire dans le temps et serait plutôt un phénomène exponentiel avec une accélération dépendante de l'âge (MATHURIN, 2011).

L'analyse des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, virologiques, histologiques et génotypiques de la population étudiée, nous a permis d'identifier des facteurs prédictifs d'accélération de la fibrose.

L'étude statistique a été effectuée en utilisant le test khi 2 (χ^2). L'utilisation des tables du χ^2 a été adoptée pour considérer le seuil de significativité statistique en fonction du DDL.

XXIV.1.-Répartition des patients avec une infection VHC selon l'âge et la fibrose hépatique

Tableau 77 : Relation entre l'âge des patients avec hépatite C et le degré de fibrose hépatique

Lésions hépatique	<50ans		≥50ans	
	Nombre	%	Nombre	%
<A2F2	0	0%	6	8%
≥A2F2	17	100%	69	92%
total	17	100%	75	100%

L'atteinte hépatique significative avec un degré de fibrose au-delà de F2 est constatée chez la majorité des patients âgés plus de 50ans dans 92% des cas (n=69), alors que les sujets jeunes moins de 50 ans qui ont des lésions sévères sont seulement 17 cas. le $\chi^2=37,39$, DDL=3 chiffre significatif. L'étude de la corrélation entre l'âge des patients et le degré de la fibrose, au moment du diagnostic montre que si la fibrose minimale à modérée (F1 / F2) est retrouvée à toutes les tranches d'âge, la fibrose marquée >F2 augmente proportionnellement avec l'âge des patients pour atteindre un pic au-delà de 50 ans.

XXIV.2.-Étude de Corrélation entre le sexe des patients avec hépatite C et la fibrose hépatique

Tableau 78 : Répartition selon le sexe des patients avec hépatite C et les lésions de fibrose

	sexe		Total	
	F	M		
statut histologique (score METAVIR)	≤A1F1	88	39	127
	>A1F1	145	123	268
Total	233	162	395	

Dans notre série, des patients avec une hépatite C, il existe une légère prédominance féminine non significative dans la distribution de la sévérité des lésions hépatiques entre les hommes et les femmes. En effet, en cas de sévérité des lésions (>F2) on enregistre 111 cas (56,06%) chez les femmes versus 87 (43,94%) chez les hommes. Mêmes constatations pour les lésions hépatiques minimales 81 (67,5%) chez le sexe féminin contre 38 (32,5%) dans le sexe masculin.

XXIV.3.- Étude de Corrélation entre le diabète et les lésions hépatique de fibrose chez les patients avec infection au VHC

Tableau 79 : Corrélation entre diabète et lésions histologique chez les patients avec infection au VHC

		Diabète	Non Diabète	Total
statut histologique (score METAVIR)	<A2F2	110	15	125
	≥A2F2	206	59	265
Total		316	79	395

Il existe une plus forte prévalence du diabète lors de l'hépatite C que lors de l'hépatite B, même en l'absence de cirrhose. Parmi les 74 patients avec hépatite C de notre série et qui sont diabétiques 80%(N= 59) présentent des lésions hépatiques sévères de fibrose, et des lésions minimales de fibrose seulement chez les autres 15 patients (20%). $\chi^2 = 5,820$ et est hautement significatif.

XXIV.4.- Répartition des patients avec une hépatite C selon l'alcoolisme et la fibrose hépatique

Tableau 80 : Répartition des patients avec infection au VHC selon l'alcoolisme et la fibrose hépatique

		alcoolisme	Non	Total
statut histologique (score METAVIR)	<A2F2	110	17	127
	≥A2F2	206	62	268
Total		316	79	395

L'étude de corrélation entre la consommation prolongée d'alcool chez nos patients (N=79) et le stade de fibrose, a révélé que, la majorité soit 78,5% des cas qui avaient des habitudes addictives, ont des lésions hépatiques modérées à sévères selon le score de Métavir (> F2), et seulement 21,5% ont des lésions de fibrose minimales (<F2); versus 65% de cas avec des lésions >A1F1 chez les patients non consommateur d'alcool.

XXIV.5.- Étude de corrélation entre la cytolysse et le stade de la fibrose hépatique chez les patients avec hépatite C

Tableau 81 : Répartition des patients avec hépatite C selon la cytolysse et la fibrose hépatique

		Transaminases >1,5 Nle	Transaminase Nle	Total
statut histologique (score METAVIR)	<A2F2	56	41	127
	≥A2F2	216	52	268
Total		302	93	395

Parmi nos patients qui ont une cytolysse, des lésions de fibrose modérée à sévères étaient associées dans 71,52%, alors qu'une élévation des transaminases avec des lésions minimales de fibrose a été constatée seulement chez 29,48% des cas. En absence de toute cytolysse 56% des patients ont des lésions significatives de fibrose. La différence est très significative.

XXIV.6. -Étude de corrélation entre la charge virale et le statut histologique chez les patients avec hépatite virale chronique C

Tableau 82 : Répartition des patients avec hépatite C selon la charge virale et la fibrose

Lésions hépatique	<400000UI/ML		Entre 400000 et 600000UI/ML		>600000UI/ML	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<A2F2	5	35,72%	33	37,94%	81	37,70%
≥A2F2	9	64,28%	54	62,06%	134	62,32%
total	14	100%	87	100%	215	100%

Chez nos patients avec une hépatite C chronique ,il nexiste pas de relation entre la distribution des lésions histologiques et la valeur quantitative de la charge virale comme le montre la Fig. 122 ;ainsi 62, 32% des cas avec des lésions hépatiques significatives (>A1F1) ont une charge virale supérieure à 800000UI/ml, 62,06% des patients avec des lésions sévères sont aussi retrouvées chez les sujets avec une charge virale intermédiaire entre 400000 et 600 000 UI/ml, et 64,28% des lésions hépatiques>A2F2 ont une charge virale très faible. Le chi 2 est égal à 9, 5, le DDL=6 ; ce taux est non significatif.

XXIV.7.-Répartition des patients avec une hépatite virale chronique C selon le génotype et le degré de fibrose

Tableau 83 : Répartition des patients avec une hépatite chronique virale C selon la fibrose et les génotypes du VHC.

Génotype	F ₀		F ₁		F ₂		F ₃		F ₄		Non fait		Total
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
G ₁	11	4,2	15	43,8	15	23,5	11	20	12	8,5	-	-	65
G ₂	12	20	12	20	14	23,3	1	1,7	9	15	12	20	60
G ₃	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
G ₄	1	50	1	50	-	-	-	-	-	-	-	-	2
G ₅	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	1
Non identifié	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	1
Total	27	20,6	28	21,4	30	22,9	12	9,2	23	16,8	12	9,2	131

L'étude de corrélation, chez les patients de notre population d'étude avec une hépatite C ; a montré que le stade de la fibrose est associé au génotype du VHC. Pour ce qui est des groupes G1 et G2 ; il y a le plus de G1que de G2 au stade F3. En effet la fibrose avancée F3 dans le G1est 4 fois plus élevée que, dans le G2avec des taux respectifs de 20% versus 5,4%.

Le $\chi^2 = 7,93$; $p < 0.005$ il est significatif.

Une proportion très faible du G1 et qui correspond à 4,2% est au stade de F0, alors que dans le G2 25,8% soient six fois plus que le G1 n'a pas de lésions hépatiques de fibrose. Nous pouvons ainsi conclure à une prédisposition du G1 du VHC aux lésions de fibrose hépatique. Aussi 43,8% des patients avec G1 ont des lésions de fibrose au stade F1 par rapport à ceux du G2 qui représentent 32,4%.

Pour le VHC du type G3, on a enregistré plus de F2 (60%). voir tableau. Comme c'est décrit dans la littérature, le VHC de génotype 3 entraînerait une stéatose beaucoup plus marquée que, les autres génotypes viraux (Hofer et coll., 2002), et associé à un risque accru de lésions hépatiques (fibrose).

XXIV.8.-Étude de corrélation entre le type de virus C et la sévérité histologique chez les patients avec hépatite C

L'étude de l'influence du sous-type du génotype du virus de l'hépatite C, de nos patients, sur l'accélération de la vitesse de fibrose, a montré que, le stade de la fibrose est associé au génotype ; pour ce qui est des groupes G1, G2 et G3.

Nos résultats ont révélé que, 80 patients avec le génotype 1(G1) sont au stade de fibrose F3 – F4 (37,2%). 39 patients sur 113 avec le génotype 1b sont au stade de fibrose marquée (34,5%).

Tableau 84 : Répartition des patients selon les génotypes / sous types du VHC et fibrose hépatique

	G1				G2				G3	G4	Total
	1	1a	1b	1a/1b	2	2a	2a/2b	2a/2c	3	4	
F0	12	3	16		1	1	0	1	0	0	34
F1	24	2	58		4	0	0	6	1	2	97
F2	24	9	2		7	1	0	5	1	5	54
F3	31	3	22		3	37	0	0	0	2	97
F4	7	2	15	2	2	9	4	0	3	2	59

XV. -Facteurs prédictifs de cirrhose chez les patients avec une hépatite C

Les facteurs associés à la progression de la fibrose retrouvés dans la plupart des études sont : l'âge au moment de l'infection, le sexe, une consommation excessive d'alcool, le tabac, la stéatose, l'obésité et le diabète et le type du virus.

Il en ressort de notre étude, les facteurs suivants favorisant l'évolution cirrhogène chez les patients avec une hépatite C chronique, reportés sur le tableau 85, récapitulatif des corrélations faites aux chapitres antérieurs de notre analyse.

Tableau 85 : Principaux facteurs prédictifs de cirrhose chez les patients avec hépatite C

Facteurs de risque	≤AIFI%	>AIFI%	CHI deux
Age>50	8%	92%	37,39 S
Sexe Féminin	43%	57%	8,215 S
Diabète	20%	80%	5,820 S
Cytolyse	29,5%	71,5%	7,942 S
Génotype 1	33%	67%	9,5 S
Génotype3	20%	80%	6,45S
Alcool	21,5%	78,5%	5,118 S

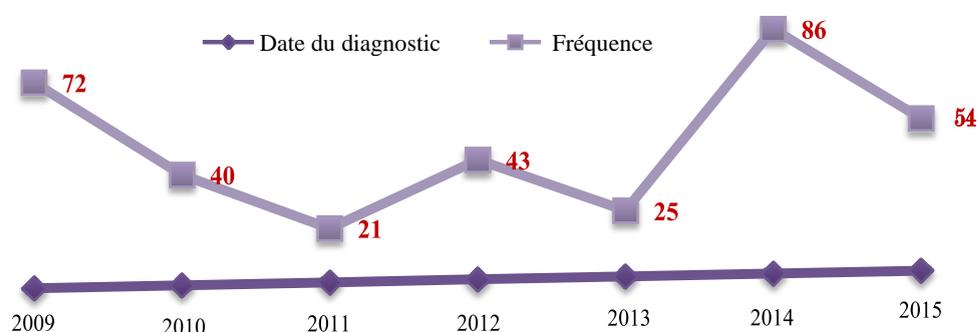
VI.-Etude des patients avec hépatites virales chroniques b&c au stade de cirrhose.

Dans notre population d'étude, on doit cependant souligner que les lésions hépatiques au cours de l'évolution des hépatites chroniques B et C ne se limitaient pas seulement au développement de la fibrose, mais associaient également des perturbations architecturales, hémodynamiques et génétiques, notamment en cas de cirrhose ; c'est pour cette raison que, nous avons aussi étudié, les caractéristiques de cette sous-population, représentée par les cirrhoses post virales B et C , et qui représentent presque le tiers de notre échantillon de 1413 patients.

I – SUR LE PLAN ÉPIDÉMIOLOGIQUE

I.1.-Répartition des patients avec une cirrhose post virale B&C en fonction de l'année du diagnostic

Fig. 66 : Répartition des cirrhoses selon l'année du diagnostic



Le nombre des hépatopathies chroniques virales B et C au stade de cirrhose, a connu des fluctuations, avec une baisse de la fréquence de 2009 à 2013, qui va de 72 à 25 cas ; pour connaître, ensuite une hausse, avec des pics de fréquence en 2014, avec 85 nouveaux cas et 54 cas en 2015.

Cette fluctuation, dans le nombre de cas est très probablement liée, à l'évolution des hépatites virales anciennes et méconnues s'intégrant dans l'histoire naturelle des hépatites virales B et C, ou alors non traitées, qui datent d'une quinzaine d'années voir plus (indisponibilité des thérapeutiques actuelles). Quant à la hausse du nombre de cas, il peut s'expliquer par l'évolution cirrhogène de quelques cas d'hépatites chroniques actives enregistrées dans notre étude et qui sont au nombre de 23 (14 hommes et 8 femmes).

I.2.- Répartition des patients avec cirrhose post virale B& C selon les tranches d'âge

Sur la totalité de l'échantillon, on a recensé le maximum de cirrhose pour la classe d'âge 55-65ans avec un taux de 31,08% (N=106), suivi de la classe d'âge de 65-75 ans avec 24,63% (N=84) ; l'étude des fréquences cumulées a objectivé que, plus de la moitié (61,56%) de nos patients cirrhotiques a un âge \leq à 65ans, alors qu'un faible pourcentage, avec un taux très faible de 2,92% ont un âge \leq 35ans ; ce qui souligne l'âge adulte moyen de survenue de la cirrhose au sein de notre population ; paradoxalement l'âge jeune d'apparition de la cirrhose est très rare dans notre série.

L'âge médian de nos patients est de 62ans ; une moyenne d'âge de 61,55 \pm 0,45 ans, avec un écart-type de 12,2972, les extrêmes d'âge de la série 25 à 82 ans. 25% de la population ont un âge \leq 53 ans, et 75% ont un âge \leq 71 ans.

I.3.- Répartition des patients avec hépatites chroniques B et C au stade de cirrhose et sexe

Notre population est caractérisée par une proportion masculine de 52 % et féminine de 47,80% ; approximativement le même pourcentage pour les deux sexes.

Tableau 86 : Répartition des patients avec cirrhose post virale B et C selon le sexe

Sexe	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Féminin	163	48%	48%
Masculin	178	52%	100,0%
Total	341	100,0%	100,0%

Il n'existe pas de différence significative entre le sexe et le risque de développer une cirrhose post virale B et/ou C dans notre série, le *sex-ratio* est de 1,09(178hommes/163 femmes)

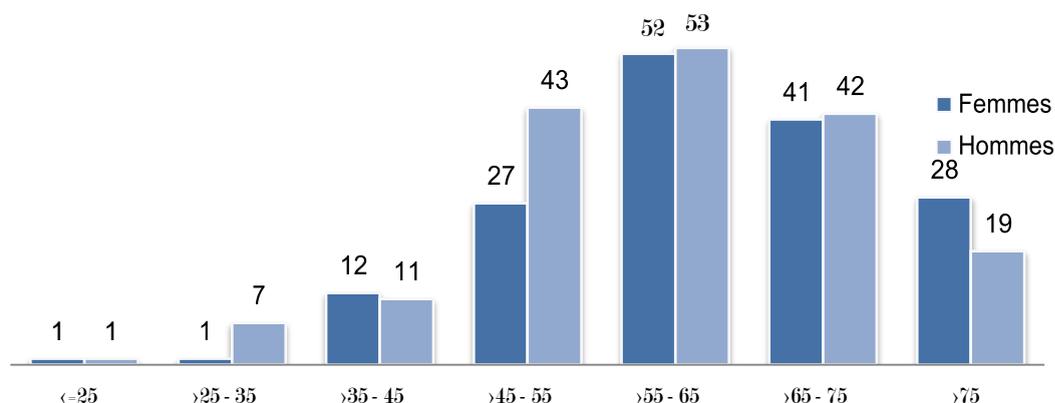
I.4.- Répartition des patients cirrhotiques post virale B, C selon l'âge et le sexe

Dans notre série d'hépatopathies post virales B et C, la moyenne d'âge de survenue d'une cirrhose chez les hommes est de 59,99 \pm 0,01an alors que chez les femmes l'âge moyen de survenue de la cirrhose est plus tardif il est de 63,25 \pm 0,25 an.

Tableau 87 : statistiques descriptive pour chaque sexe chez les patients cirrhotiques

	Obs.	Moyenne	Variance	Std Dev	Median	Mode
Féminin	163	63,25	133,76	11,56	63	69
Masculin	178	59,99	163,02	12,76	60	55

Fig. 67 : Répartition des patients avec cirrhose post virale B et C selon l'âge et le sexe



I.5.-Répartition des patients avec cirrhose post virale B et C selon l'origine

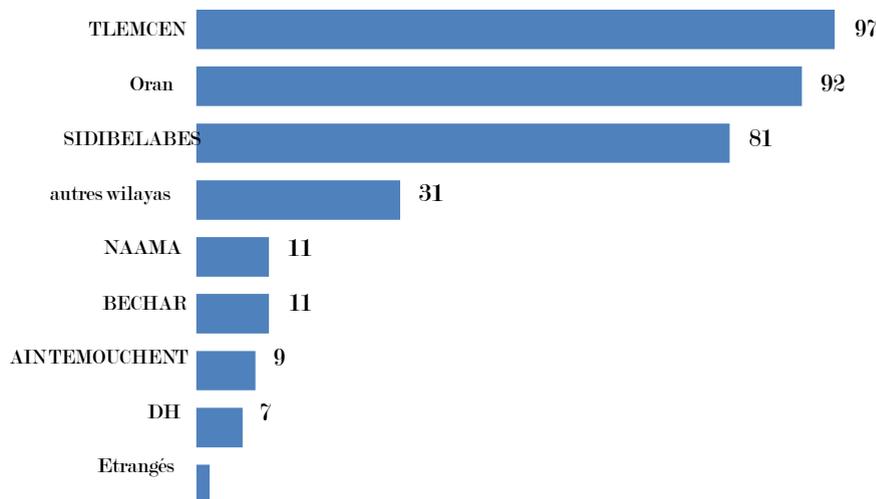
Dans notre série des cirrroses post virales B et C ; l'origine citadine est retrouvée chez 194cas (57%), très voisine de celle-ci l'origine rurale est de 147cas (43%).L'origine rurale ou citadine, ne semble pas influencée la survenue de cirrhose post virales B etC.

I.6.-Répartition des patients avec cirrhose post virale B, C selon le lieu de naissance

Les malades de notre série sont issus de différentes régions, de l'ouest Algérien ou ils sont nés, on note une grande disparité géographique.

Les trois centres de l'ouest algérien concernés par l'étude ont recensé, de 2009 à 2015 les proportions suivantes :97cas nés à Tlemcen ,92 cas nés à Oran, 81 nés à Sidi-Bel-Abbès,11 cas nés à Naama,7 cas nés à El Bayadh, 12 cas nés à Bechar, 9cas nés à Ain Temouchent, ainsi que 6 cas nés à Tiaret,7 cas nés à Relizane, 6 cas nés à Mascara,5 cas nés à CHLEF,5 cas nés à Saida, et 3 cas nés à Tissemsilt.

Fig. 68 : Répartition des patients cirrhotiques selon le lieu de naissance



I.7. - Répartition des patients avec cirrhose post virale B & C selon le service d'origine

Les patients de notre étude ont été recrutés à partir des trois Services de gastro-entérologie du CHU Tlemcen, EHU d'Oran, CHU Sidi-Bel-Abbès. Tous ces malades, ont été hospitalisés dans les services sus cités au cours de la période de l'étude, au minimum une fois, pour une cirrhose du foie qu'elle soit compensée ou en phase de décompensation ; d'autres patients ont nécessité plusieurs hospitalisations.

Tableau 88 : Répartition des patients avec cirrhose post virale B & C selon le service d'origine

	Cirrhose post virale B		Cirrhose post virale C	
	Nbre	%	Nbre	%
Tlemcen	44	39,63	47	20,88
Oran	34	30,63	83	36,88
Sidi-Bel-Abbès	33	29,72	95	42,22
Total	111	100	225	100

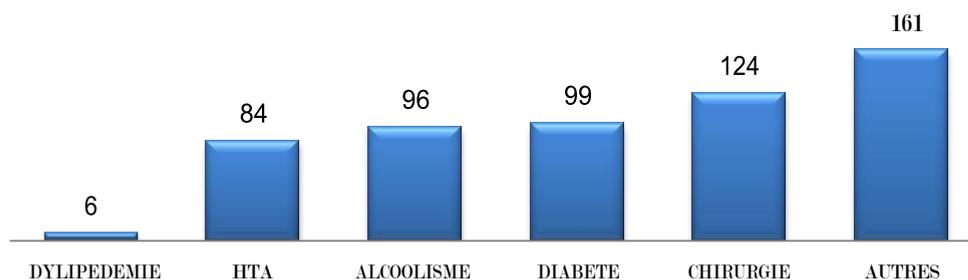
Au cours de la période d'étude, 91 hospitalisations ont été enregistrées dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU Tlemcen, 117 dans le service d'hépatogastroentérologie EHU d'Oran et 128 dans le service d'hépatogastroentérologie de Sidi-Bel-Abbès. Les patients présentant une cirrhose virale B & C, étaient au nombre de 341, parmi lesquels cinq (5) cas de co-infection B, C.

II. Répartition des patients cirrhotiques post virale B, C selon les Antécédents Médicaux Chirurgicaux

L'interrogatoire a permis de rechercher, dans les antécédents, la notion : d'ictère, d'alcoolisme chronique ou occasionnel, de tabagisme chronique, de diabète, de contage viral, de prise médicamenteuse (Contraceptifs oraux, ou autres médicaments hépatotoxiques). Ainsi, l'anamnèse nous a permis de noter les constatations suivantes : un antécédent d'ictère chez 44 (12,9%) patients.

- Un diabète est retrouvé chez 29%,
- une dyslipidémie dans 1,75%,
- un antécédent chirurgical pour différentes pathologies digestives, neurologique ou alors gynécologique chez la femme est retrouvé dans 36,36%.
- La consommation d'alcool a été exclusivement masculine et a été notée chez 28,11%, il s'agissait d'un alcoolisme occasionnel. Aucun cas d'alcoolisme chronique n'est noté. Cependant la quantification n'a pas été précisée sur les dossiers.
- Un tabagisme chronique est retrouvé chez 58 de nos malades, avec une consommation variant entre 4 et 47 paquets / année.
- Par ailleurs, aucun antécédent familial de cirrhose, ni de cas similaire dans la famille n'ont été retrouvés.

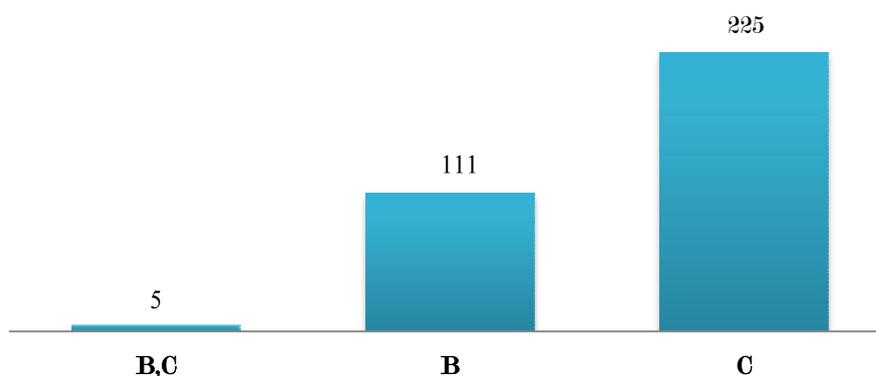
Fig. 96 : Répartition des patients cirrhotique post virale B,C selon les co morbidités



III.- Répartition des patients avec hépatite virale chronique au stade de cirrhose selon le type de virus

La proportion des hépatites virales chroniques au stade de cirrhose post virale B est de 32,55% (N=111), pour les cirrhoses post virales C le taux est le double de celui des cirrhoses post virale B chiffré à 65,98% (N=225), une coinfection B et C est retrouvée seulement dans 5 cas.

Fig. 70 : Répartition des hépatites chroniques au stade de cirrhose

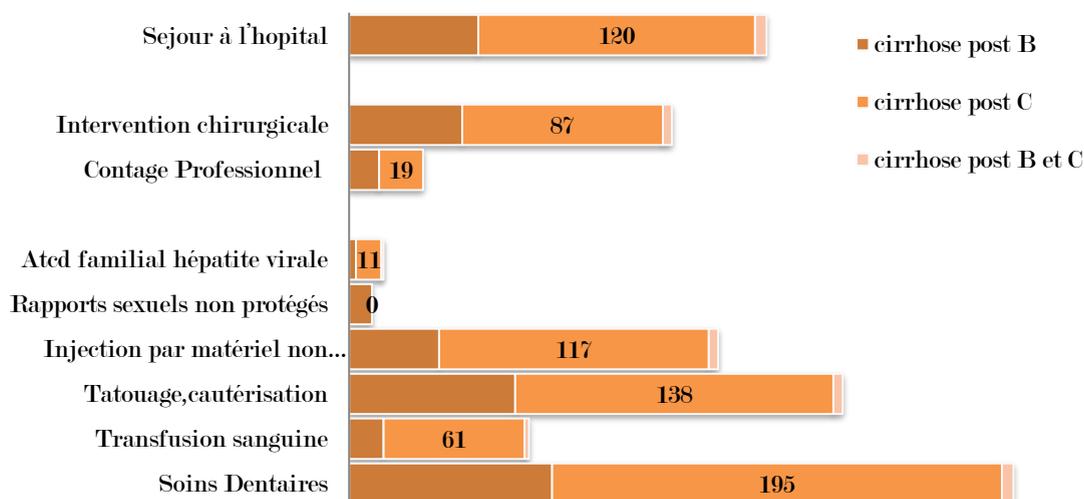


IV.- LES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉES CHEZ LES PATIENTS AVEC HÉPATITES B & C AU STADE DE CIRRHOSE

Parmi les facteurs de risque, de transmission de l'hépatite virale B & C, chez le sous-groupe de notre échantillon d'étude représenté par les cirrhoses (Fig. 71) ; nous avons relevé :

- Les soins dentaires informels, chez 88 patients (79,27 %) pour l'infection au VHB versus 86,66% chez 195 pour l'infection au VHC.
- La notion d'interventions chirurgicales anciennes chez 49 patients (44,14 %) pour l'infection au VHB et 87 (38,66%) patients pour l'infection au VHC.
- La transfusion chez 15 patients (13,5 %) pour l'infection au VHB ; et 61 (27,11%) patients pour l'infection au VHC.
- Le tatouage chez 72 cas (65,45 %) pour l'infection au VHB et 138 (61,33 %) patients pour l'infection au VHC.
- la notion de rapports sexuels à risque chez 10 patients (9,01 %) pour l'infection au VHB.
- Seulement, trois cas de drogues par voie veineuse (2,7 %) pour l'infection au VHB.
- Profession à risque : 13 (11,74%) patients pour l'infection au VHB et 19 (8,44%) patients pour l'infection au VHC.

Figure 71 : Répartition des patients avec cirrhose post virale B & C selon les facteurs de risque



V.- RÉPARTITION DES PATIENTS AVEC UNE CIRRHOSE POST VIRALE B & C

SELON LES SIGNES CLINIQUES

V.1.- Signes révélateurs

L'asthénie, les hémorragies digestives, la douleur abdominale, l'anorexie et l'ascite ont été les plus fréquemment retrouvées dans notre échantillon. L'asthénie représentait le premier signe révélateur, retrouvé chez 210/341 patients soit 61,58 %.

Chez 269/1413 patients, soit dans 19,03 % des cas, la cirrhose était révélée par une complication de la cirrhose post virale B & C décrite dans la partie théorique :

- Découverte fortuite de varices œsophagiennes à la FOGD chez 134/1413 (11,47%) patients.
- 99/1413 cas de décompensation oedémato-ascitique soit 7 %.
- Hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes et/ou gastropathie hypertensive chez 142/1413 cas soit 10,04 %.
- 2/1413 cas en per opératoire soit 0,55 %.
- La douleur abdominale était retrouvée chez 76/341 patients soit 22,28 %.
- Des troubles de la conscience, étaient présents chez 27/1413 patients soit 0,6 %.

V.2.- Signes cliniques

Dans notre série des patients avec une cirrhose ; nous avons noté :

- Une ascite dans 99 cas soit 29 %.
- Une splénomégalie chez 113 patients soit 33,13 %.
- Un ictère chez 97 patients soit 28,44 %.
- Une hépatomégalie dure à bord inférieur tranchant dans 35 cas soit 10,26 %.
- Une circulation collatérale chez 99 cas soit 29 %.

- Autres signes d'insuffisance hépatocellulaire dont 13 cas d'asterixis (3.81%), 29 cas d'hippocratisme digital (8.5 %), 24 cas d'angiomes stellaires (7.03 %), 98 cas d'érythrose palmo-plantaire (28.73 %), 52 cas d'ongles blancs (2.1 %)
- Des œdèmes des membres inférieurs chez 59 cas soit 17.3%
- Un prurit chez 26 cas soit 7.62 %
- Une aménorrhée chez 19 patientes soit 5.57 %
- Troubles digestifs : à type de constipation, diarrhées, syndrome dysentérique, syndrome hémorroïdaire, anorexie.

Ces symptômes ont été retrouvés chez 43(12,60) patients.

- Signes généraux : amaigrissement, altération de l'état général, anémie clinique chez 38(11,14%) patients.

VI.-Répartition des patients avec cirrhose post virale B & C selon les résultats du bilan biochimique

Les syndromes biologiques de cytolyse, de cholestase, et d'insuffisance hépatocellulaire étaient fréquents chez nos patients, avec une cirrhose.

VI.1-Répartition des patients cirrhotiques post virale B, C selon la cytolyse

Tableau 89 : Répartition des patients cirrhotique selon la cytolyse

Transaminases	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Augmentées	316	92,6%	92,6%
Normales	25	7,4%	100,0%
Total	341	100,0%	100,0%

Une augmentation des ALAT et ASAT au-delà de 1,5fois la normale avait été retrouvée chez 316 cas (92%), une faible proportion soit 8%(n=25) ne présentaient pas de cytolyse au moment du diagnostic (voir Fig. 124).

VI.2.-Répartition des patients avec cirrhose post virale B, C selon le degré de l'insuffisance hépatocellulaire

Tableau 90 : Répartition des patients cirrhotiques selon la valeur TP

TP	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Bas	289	84,5%	84,5%
Normale	52	15,4%	100,0%
Total	341	100,0%	100,0%

Au moment du diagnostic, 84,7%(N=289) des patients cirrhotiques avaient un TP bas (≤ 65). Une insuffisance hépatocellulaire, chez 78,9%(N=269), confirmée par le dosage du facteur V. les 72 patients restants avaient un TP > 70 %.

VI.3.-Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de la Bilirubine

Le dosage du taux de la bilirubine totale réalisé chez tous nos malades s'est révélé élevé dans 272 cas soit 81%.

- La bilirubinémie totale était inférieure à 20 μ mol/l chez 64 patients soit 19%

Tableau 91 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de la bilirubine

Bilirubine	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Augmenté	272	79,77%	79,77%
Normale	69	20,23%	100,0%
Total	341	100,0%	100,0%

VI.4.-Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de la Gamma GT Le

dosage du taux de GGT a été réalisé chez la majorité de nos patients

- 225 malades avaient un taux élevé de GGT soit 65,5% des cas.

-116 malades avaient un taux normal de GGT soit 34,5% des cas.

Tableau 92 : Répartition des patients cirrhotiques selon la valeur de la GGT

gamma GT	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Augmenté	225	65,5%	65,5%
Normale	116	34,5	100,0%
Total	341	100,0%	100,0%

VI.5.-Répartition des patients cirrhotiques selon le taux des PAL

Tableau 93 : Répartition des patients cirrhotique selon le taux des PAL

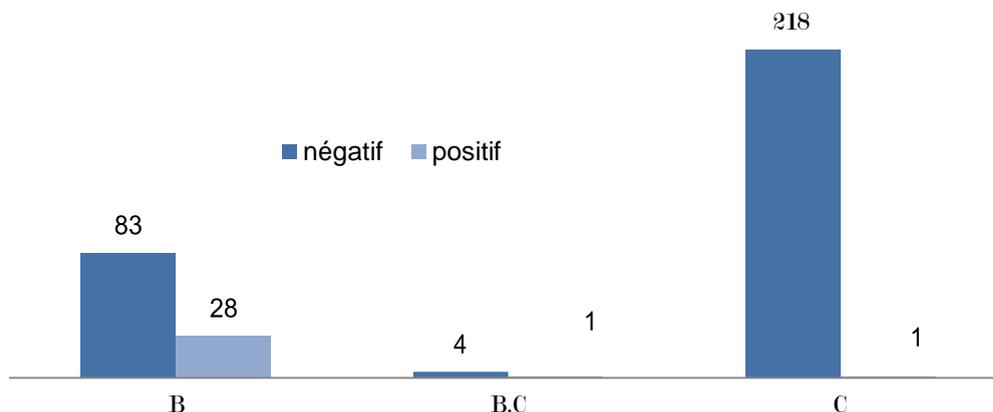
PAL	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Augmenté	86	25,22%	26,1%
Normale	255	74,78%	100,0%
Total	341	100,0%	100,0%

Une élévation du taux de PAL a été notée chez 86 patients soit 25,22% des cas.

VI.6.-Répartition des patients cirrhotiques selon le statut Ag HBe

La recherche de l'Ag HBe a été réalisée chez tous nos patients porteurs des cirrhoses post virale B, elle s'est révélée positive chez 28 patients soit 25,22%.

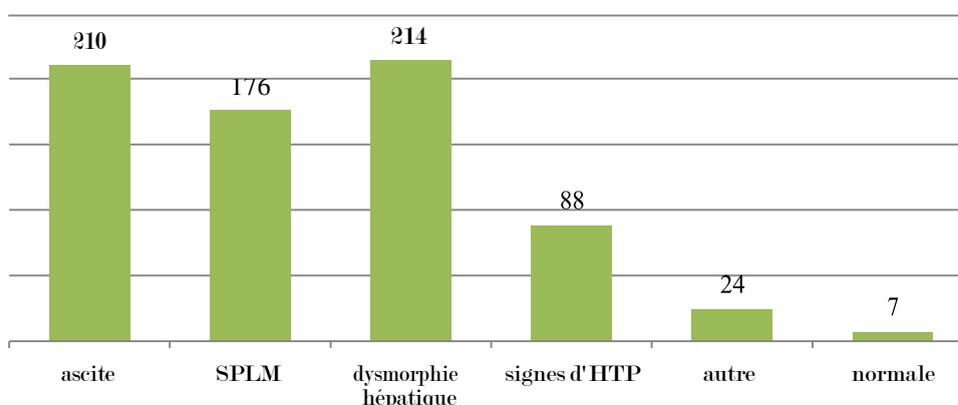
Fig. 72 : Répartition des patients cirrhotiques selon l'AgHBe



VII.-Répartition des patients cirrhotiques selon les données de l'échographie abdominale

L'échographie abdominale nous a permis, de rechercher les signes morphologiques de cirrhose et de dépister les nodules. L'échographie abdominale a été réalisée à l'ensemble de nos patients révélant un syndrome d'hypertension portale chez 12% (n=41), une dysmorphie hépatique retrouvée chez 30% (n=103), une ascite était présente chez 29% (n=99) des cas, une splénomégalie rapportée chez 25% (n=85), l'examen radiologique était normal chez uniquement 1% (n= 3) des cas.

Fig. 73 : Répartition des patients cirrhotique selon les résultats de l'échographie abdominale.



VIII.-Répartition des patients cirrhotiques selon les Résultats de la Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD)

La fibroscopie œsogastroduodénale(FOGD) a été réalisée chez tout patient présentant des signes cliniques et/ou biologiques d'hépatopathie chronique. La majorité des patients cirrhotiques (N=341) ont présentés plusieurs aspects en même temps à la FOGD, comme l'indique les résultats mentionnés dans le tableau CV.

IX. Tableau 94 : Répartition des patients cirrhotiques selon les données de la Fibroscopie OGD

Fibroscopie OGDN=341	Fréquence	Pourcentage
Gastrite Congestive	50	14,66%
Gastropathie Hypertensive	102	31,08%
MUGD	18	5,27%
VO GRADE I	57	16,71%
VO GRADE II	115	33,72%
VO grade III	116	34,01%
Varices cardio-tubérositaire	94	27,56%
Autres	38	0,4%

Répartition des patients cirrhotique selon la classification de Child et pugh

Au terme du bilan clinique et para clinique ; la sévérité de la cirrhose a été évaluée chez tous les patients de notre série grâce à des scores évaluant la gravité d'une cirrhose. Le plus utilisé est celui de Child-Turcotte modifié par Pugh.

Parmi les autres scores, le MELD (model for end stage liver disease) est particulièrement utilisé par les transplantateurs.

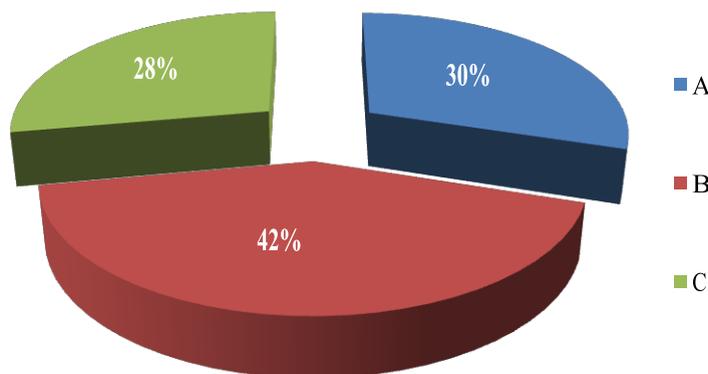
Au score de Child-Pugh :

- Stade A : chez 102 patient soit 29,91%
- Stade B : dans 144 cas soit 42,22%
- Stade C : chez 95 patients soit 27,85%

Tableau 95 : Répartition des patients cirrhotique selon la classification de Child et Pugh

classification	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
A	102	29,91%	29,91%
A5	70	20,52%	20,52%
A6	32	9,38%	29,90%
B	144	42,22%	42,22%
B7	83	24,34%	54,24%
B8	30	8,79%	63,03%
B9	31	9,09%	72,12%
C	95	27,85%	27,85%
C10	69	20,23%	92,35%
C11	15	4,39%	96,77%
C12	11	3,23%	100,0%
Total	341	100,0%	100,0%

Fig. 74 : Stadification des patients cirrhotiques selon le score de Child et Pugh



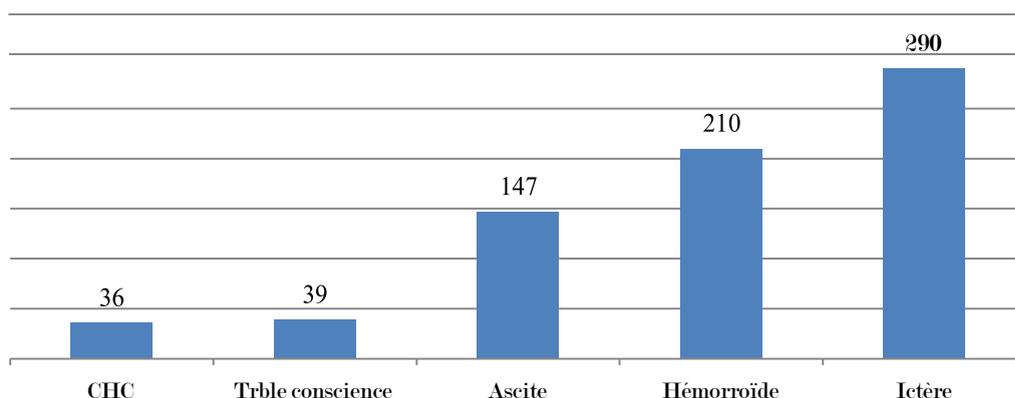
X. –ÉVOLUTION DES PATIENTS AVEC CIRRHOSSES POST VIRALES B & C

Pour les sujets ayant une cirrhose constituée et inclus dans l'étude; il nous a paru, important, et nécessaire de mettre au point des indicateurs simples, de surveillance, permettant d'évaluer le risque, de décompensation ou de carcinome hépatocellulaire(CHC). Pour cela, un suivi régulier durant les cinq ans d'étude, a été effectué pour chaque malade inclus.

Les patients ont été vus en consultation, tous les trois mois. L'échographie abdominale, l'évaluation du score de CHILD-PUGH et l'AFP (alpha foetoprotéine) ont été systématiques, tous les six mois. Pour les personnes ,qui ne se sont pas présentés à la consultation, des appels téléphoniques ainsi que ,des convocations ont permis leurs recherches. 296 patients de notre série ont présenté une complication durant l'évolution de leur maladie soit dans 86,80% des cas.

À noter que chez 84%(286) des patients le diagnostic a été fait au stade de cirrhose décompensée. L'association de 2 ou plusieurs complications chez le même patient a été notée.

Fig. 75 : Complications des patients avec cirrhoses post viral B et C



La létalité et la morbidité étaient globalement significatives ; lorsque les malades avaient un score Child Pugh élevé.

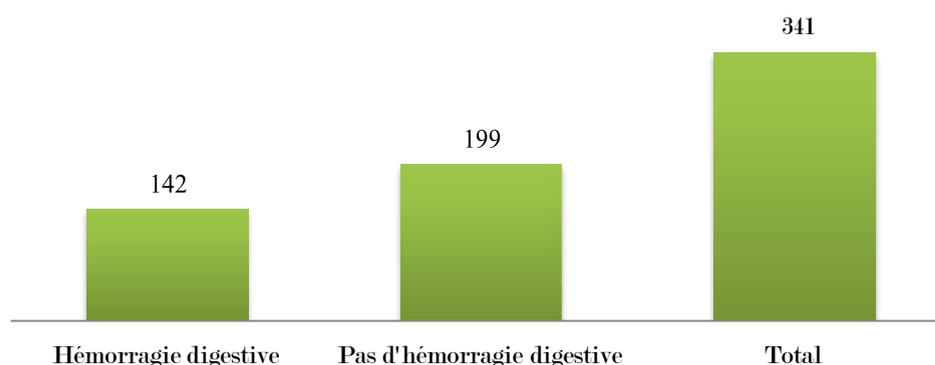
Ainsi, nous avons notifié, chez nos patients avec une cirrhose post virale B & C par ordre d'apparition, successives, les complications suivantes citées ci-dessous.

X.1.- Hémorragies digestives (RVO)

Hémorragie Digestive par rupture de VO. **94/225 pour cirrhoses post virales C, 48/111 pour cirrhoses post B.** 94 des patients porteurs de cirrhose post virale C ont présenté au cours de l'évolution de leur cirrhose une hémorragie digestive, soit dans 27,56 % des cas. 48 des patients porteurs de cirrhose post virale B ont présenté au cours de l'évolution de leur cirrhose une hémorragie digestive, soit dans 14,07 % des cas.

L'hémorragie digestive par rupture de VO, représentait le 1er signe révélateur de cirrhose chez 142 patients soit 41,64%

Fig. 76 : Répartition des patients avec cirrhose post virale B et C selon l'hémorragie digestive



X.2.- Ascite

64/225 POUR CIRRHOSE POST C, 63/111 POUR CIRRHOSE POST B

La décompensation oedémato-ascitique : a été enregistré chez :

- 127 patients ont présenté une décompensation oedémato-ascitique soit 37,24% des cas dont une ascite réfractaire chez 19 patients soit 14,96% des cas.

- Le facteur déclenchant a été recherché systématiquement chez tous les malades présentant une décompensation oedémato-ascitique. Un facteur déclenchant a été retrouvé dans 41 cas (12,02%) :

- Une infection du liquide d'ascite dans 49 cas
- Une Infection urinaire chez 24 malades
- Une infection bronchique chez 26 malades
- Une infection génitale dans 2 cas
- Un arrêt du traitement (diurétique) dans 31 cas
- Hémorragie digestive dans 113 cas
- Un CHC chez 35 malades.

Tableau 96 : Répartition de l'ascite chez les patients cirrhotique

Ascite	Cirrhose post C	Cirrhose post B	Pourcentage Cum
Absente	192	47	87,1%
Présente	33	64	100,0%
Total	225	111	100,0%

X.3.-Encéphalopathie hépatique

25 patients cirrhotiques ont présenté une encéphalopathie hépatique, soit 7,5% des cas, au cours de leurs hospitalisations.

Tableau 97 : Répartition de l'encéphalopathie hépatique chez les patients cirrhotiques

Encéphalopathie hépatique	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Absente	259	92,5%	92,5%
Présente	25	7,5%	100,0%
Total	341	100,0%	100,0%

X.4.-ICTERE

Dans ce sous-groupe, l'ictère était en rapport avec une aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire, ou favorisé par une autre complication de la cirrhose (hémorragie digestive, infection du liquide d'ascite).on a recensé 59 (17,30%) patients avec ictère secondaire à la sévérité de la cirrhose post virale B & C.

Tableau 98 : Répartition de l'ictère chez les patients cirrhotiques

Ictère	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cum
Absent	282	82,69%	82,69%
Présent	59	17,30%	100,0%
Total	341	100,0%	100,0%

X.5.-Carcinome Hépatocellulaire

13/111 cas pour cirrhose post B, et 22/225cas pour cirrhose post C. Dans notre série,13 cas de cirrhose post virale B ont été compliqués de CHC soit 11,6% et 22 cas de cirrhose post virale C ont été compliquée de CHC dont 1 cas de cirrhose post virale B & C.

Tableau 99 : Répartition du carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques

Carcinome Hépatocellulaire	Stade de Child Pugh		
	Cirrhose post C	Cirrhose post B	TOTAL
Pas de CHC	203 (90,2%)	98 (88,3%)	301 (88,26%)
CHC présent	22 (9,8%)	13 (11,7%)	35 (10,26%)
Total	225 (100%)	111 (100%)	341 (100,0%)

XI-MORBIDITÉ ET MORTALITÉ AU COURS DU SUIVI DES PATIENTS :

XI.1- Complications survenues au cours du suivi en dehors du décès en fonction du SCORE de GRAVITÉ de Child Pugh

Tableau 100 : Complications survenues au cours du suivi en dehors du décès en fonction du score de Child Pugh.

Complications	Stade de Child Pugh		
	Stade A	Stade B	Stade C
- ascite réfractaire	0 (0%)	7 (36,84%)	12 (63,15%)
- Ictère	0 (0%)	6 (10,16%)	53 (89,83%)
- C.H.C	4 (11,42%)	11 (31,42%)	20 (57,14%)
- Hémorragie par rupture VO et/ou VG	89 (78,76%)	4 (3,53%)	20 (17,69%)
- Encéphalopathie hépatique	3 (12%)	9 (36%)	13 (52%)
- infection du liquide d'ascite(ILA)	0 (0%)	14 (28,57%)	35 (71,42%)

$\chi^2 = 9,44$; $p = 0,00008$

Les complications de notre groupe de cirrhose post virale B et C, étaient significativement élevées, lorsque les malades avaient un score de Child Pugh au stade C. Cependant l'hémorragie digestive, et qui était le motif le plus fréquent de consultation, est retrouvée à un stade de début de la maladie dans la majorité des cas ; nous avons enregistré dans cette série 89(78,76) patients au stade A de Child et Pugh.

XI.2- Complications survenues au cours de l'évolution en dehors du décès en fonction de l'Année du suivi

Tableau 101 : Complications survenues au cours du suivi en dehors du décès en fonction de l'année du suivi.

complications	Année de survenue					P
	2011	2012	2013	2014	2015	
Ictère	2 (3,3%)	5 (8,5%)	15 (25,4%)	17 (28,8%)	20 (33,8%)	0,02
Encéphalopathie hépatique	1 (4%)	2 (8%)	6 (24%)	7 (28%)	9 (36%)	0,05
Hémorragies digestives	8 (15,1%)	10 (18,8%)	11 (20,7%)	12 (22,6%)	12 (22,6%)	0,8
C.H.C	6 (17,1%)	5 (14,2%)	9 (25,7%)	7 (20%)	8 (22,8%)	0,09
Ascite réfractaire	1 (2,8%)	1 (2,8%)	5 (14,2%)	6 (17,1%)	6 (17,1%)	0,01
Infec du liquide d'ascite (ILA)	3 (6,1%)	3 (6,1%)	13 (26,5%)	14 (28,6%)	16 (32,6%)	0,001
Syndrome oedémato ascitique	4 (7,4%)	7 (12,5%)	15 (26,7%)	13 (23,2%)	17 (30,3%)	0,001

Le nombre et le pourcentage de survenue d'un carcinome hépatocellulaire(CHC) par année, au cours de l'évolution de la maladie cirrhotique, reste plus ou moins stable, aux alentours de 14,28% et 25,71%.(Voir tableau 101)

L'ascite était significativement retrouvée au cours de l'évolution de la maladie cirrhotique post virale B et C ; ainsi que l'hémorragie digestive. Lors de la première année, 127 patients (37,24%) étaient décompensés sur le mode oedémato-ascitique. Une ascite réfractaire était notée dans 4%des cas. Une Hémorragie Digestive dans 15,09%, une infection du liquide d'ascite, dans6,12% et une EH dans 4% des cas. Au terme du suivi, la cirrhose est restée compensée dans 13 ,19% des cas.

Le nombre moyen de décompensations était de 2, après un délai moyen de 9 mois. Les complications survenues au cours du suivi sont détaillées dans le tableau 100 Nous déplorons le décès 228 (66,86%). Les causes de décès directement imputables aux complications de l'hypertension portale, la sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire de la cirrhose et la présence d'un CHC. Les principales complications, sont représentées dans le tableau 100.

XI.3.- Mortalité

La mortalité globale, était de 16,13% pendant toute la période de suivi. Cette mortalité a été respectivement de 26/133 patients soit 19,54% à une année, de 30/150 patients soit 20% à deux ans, de 49/145 patients soit 33,79% à trois ans, de 58/182 patients soit 31,86% à quatre ans et de 65/178 patients soit 36,51% à cinq ans. La mortalité était significativement associée à la présence ou non des signes d'Hypertension Portale (HTP).

Dans notre série l'hémorragie digestive, le carcinome hépatocellulaire(CHC), l'infection du liquide d'ascite(ILA) et l'encéphalopathie hépatique étaient les principales causes de décès. Pour nos 341 patients cirrhotiques ,15% d'entre eux ont été perdus de vue et qui représentent 52 patients.

XI.3.1-Létalité par année

Tableau 102 : les causes du décès survenues au cours du suivi en fonction de l'année

Décès Année	par cirrhose cpc		par CHC+cirrhose		cause indéterminée		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
2011	18	(10,78)	3	(8,57)	5	(19,23)	26	(11,40)
2012	19	(11,37)	5	(14,28)	6	(23,07)	30	(13,15)
2013	32	19,16	9	(25,71)	8	(30,76)	49	(21,49)
2014	48	(28,74)	10	(28,57)	0	(0,00)	58	(25,43)
2015	50	(29,94)	8	(22,85)	7	(29,92)	65	(28,50)
Total	167	(100,00)	35	(100,00)	26	(100,00)	228	(100,00)

XI.4.- Circonstances de décès

Sur les cinq ans de suivi, 228 patients avec une hépatite chronique B & C au stade de cirrhose, sont décédées à l'hôpital ou à domicile soit une létalité de 66,86% .ependant nous

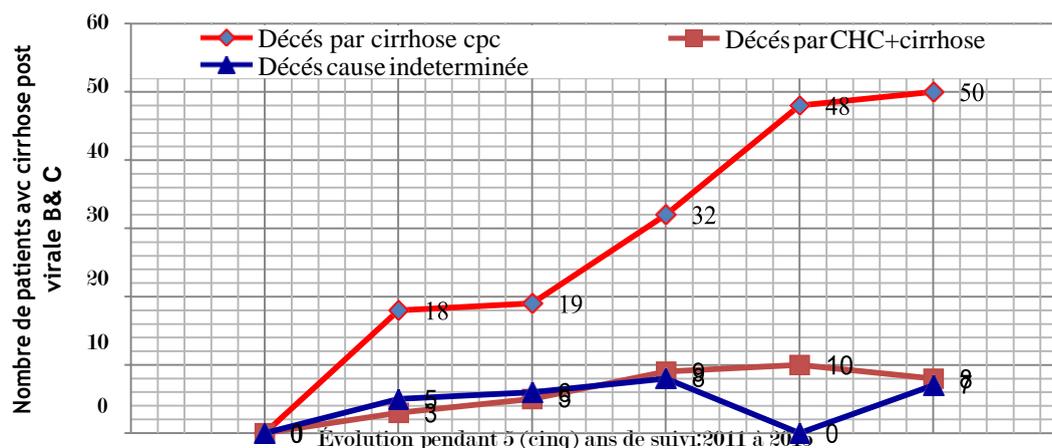
avons comptabilisé tous les décès même si la cause n'était pas directement liée à la maladie ; ainsi les circonstances de décès rencontrées sont répertoriées dans le Tableau 103

Tableau 103 : Répartition des patients selon les principales circonstances de décès

Circonstances de décès	Effectif	Pourcentage (%)
CHC	35	15,35
Syndrome hépatopulmonaire	10	4,38
Hémorragie digestive cataclysmique	32	14,03
Encéphalopathie hépatique	25	10,96
Causes infectieuses	11	4,82
Syndrome hépatorénal(SHR)	18	7,89
Causes hématologiques	6	2,63
Infection du liquide d'ascite(ILA)	49	21,49
Causes cardiovasculaires	7	3,07
Causes thromboemboliques	9	3,94
Inconnu	26	11,40
Total	228	100,00

La létalité globale augmente entre 2009 et 2015 chez les patients cirrhotiques post virale B & C. Les décès avec une cirrhose compliquée, représentent 53,69% et ceux avec un CHC 10, 26% des décès hospitaliers observés. La létalité globale associée à une cirrhose ou un CHC était de 64,84% sur la période étudiée.

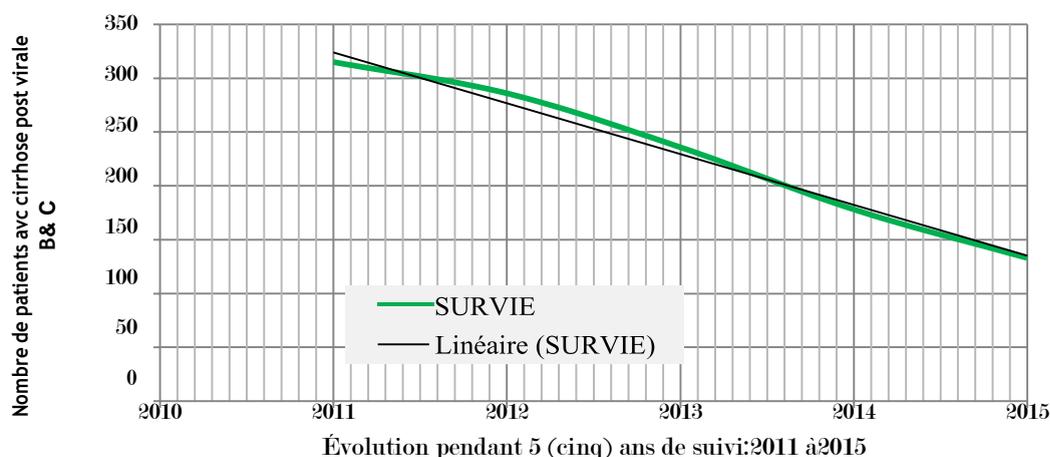
Fig. 77 : Létalité par année des patients de la cohorte



Le pronostic des malades cirrhotiques de notre série a été déterminé grâce au score de Child et Pugh :

- 30% des patients correspondent au stade A et chez 42% le stade déterminé était le stade B.
- 92% des patients ont présenté au moins une complication lors de l'évolution de la cirrhose, dans 57,18% des cas il s'agit d'une décompensation oedémato-ascitique.
- L'évolution vers le CHC a été notée chez 35 malades de notre série dont un cas était secondaire à une co-infection virale B et C.

Fig. 78 : Survie par année des patients de la cohorte



Comme le montre le graphe ci-dessus, représentatif du suivi de l'ensemble de nos patients avec hépatopathies chroniques virales B & C ; le taux de survie dans notre cohorte à 5 ans est de 43,75%.

ANALYSE MULTIVARIEE

Les facteurs de risque influençant la progression de la fibrose hépatique tels qu'ils ont été décrits dans la littérature (âge, sexe, diabète, charge virale, statut HBe, HTA, surpoids, dyslipidémie) ont été étudiés de façon isolée en analyse uni variée et une différence significative est retrouvée pour certaines variables (Tableau 104).

Seulement trois variables sont retenues pour l'analyse multi variée (l'âge, la PCR, et le diabète), et sont incluses dans 3 modèles d'analyse, Stepwise, Forward et Backword.

Tableau 104 : Les facteurs de risques de Fibrose trouvés dans l'analyse multi variée

Facteurs de risques	p	RR	IC pour RR 95%	
âge	.000	1.076	[1.064	1.088]
alcoolisme	.000	2.881	[2.059	4.032]
Diabète	.007	1.586	[1.138	2.211]
Charge virale	.001	2.918	[1.571	5.422]
Hépatite B	.999	1.358E9	.000	.
hépatites	.999	1.096E9	.000	.
Constante	.000	.004		

L'hépatite B et l'hépatite C ne sont pas significatifs dans Notre échantillon.

DISCUSSION

La prévalence de l'infection par le VHB et le VHC varie considérablement dans le monde. Les prévalences estimatives de l'infection les plus importantes sont retrouvées dans les régions d'Asie centrale, Asie de l'Est, ainsi que dans l'Afrique ^[201]. Certains groupes sont plus exposés à l'infection par ces deux virus de l'hépatite que d'autres. L'importance relative des facteurs de risque de l'infection est distincte en fonction de la zone géographique et de la population étudiée. Un élargissement de l'accès au dépistage du VHB et VHC et une amélioration du suivi sont des étapes importantes si l'on veut tout à la fois augmenter le nombre de personnes chez qui l'on diagnostique une infection par le VHB et le VHC et diminuer le taux de mortalité importante due à ces infections.

I.-Sur le plan épidémiologique

Dans le monde, selon de récentes estimations entre 130-150 millions de personnes sont infectées d'une manière chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) et 240 millions par le virus de l'hépatite B (VHB), avec une répartition inhomogène dans le globe délimitant ainsi trois catégories géographiques, l'Algérie est un pays d'Afrique du Nord, elle fait partie du Maghreb. Sa capitale Alger est située à l'extrême nord-centre, sur la côte méditerranéenne.

L'Algérie est la plus vaste nation en Méditerranée et se classe en deuxième position au niveau africain juste derrière le Soudan, bordé au nord par la mer Méditerranée. Elle partage des frontières terrestres au nord-est avec la Tunisie, à l'est avec la Libye, au sud avec le Niger et le Mali, au sud-ouest avec la Mauritanie et le territoire contesté du Sahara occidental, et à l'ouest avec le Maroc.

L'Algérie, est regroupée selon l'OMS en 2017, dans les zones d'endémicité intermédiaire 2 à 7% pour l'hépatite B, et dans la région de moyenne endémicité pour l'hépatite C. Il en découle que ces deux agents pathogènes continuent toujours dans notre pays à être responsables, chaque année de centaines de décès voire des milliers, suite à une cirrhose et un cancer du foie qu'ils peuvent provoquer à long terme ^[202].

Aussi, le dépistage des hépatites virales n'y est pas systématique hormis chez les donneurs de sang et chez certains groupes à risque.

L'hépatite virale B est très contagieuse, en moyenne 10 fois plus que l'hépatite C et 100 fois plus que le HIV. C'est la maladie sexuellement transmissible la plus répandue dans le monde. Le virus de l'hépatite C est moins transmissible que le virus de l'hépatite B, sa survie sur une surface inerte est beaucoup plus courte (quelques heures pour VHC versus 7 jours pour VHB). Le VHC n'est pas très contagieux, il est transmis essentiellement par voie parentérale. L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité 70 % des cas d'hépatites chroniques ^[203] expliquent l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés.

L'hépatite C chronique est la cause la plus fréquente de cirrhose et représente l'indication la plus courante à la transplantation hépatique en Europe, en Amérique du Nord et du Sud, en Australie, au Japon et en Égypte. Le risque de développer une cirrhose est de 5% à 25% sur une période de 25 à 30 ans ^[119].

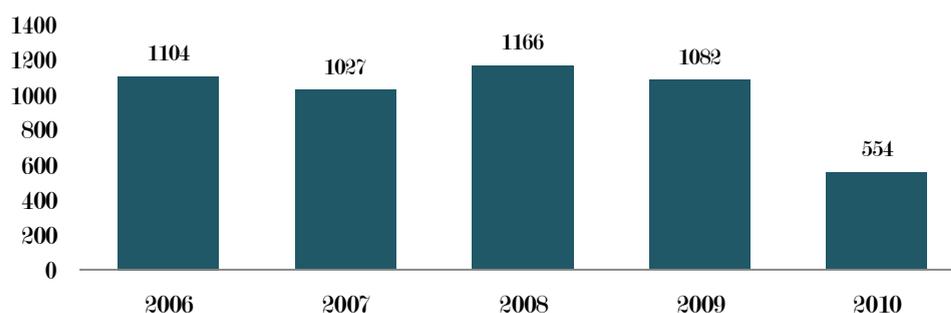
II.-La Séroprévalence de l'hépatite C

L'Algérie est considérée, comme une zone géographique de moyenne endémicité pour l'hépatite virale C, selon les données de l'OMS en 2017. Dans la population générale, la séroprévalence de l'infection C est très hétérogène d'une région à l'autre, très peu d'études de séroprévalence de l'hépatite C qui ont été faites dans notre pays.

Les résultats de la présente ont estimé la prévalence des AC anti VHC à **4,56%**, donc ces résultats montrent que l'Algérie est passée d'une endémicité faible pour l'hépatite C, à une endémicité moyenne.

Certes en Algérie, il y a une **absence de données sur la population générale**. L'analyse de la situation épidémiologique de l'hépatite virale C sur cinq années consécutives (2006-2010) à partir du système de déclaration des maladies à déclaration obligatoire du ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH), ainsi que le dépistage des hépatites C des donneurs de sang, a montré que ,durant les années 2006, 2007,2008 et 2009,2010, il y a eu une stagnation de la déclaration des cas incidents de l'hépatite C (Fig.79). La sous- déclaration des cas pour l'hépatite C, est notée également dans notre étude.

Fig. 79 : Répartition des cas incidents de VHC déclarés, réseau intranet MSPRH, Algérie (2006-2010).



Les différentes études réalisées pour la grande majorité à ALGER, la 1^{re} série de S. Berkane ^[204] a révélé que sur une série de 366 le virus C occupe la première place avec 200 cas (54,64%), précédant le virus B impliqué dans 126 cas (34,42%). En 2012 sur une cohorte 2494 de S .Berkane et al.^[205] ont montré une prévalence nationale d'environ 1 % ^[206] avec une distribution très hétérogène de la prévalence de l'hépatite C variant de 0,21 à 31 % selon les zones géographiques et les populations étudiées.

En 2010 la prévalence des anticorps anti-VHC positifs chez 300.000 donneurs de sang étaient de 0,40% selon l'ANS (source agence nationale du sang).

Dans les sous-groupes particuliers, les hémodialysés qui sont les plus exposés, la prévalence a été de 25% (CHU Béni-Messous, Alger 2005), elle était chiffrée à 53% (CHU Bab El-Oued, Alger 2005) et en 2008 a été de 23,8% sur une enquête nationale, réalisée sur 7503 prélèvements selon l'IPA (institut pasteur d'Alger) .L'analyse de B. Bencheikh, de la Prévalence des AC anti-HCV chez les hémophiles N=956 une prévalence de 31,6% ^[207],

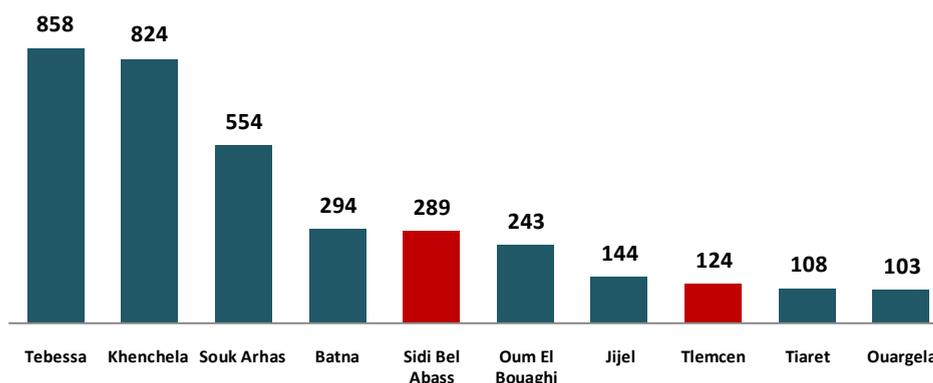
Chez les Femmes enceintes à Alger, en 1997 sur un échantillon de 6500, la prévalence était de 0,3% (IPA).

Nonobstant, ce résultat rejoint de loin les données d'une étude de l'est algérien rétrospective au niveau du laboratoire de microbiologie CHU Annaba, la durée de l'étude deux ans de janvier 2013 à décembre 2014, la population étudiée : des patients hospitalisés et externes avec un nombre total de 5614 patients. Les résultats ont retrouvé 211 avec AC HCV positifs, et une prévalence de 3,758% [208].

Une autre étude au centre descriptive, transversale de type prospectif, qui a porté sur un échantillon de 2984 personnes qui avaient l'intention de se marier dans la wilaya d'Alger durant l'année 2008. 16 résultats positifs. La proportion des couples présentant une séropositivité aux virus des deux hépatites est de 0,5. La prévalence de l'hépatite C de 0,3 % [209].

Une autre enquête régionale au niveau de 6 Wilayas de l'Est de l'Algérie Batna, Khenchela, Tebessa, Oum el Bouaghi, Souk-Ahras, M'Sila en 2006 ayant intéressée 6049 prélèvements sur des patients âgés de 1 à 60 ans et plus, le test d'ELISA III^e génération a été utilisé pour la détection des AC anti HCV, la Prévalence retrouvée était de 3,43% [1.09 -7.63%], ces résultats sont tout de même un peu proches de notre taux enregistré.

Fig. 80 : Répartition des cas incidents de VHC déclarés selon les wilayas, réseau intranet MSPRH Algérie (2006-2010)



Cette enquête, fait apparaitre, que la notification des cas a été la plus importante, dans la région Est de l'Algérie, durant ces 5 dernières années (2006-2010). Parmi les déclarations de cas incidents d'hépatite C, la wilaya de Tébessa a notifié le plus grand nombre (858 cas), suivie de la wilaya de Khenchela (824 cas), de la wilaya de Souk Ahras (554 cas), de la wilaya de Batna (294 cas) et de la wilaya de Sidi Bel Abbes (289 cas). (Fig. 80).

La disparité de ces résultats est expliquée par la population étudiée. À l'ouest de l'Algérie, nous rapportant l'étude longitudinale prospective de 2009 jusqu'à l'année 2012 [210]. La population d'étude (N=131) a été colligée au niveau du service de gastro-entérologie du CHU d'Oran. Le recrutement des patients s'est fait prospectivement.

Cependant, les différents groupes étudiés, durant ces études ne représentent pas l'ensemble de la population Algérienne. La prévalence des anticorps anti VHC de notre étude reste plus faible que d'autres pays à savoir la Libye (6,8 %), l'Égypte (14,4%) et d'autres pays de l'Afrique centrale (5 à 6%) le Cameroun et le Burundi qui sont considérées comme des régions de forte endémicité (WHO 2011).

La prévalence des anticorps anti-VHC à travers le monde, varie avec les lieux géographiques et la nature de la population étudiée, avec des variations importantes d'une région à une autre et à l'intérieur du même pays. Les régions de l'Est, le Nord d'Afrique, et le Moyen-Orient semblent avoir la plus forte prévalence du virus de l'hépatite C (VHC) dans le monde entier ^[120]. La prévalence la plus élevée du VHC à l'échelle mondiale se trouve en Égypte (14,7%) ^[121].

Tableau 105 : Comparaison de la Séroprévalence des Hépatites C de notre étude et ceux des études nationales de l'Algérie

Études Nationales (Algérie)	Prévalence hépatite C
- 1ere enquête nationale (1998) IPA-INSP	1%
- Série Berkane. S (2003) : Etude des Hépatites Chroniques N=794 ^[204]	54,64%
- Enquête chez les donneurs de sang (2004) (ANS)	0,46%
- 2ème étude régionale à l'est (2005) : 6 wilayas	3,46%
- Enquête chez les donneurs de sang (2007) ANS	0,41%
- ANS 2008	0,48%
- Femme enceinte IPA, 1997, N= 6500; Enquête nationale (Alger)	0,3%
- Hémodialysés : N=7503 ; Enquête Nationale (2009)	23,9%
- ANS 2009	0,21%
- Agence Nationale du Sang (ANS) 2010	0,21%
- Bouzrara M, K Amoura, M Dekhil. (2013-014) ^[208] CHU d'Annaba.	3,758%
- Série Amani Nassima ^[210] Rétrospective 2009-2012 ; CHU ORAN	N=131
- Série Zemour Lakhdar ^[233] Rétrospective 2013-2016 ; EHU Oran	N=594
- Notre série 2009-2015 N-1413	4,56%

II.1.- LES AUTRES PAYS DU MAGHREB

Certes, la prévalence de notre étude, reste supérieure, à celle rapportée de certaines études réalisées dans certains pays du Maghreb, mais tout de même, nos résultats de prévalence pour l'hépatite C, rejoignent ceux du Maroc et de la Tunisie avec une légère différence de pourcentage, nous aussi nous partageons avec la Tunisie et le Maroc le gradient nord sud.

II.1.1. — LA TUNISIE

En Tunisie, l'endémicité de l'hépatite C est faible à moyenne dans la population générale et un gradient nord-sud confirmé. Sa fréquence est élevée au cours de la cirrhose et du CHC ^[241]. Le VHC a été responsable, dans deux études, de 8 à 21% des hépatites aiguës. Le dépistage des AC anti-VHC dans les dons de sang est devenu systématique depuis 1994. La prévalence des donneurs séropositifs varie selon différentes études de 0.4 à 1.18%. Dans une étude nationale à grande échelle, testant 11 507 sérums, il a été démontré un taux d'infection maximal au nord-ouest de la Tunisie et faible au sud : 1.7% et 0.2%

respectivement. Le VHC semble être incriminé dans la genèse des cirrhoses, avec une prévalence des AC anti-VHC qui varie de 35 à 40%, et du CHC avec une prévalence des AC anti-VHC estimée à 19%. Les hémodialysés constituent une population à haut risque avec une séroprévalence variant de 32.6 à 43%. En Tunisie, l'enquête transversale de prévalence dans la population générale faite en 2015 et 2016, a retrouvé 0,87% soit 99000 individus ^[212]. La Tunisie, comptait le plus grand nombre d'études, mesurant la prévalence du VHC parmi les groupes de la population générale, avec 15 articles et sept rapports ^[213].

L'abstraction de ces études a objectivé une prévalence du VHC dans la population générale entre 0% et 3% ^[213]. Parmi les groupes à haut risque, la prévalence du VHC a été mesurée chez les UDI (Usagers de Droque Intraveineuse) à 22% ^[213] et 29% ^[213]. Parmi les hémodialysés, plusieurs études ont rapporté différentes mesures qui allaient de 15% à 47%. ^[213]

Les études de (Djebbi et al. Langar et al.), ont calculé la prévalence du VHC chez les hémophiles et ont rapporté respectivement des résultats de 51% et 50% ^[213]. Chez les patients polytransfusés La prévalence du VHC était de 5% ^[213].

Pour les populations à risque intermédiaire, la prévalence du VHC a été mesurée à 1% chez les diabétiques, 20% chez les patients hospitalisés et les patients référés (non spécifiée) ^[213], et de 1% chez les employés de l'hôpital ^[213].

La série de Gorgi Y ^[214] en 1998 sur 3079 sujets sains du grand Tunis la prévalence était de 0,71%, la série de Triki H ^[215] en 1997 sur 10124 soldats originaires de toutes les régions de Tunis la prévalence retrouvée 0,31% (nord) et 0, 15% (sud).

Tableau 106 : La prévalence du VHC selon divers groupes de population en Tunisie

Série	Année	Nombre de sujets	Région	Prévalence
Gorgy Y	1998	3079	Ben Arous - Gouv. Tunis	0.71%
Triki H	1997	10 124	Soldats de Tunisie	Nord du pays 0.31% Sud du pays 0.15%
Triki H	1997	33 336	Plusieurs régions Tunisie	0.4%

Principales études de prévalence des AC anti-VHC dans la population générale.

La prévalence du VHC en Tunisie chez les patients atteints de cirrhose se situe entre 31% et 43%^[213], 21%^[213] chez les transplantés rénaux, et 19%^[215] chez les patients CHC.

Quant à la prévalence des AC anti-VHC chez les donneurs de sang en Tunisie des chiffres variant entre 0,56 et 1,09 %, avec la série de Abid S en 1997 sur 43000 donneurs de sang prévalence trouvée de 0,7%, pour la série de Hatira Sen 2000 sur 31130 de donneurs de sang une prévalence de 0,56%^[213].

II.1.2. — LE MAROC

Le taux que nous avons trouvé est supérieur à la prévalence des anticorps anti-VHC dans la population générale du Maroc pays voisin avec la wilaya de Tlemcen, qui varie entre 1,6% et 2%. L'estimation de la prévalence du VHC dans la population générale se situait entre 0,2% et 2%^[213]. Au Maroc, la prévalence exacte de l'infection par le VHC n'est pas bien connue.

Faute d'études épidémiologiques récentes. Le dépistage systématique des anticorps anti-VHC sur tous les dons de sang est devenu obligatoire au Maroc à partir de 1995.

Tableau 107 : La prévalence du VHC selon divers groupes de population au Maroc en 1995

Groupes de population	Prévalence
Patients hémophiles	42,4 %
Patients sous hémodialyse	35,1 %
Barbiers, hommes	5 %
Patients du service prénatal et public	0,5 %
Donneurs de sang	1,1 %
Femmes enceintes	1 %

Concernant la population générale marocaine, on se dispose des estimations de l'OMS selon lesquelles la séroprévalence du VHC varierait de 1% à 2.49%, aurait, d'après ce classement, une prévalence moyenne.

Ce classement est basé sur les résultats d'une étude préliminaire publiés en 1996 et estimant à 1.1% la prévalence des anti-VHC chez les donneurs de sang marocains^[213]. Benjelloun et al ont également rapporté que dans une population générale représentée par les femmes parturientes et la population militaire, la séroprévalence du VHC était de 1% et 0.5% respectivement^[216].

Tableau 108 : Prévalence des AC anti –VHC chez la population générale marocaine^[216]

Groupes	Nombre	Age moyen (années)	VHC+
Donneurs de sang	1000	29,8(18-50)	1.1%
Femmes parturientes	676	28 (20-45)	1.0%
Population militaire	2007	32(18-64)	0.5%

Parmi les groupes à haut risque, la prévalence du VHC a été mesurée chez les UDI, sur des petits échantillons à 32% à Nador et 23% à Tanger ^[216]. Il a été mesuré sur de grands échantillons dans les mêmes villes, une prévalence de 79% à Nador et 46% à Tanger ^[213]. Parmi les patients de dialyse, la prévalence du VHC variait de 35% ^[822] à 76% ^[823]. Les hémophiles ^[213] avaient des taux variables, la première étude 42% ^[822]. La deuxième étude, une prévalence de 41% ; tandis qu'une troisième étude récente en 2010, a rapporté une prévalence du VHC chez les hémophiles à 2%.

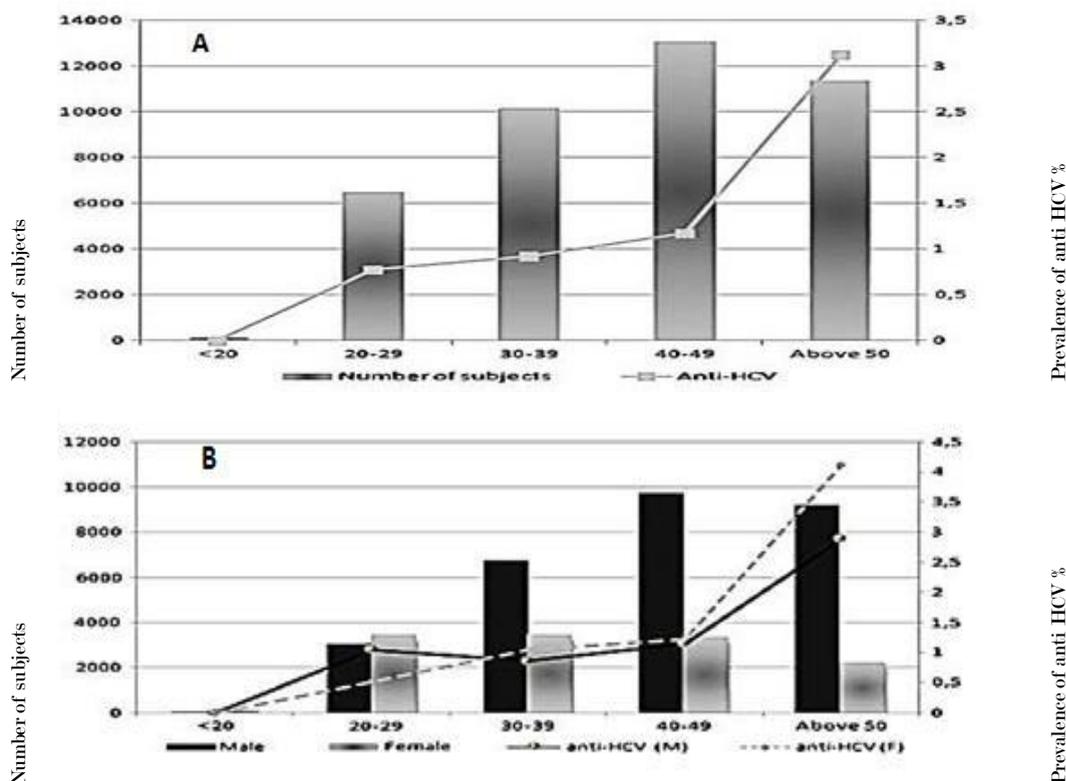
Une étude de la Séroprévalence des anticorps anti-VHC chez les patients de l'hôpital militaire Moulay Ismail (Meknès, Maroc) au niveau du laboratoire de biologie Médicale (année 2002–2005), a révélé une prévalence du VHC de 0,8% ^[217].

Une autre étude de la Séroprévalence de l'hépatite C chez les barbiers et leurs clients dans la Région de Rabat (Maroc), la prévalence a été signalée à 1% et 5%. Les personnes atteintes de l'hépatite chronique C ou aiguë au Maroc avaient une estimation de prévalence respectivement de 74% et 44% ^[217].

Récemment, dans une étude transversale Marocaine ^[218] qui s'inscrivait au programme de dépistage des hépatites B et C menées par l'institut pasteur de Maroc et effectuée dans 11 régions marocaines entre décembre 2005 et juin 2011 : 41269 individus ont été recrutés (le sexe ratio (M/F) = 2.3)

Fig. 81: séroprévalence de l'hépatite C au MAROC ^[218]

A. Prévalence de l'anti-HVC en fonction de l'âge ; B. Prévalence de l'anti-HVC en fonction du sexe



La séroprévalence a été de 1.58% et qui correspond à 651 patients séropositifs. De ces individus l'ARN viral a été détecté dans 70.9%. La prévalence de l'anti-VHC dans les groupes, inf. 20, [20-29], [30-39], [40-49], sup 50, respectivement, était de 0% ,0.77% , 0.92% ,

1.17% et 3.12%. Pour ces sujets, la prévalence anti-VHC augmenté avec l'âge (Fig. 81 A). La prévalence de l'anti-HVC chez 12497 femmes était de 1.48% (185 positives), ce qui est inférieur à celui des 28772 sujets masculins 1.62% (466 positifs). (Fig. 81 B).

Dans une étude plus récente, basée sur la quantification des infections virémiques (ARN du VHC positif), a estimé qu'au Maroc, la prévalence est de 0.8% (0.5–0.9) avec un nombre des personnes infectées chroniquement de 263.000 (190.000–328.000) ^[219].

II.1.3. — La Libye

En Lybie, la prévalence des AC anti-VHC dans la population générale est de 7.9% [99]. Ce taux élevé est probablement en rapport avec les mesures de transfusion sanguine dans ce pays. Une enquête nationale a estimé la prévalence du VHC dans la population générale en Libye autour de 1-2%. ^[220]. Parmi les groupes à haut risque en Libye, les UDI ont une prévalence du VHC à 94% (46%), tandis que les patients dialysés une prévalence allant de 21% à 43% ^[213]. Chez les populations à risque intermédiaire ^[213], les diabétiques (24%), les détenus (24%),

Les travailleuses du sexe (5%-7%), les infirmiers à l'hôpital (2%), personnel médical (3%) et agents de nettoyage de déchets hospitaliers. Parmi les patients hospitalisés, en maladies infectieuses, les personnes d'origines non-libyennes ont une prévalence du VHC de 54%, tandis que leurs homologues libyens avaient une prévalence de 45% ^[213].

II.1.4. — La Mauritanie

En Mauritanie, une étude a mesuré la prévalence du VHC. L'étude a testé 349 donneurs de sang à l'hôpital national, la majorité des donneurs était des hommes (333 contre 16 femmes). La prévalence retrouvée était de 1% ^[213]. Selon les estimations de l'OMS, la prévalence du VHC serait de 1.1%. Dans une autre étude réalisée chez des donneurs de sang ^[275], la prévalence de l'infection par le VHC était de 2.7%. Selon les auteurs, cette étude réalisée sur une population sélectionnée aurait sous-estimé la prévalence des infections par le VHC.

II.2. — L'Égypte

La prévalence des anticorps anti-VHC en Égypte est considérablement élevée, en comparaison avec nos résultats.

La prévalence y est l'une des plus élevées du monde 18,1 % (OMS 2015). Les mécanismes de transmission qui ont abouti à ce niveau d'infection chronique, à savoir les campagnes d'injection de médicament contre la bilharziose de 1920 à 1980, ont pu être reconstitués de manière assez précise ^[276]. Les injections lors des séances de traitement de masse avec un matériel réutilisable insuffisamment stérilisé, l'utilisation de flacons multi-doses et la répétition des cures ont permis, pendant plus de 50 ans, la transmission quasi silencieuse du VHC et aussi celle du VHB.

La prévalence de l'infection dans ce pays varie selon la région : 5.9 % à Alexandrie, 8.2 % au Caire, 28.6 % en Basse Égypte, 26.5 % en Moyenne Égypte et 19.4 % en Haute Égypte. ¹²⁷⁶¹ Parallèlement à l'exposition aux campagnes de traitement de masse et à leur durée.

Tableau 109 : Comparaison de la Prévalence de l'Hépatite C de notre étude et ceux de du Maghreb

Études Maghrébines	Auteurs	Prévalence HVC
Série de Rabat prospective 2010-2011		98 cas
1ère étude donneurs de sang, 1996	Genève: OMS, 2004	1,1%
Hôpital Hassan II de Fès 2006 ¹²³⁴¹	Aqodad N.	
Prévalence du vhc Maroc 2008 ¹²³⁴¹	A. Benouda,	0,9-1,1%
Hôpital militaire Meknès) Rétrospective 2009-2014/ ¹²⁴⁰¹	Fdil Mohamed	97 cas
Donneurs de sang au Maroc ¹²²⁴¹ 2002	Mrani S, et al.	
Donneurs de sang au Maroc ¹²³⁶¹ 2011	B. Adouani, et al.	
Population générale 2013 Tunisie	Baha et al..	0,6%
Femmes enceintes Hôpital Meknès CHU Fès 2014-2015	Mohammed Sbiti et al.	1%
Etude Tunisienne nationale de prévalence HV 2014-2015 ¹²¹²¹	Douggui Med et al.	0,87% (99000)
Hémodialysé Maroc Marrakech 2015	Azizan.K	12%
Donneurs de sang Lybie ¹²⁴²¹	Khmmaj A et al. 2010	85-189 ^{°°}
Donneurs de sang TUNISIE ¹²⁴¹¹	Safer(2006)	4-18 ^{°°}
Hémodialysés (Tunisie) 2006	Hmaied et al.	20%
Hôpital militaire RABAT étude rétrospective 2010-2012	Hafidi Zahid, et al.	2,45%
Série Marocaine 1996 ¹²¹⁶¹	Benjelloun.S	
Hépatites B et C chez les hospitalisés avec des hauts facteurs de risque Maroc	Atitar I, Achour J, Amrani L et al	

Les campagnes de masse ont cessé plus tardivement en Basse Égypte où la prévalence est la plus élevée. Cette épidémie iatrogène a silencieusement constitué un important réservoir de sujets infectés chroniquement à partir desquels une transmission secondaire devient possible, que ce soit par les soins réalisés dans de mauvaises conditions d'asepsie (soins médicaux ou dentaires) ou les injections illégales (usage de drogue par voie veineuse ou injections médicamenteuses« parallèles »). Les données du ministère de la Santé égyptien ont indiqué que, dans 5 régions totalisant 8 millions d'habitants, 9 % de l'ensemble des décès en 1996 étaient dus à une maladie chronique du foie, et que la mortalité pour cirrhose et CHC est en augmentation depuis plus d'une dizaine d'années ¹²¹¹¹.

Fig. 82 : Prévalence du VHC en Afrique du Nord (Baha et al 2013)



II.3. — En Europe

II.3.1 En France

La prévalence des anticorps anti-VHC en France est basse, en comparaison avec nos résultats. En effet, 2004, la prévalence, estimée par l'enquête de l'institut de veille sanitaire (INVS) ^[224], était de 0,84 % [0,65-1,10], soit 367 055 personnes ayant été infectées par le VHC au cours de la vie ^[20]. La prévalence des anticorps anti-VHC était estimée à 0, 73 % [0, 52-1, 02] chez les personnes nées en France métropolitaine et variait de 1, 69 à 10, 17 selon les pays d'origine Migrants.

Dans l'enquête InVS de 2004, la prévalence des anticorps anti-VHC était estimée à 1, 69 % [1, 07-2, 65] chez les personnes nées en zones de moyenne endémicité [3,5-6,5], soit une prévalence cinq fois plus élevée que dans la population générale. La prévalence des anticorps anti-VHC était plus importante chez les femmes: 11, 8 % [8, 5-16,1] que chez les hommes : 4,5% [3,3-6,3].

II.3.2. En Suisse

On estime que 50 000–70 000 personnes (0,7–1% de la population) sont infectées par le VHC, c'est-à-dire environ trois fois plus que celles infectées par le VIH selon les données de l'OMS en 2017.

II.1.3— Aux états Unis

Bien que le VHC constitue une épidémie au niveau mondial, il existe une grande variabilité dans sa répartition dans les différentes régions du monde ; en Amérique du nord (OMS 2017) la prévalence des anticorps anti HCV de (0, 3%) taux très bas, de celui enregistré dans notre groupe d'étude.

II.1.4. — En Asie

Et plus précisément en Inde, les chiffres de prévalence des anticorps anti HCV encore plus faibles que les chiffres de notre série (0,28 à 0,35 %), tandis que, le Pakistan et la Chine sont des pays avec des taux d'infection chronique élevés qui dépassent nettement ceux de notre cohorte selon les données de l'OMS 2017.

II.1.5. — Nouvelle estimation mondiale de la séroprévalence de l'hépatite C :

Dans une étude plus récente ^[219], basée sur la quantification des infections virémiques (ARN du VHC positif), a estimé que la prévalence de l'Algérie est de 0.8% (0.5–0.9) avec un nombre des personnes infectées chroniquement de 263.000 (190.000–328.000).

Récemment, une méta-analyse de Khayriyyah Mohd Hanafiah, estimant la séroprévalence Mondiale des AC anti VHC en fonction de l'âge utilisant Trois bases de données Ovid, Medline, Embase et Cinahl ^[20] a rapporté que, l'Asie centrale et de l'Est et Afrique du Nord/ Moyen-Orient sont estimées à forte prévalence (>3,5%).

L'Asie du Sud et du Sud-est, l'Afrique subsaharienne, andine, centrale et australe Amérique latine, Caraïbes, Océanie, Australie et Europe centrale, orientale et occidentale Europe ont prévalence modérée (1,5% -3,5%); alors que l'Asie-Pacifique, Latin Tropical Amérique, et l'Amérique du Nord ont une faible prévalence (<1,5%).

II.1.5.1. — Afrique sub-saharienne

La prévalence selon l'âge est similaire dans l'Est, centrale et Afrique sub-saharienne du Sud, les deux derniers ayant la prévalence beaucoup plus faible par rapport à d'autres régions d'Afrique sub-saharienne. La prévalence augmente avec l'âge, jusqu'au pic de prévalence de 5,3% -6,7% atteint à 55-64 ans en 2005. Ce pic est suivi par une légère diminution de la prévalence atteignant 4,4% -5,3% en 85 ans et plus.

En Afrique de l'Ouest subsaharienne deux pics de fréquence; d'abord à 15-19 ans avec 4,7% et 2,6%, et la seconde à 55-64 ans, pour atteindre 8,8% et 8,1% en 1990 et 2005, respectivement.

II.1.5.2. — L'Amérique du Nord

Le groupe d'âge à 55-64 ans en 2005 ayant une prévalence totale de 1,3% (0,9% -1,9%). L'Amérique andine latine avait le pic de prévalence le plus élevé, suivie par les Caraïbes, centrale d'Amérique latine, Sud de l'Amérique latine, et Tropical Amérique latine.

II.1.5.3. — La Méditerranée orientale

La prévalence totale en Afrique du Nord et le Moyen-Orient a diminué de 4,2% (2,8% -6,2%) en 1990 à 3,7% (2,6% -5,1%) en 2005, bien que cette baisse soit non significative. Un pic de prévalence légèrement plus élevé en 1990 (6,7% -13,4%) par rapport à la prévalence en 2005 (6,1% -10,7%) à l'âge de 55-64 ans, et qui diminue par la suite.

II.1.5.4. — Europe

Dans les régions européennes, la séroprévalence augmente généralement avec l'âge, de 55-64 ans et diminue. Dans l'Ouest Europe, la prévalence augmente de 2,5% en 1990 à 3,9% en 2005. L'Europe de l'Est est estimée à la prévalence la plus élevée à 5,2 %, suivie par l'Europe centrale avec une prévalence de 4,7%). Contrairement à 2005, un pic au début de l'âge de 1-4 ans est également considéré en Europe centrale en 1990. En Europe de l'Ouest, la prévalence totale a augmenté de 1,5% en 1990 à 2,4% en 2005.

II.1.5.5. — Asie

De 1999 à 2005, la prévalence augmente à l'âge de 55-64 ans en Asie centrale, Asie de l'Est (, en Asie du Sud, l'Asie du Sud-est et l'Asie-Pacifique. La prévalence la plus élevée dans la région centrale de l'Asie en 1990 et en 2005. La prévalence en Asie de l'Est augmente de 2,2% (95) en 1990 à 3,7% en 2005.

Cette méta-analyse a estimé que globalement la prévalence mondiale et le nombre de personnes avec anti-VHC a augmenté de 2,3% à 2,8% avec un chiffre de 122 millions de personnes pour atteindre plus de 185 millions entre 1990 et 2005(465). Cette estimation a été également retrouvée dans notre analyse, bien que la durée de notre étude était inférieure que celle-ci.

Tableau 110 : Charge de morbidité de l'hépatite dans le monde

Charge de morbidité	Population en million 2005	Prévalence (%)
Asie-Pacifique (revenu élevé)	> 180	1.4
Asie centrale	> 77	3.8
Asie de l'est	> 1351	3.7
Asie du sud	> 1520	3.4
Asie du sud-est	> 577	2.0
Australasie	> 24	2.7
Caraïbes	> 42	2.1
Europe centrale	> 119	2.4
Europe de l'est	> 212	2.9
Europe de l'ouest	> 409	2.4
Andes latino-américaines	> 50	2.0
Amérique latine centrale	> 216	1.6
Amérique latine du sud	> 58	1.6
Amérique latine tropicale	> 193	1.2
Afrique du nord/Moyen-Orient	> 420	3.6
Amérique du nord (revenu élevé)	> 337	1.3
Océanie	> 8	2.6
Afrique centrale sub-saharienne	> 87	2.3
Afrique de l'est sub-saharienne	> 317	2.0
Afrique du sud sub-saharienne	> 68	2.1
Afrique de l'ouest sub-saharienne	> 303	2.8
Dans le monde	>6500	2,8

Source: Mohd Hanafiah et al. (2012) [12]. GBD, Global Burden of Disease (study)

III.- La prévalence de l'hépatite B

Notre étude a estimé une prévalence de l'Ag HBS à 2,91% dans l'ouest algérien au sein de la population étudiée sans une caractéristique particulière de celle-ci. Ce résultat rejoint les données des autres études nationales faites jusqu'à présent classant l'Algérie en zone géographique de moyenne endémicité. La vaccination précoce et systématique des nouveaux en Algérie depuis 2002 a permis de stopper la transmission per et périnatale de l'infection au VHB.

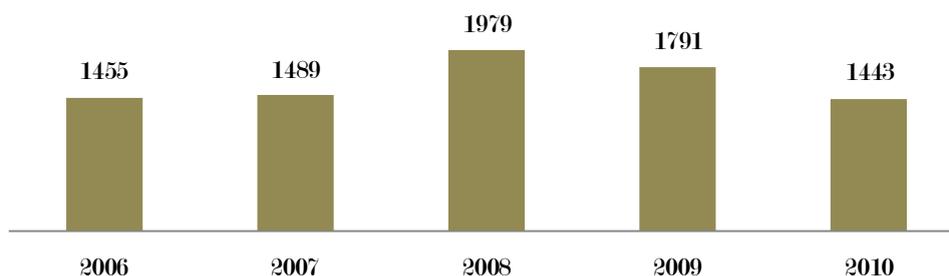
Les données de la situation épidémiologique, des hépatites virales B durant cinq années consécutives (2006 - 2010), réalisée à partir du système de déclaration des maladies à déclaration obligatoire et du dépistage des hépatites B chez les donneurs de sang (réseau intranet du ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière), avaient apporté les informations suivantes :

— Durant les années 2006,2007 et 2008, il y a eu une augmentation de la déclaration de nouveaux cas d'hépatites B dans le réseau intranet (MSPRH). À partir de 2009, une légère

diminution des déclarations est notée avec : 1791 cas incidents d'hépatite B en 2009 et 1443 cas incidents d'hépatite B pour l'année 2010. (Fig. 83)

- Chez des donneurs de sang les prévalences enregistrées par la BNS sur 400000 dons de sang par an étaient respectivement de : en 2009 la prévalence était de 1,08%, en 2011 à 0,69%, et en 2013 0,30%.

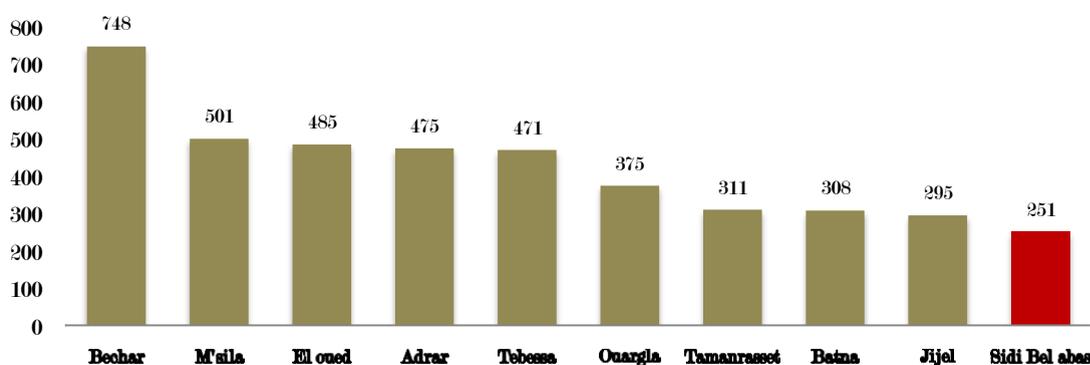
Fig. 83 : Répartition des cas incidents de l'hépatite B déclarés, réseau intranet MSPRH (Algérie 2006-2010)



L'enquête Nationale Séro épidémiologique (1998) faite au nord, sud, les hauts plateaux sur un échantillon 4 millions d'habitants, avait retrouvé sur les 8125, un AgHBs positif chez 86000 ; enregistre une prévalence de **2,15%**(1,40-3,23).

Selon les wilayas, la répartition des cas déclarés d'hépatite B au niveau du réseau intranet, montre que la wilaya de Béchar occupe la première position durant ces 5 dernières années (2006-2010) avec un cumul de 748 cas, suivi de la wilaya de M'sila avec 501 cas déclarés d'hépatite B, la wilaya d'El Oued avec 485 cas déclarés, la wilaya d'Adrar avec 475 cas déclarés et la wilaya de Tébessa avec 471 cas déclarés. (Fig. 84)

Fig. 84 : Répartition des cas incidents d'hépatite B déclarés selon les wilayas réseau intranet MSPRH - Algérie 2006-2010



Notre résultat se rapproche à celui qui a été obtenu par l'enquête de séroprévalence de l'hépatite B faite en 2006 dans 6 wilayas de l'est de l'Algérie (Batna .Khenchela. Tébessa. Oum el Bouaghi. Souk- Ahras. M'Sila) sur 6049 prélèvements sanguins.

La prévalence était de 1,53%(0,70%-2,68%) ; et le résultat d'une étude rétrospective au service de microbiologie CHU Annaba, d'une durée étendue du mois de janvier 2013 à décembre 2014 ; la population étudiée concernée des patients hospitalisés et externes de cette wilaya. La méthode utilisée pour le diagnostic : ELISA. Le nombre de tests pour l'hépatite virale B

dans l'année 2013 est de 5833 dont 100 sont HBV positifs, une prévalence de : 1,71%, le nombre de tests dans l'année 2014 est de 7010 avec 233 tests positifs, une prévalence de 3,32%. la prévalence chez les externes est de 0,17% ¹²⁰⁸¹. Quant à l'étude de N. Nebab, sur 2984 personnes qui avaient l'intention de se marier dans la wilaya d'Alger durant l'année 2008. 16 résultats positifs prévalence de l'hépatite B dépistée est de 0,2 % ¹²⁰⁹¹.

Les études de séroprévalence chez la femme enceinte réalisées à Alger ont montré en 1996 avec N= 3500 : 2,2%, en 1998 N= 600: 1,8%, en 2008 N= 3578 : 1,06 et à Annaba(2004) N= 3044: 2,47%. Tandis qu'une enquête nationale chez les hémodialysés en 2008 sur 7508 prélèvements de sérum a retrouvé 788 AgHBs positifs et une prévalence de 10, 50%(source Ministère de la santé).

En Algérie, la restitution des données portant sur les hépatites virales professionnelles en 1999 a montré une prévalence des marqueurs du VHB de l'ordre de 30,6 % chez les soignants à Alger ¹²²²¹. Nous rapportons les derniers chiffres de prévalence des différentes séries nationales et maghrébines, et que nous avons répertorié dans les tableaux suivants

Tableau III : Comparaison de la Séroprévalence des hépatites B de notre étude et les autres études de l'Algérie

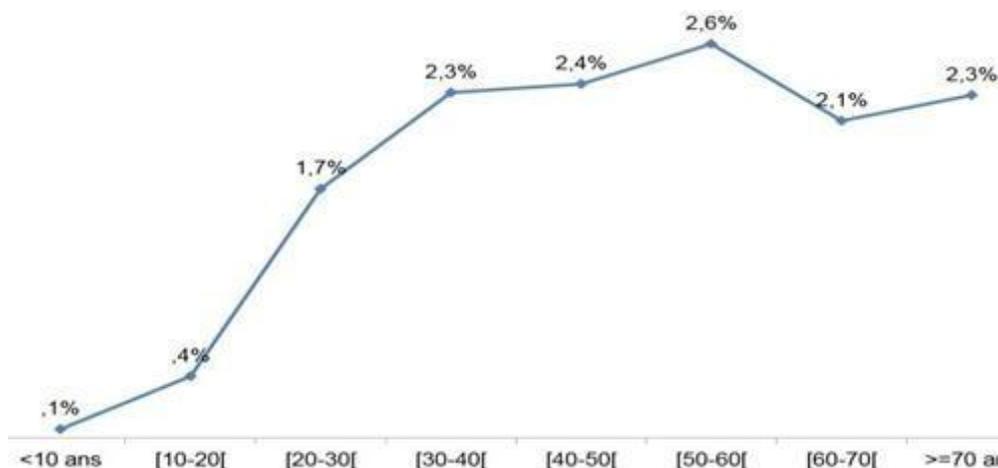
Études Nationales (Algérie)	Prévalence de l'hépatite B
1ere enquête nationale (1998) IPA-INSP-OMS- Série Berkane (2003) : Etude des Hépatites Chroniques N=794 ¹²⁰⁴¹	2,15 [1,40-3,23]%
Enquête chez les donneurs de sang(2004)(ANS)	0,95%
2ème enquête régionale à l'est(2005) :6wilayas INSP-IPA	1,53[0,70-2,68]%
Enquête chez les donneurs de sang(2007) ANS	0,99%
ANS 2008	1,09%
Enquête nationale chez la Femme enceinte IPA(Alger) 20081	,03%
Enquête Nationale (2009) Ministère de la santé	10,5%
ANS 2009	1,08%
Agence Nationale du Sang(ANS) 2010	0,39%
CHU d'Annaba. Service Microbiologie-5614	1,71%,
Notre série 2009-2015	2,91%

III.1. — Dans les pays du Maghreb

Nos résultats de prévalence pour l'hépatite B, rejoignent ceux du Maroc et de la Tunisie avec une légère différence de pourcentage, nous aussi nous partageons avec la Tunisie le gradient nord sud.

III.1.1. — la Tunisie

L'hépatite virale B est moyennement endémique, le taux de portage chronique de l'AgHBs avant 2015, dans la population générale, a été estimé à 4-7 % avec un gradient Nord – Sud selon les études ¹²²³¹.

Fig. 85 : Prévalence de l'hépatite B en TUNISIE (2015-2016) ^[212]

Des séroprévalences beaucoup plus élevées ont été observées dans certaines populations à risque notamment les hémodialysés (19,5 %), les cirrhotiques (39,5 %) ou les sujets atteints de carcinome hépato-cellulaire (48 %) ^[223].

Ainsi avant la toute dernière enquête nationale, la prévalence en Tunisie était estimée entre 2 et 4%(prévalence intermédiaire) ; mais avec l'impact de la vaccination pour les nouveaux nés (introduite depuis 1995), et le renforcement des mesures préventives: dépistage chez les futures mariés, la femme enceinte, les donneurs de sang et les groupes à risque.

La dernière enquête de séroprévalence de 2015-2016, a retrouvé une prévalence Nationale de l'AgHBS à 1,8%(215000individus) ^[212], rejoignant ainsi nos résultats.

III.1.2. — Le Maroc

Pays limitrophe avec l'ouest algérien, est un pays à faible endémicité avec un gradient Nord-Sud ; en effet, on s'attendait à une prévalence proche de celui -ci vu sa proximité de la région de l'ouest algérien, notamment de la wilaya de Tlemcen , l'épidémiologie du virus de l'hépatite B (VHB) n'est pas précisément connue au Maroc, et peu d'études épidémiologiques sont disponibles cependant la prévalence de l'AgHBS dans la population générale est de l'ordre de 2,6% ^[216] et peut atteindre jusqu'à 13 % dans certaines régions du Sud. La prévalence de l'HVB au Maroc en 2002 était de 2.40 % ^[216]. Les études de séroprévalence sont anciennes et elles ont été réalisées chez les donneurs de sang (Mrani et al. 2002) ^[224], retrouvent des prévalences estimées respectivement à 2.5% et 1%.et l'étude de Djeriri et al. en 2008 a rapporté chez les professionnels de santé des prévalences de 0,9 à 7 % ^[225].

Également, deux études, ont été réalisées en 2005 et 2009 (Boulaajaj et Al 2005, Atitar et Al 2009) ^[226,227] chez des malades à risque ; les prévalences d'infection par le VHB trouvées sont respectivement ; 2% et 15.8%. Toutes ces études ont été réalisées dans les grandes villes du Maroc Casablanca, Marrakech.

L'étude récente de séroprévalence du VHB chez la population jeune active à Marrakech ^[228] menée de 2013 à 2015, a été estimée à 0,55% sur un effectif de 20192 personnes. Ce taux est très faible par rapport à notre étude.

Fig. 86 : Prévalence de l'hépatite B (Maroc 1995-2005)

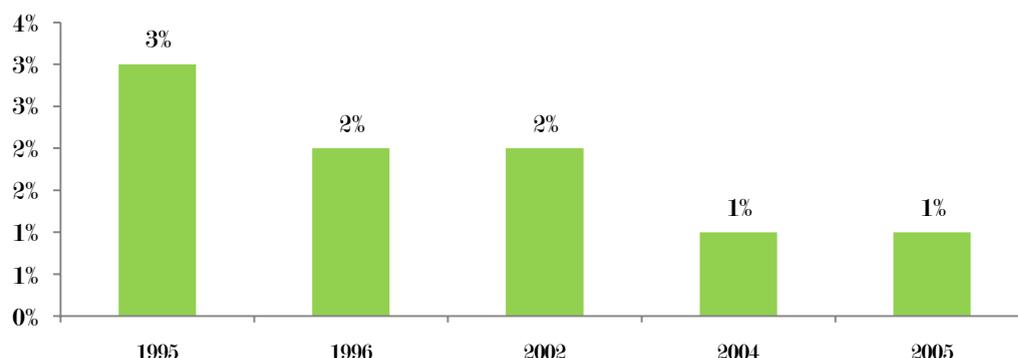


Tableau 112: Comparaison de la Prévalence de l'Hépatite B de notre étude et ceux des Pays du MAGHREB

Études Maghrébines	Période	Prévalence %	Auteurs
1. Série de Rabat (hémodialysés)	2010-2011	11%	Mohamed Lamine
2. Hôpital Hassan II Fès ^[234]	2009-2015	N=154	Aqodad N, Traore O.
3. Donneurs de sang au Maroc ^[224]	2002	2,5%	Mrani S et al
4. Donneurs de sang au Maroc ^[236]	2011	1,34%	B. Adouani, R. Alami
5. femmes enceintes Hôpital Milit.Meknès Fès	2014-2015	2,35%	M.Sbiti, H. Khalki
6. Prév. hépatite B facteurs de risque Maroc ^[235]	2012	1,66%	A. Sbai, W. Baha, H. Ougabrai
7. Séroprévalence de l'hépatite B Marrakech ^[228]	2016 ^[228]	0,55%	F.Baadi
8. Prévalence AgHBs pop. générale Tunisie ^[217]	2008 ^[217]	1,5%	Ezikouri S,Chemin I, Chafik A,
9. Etude Tunisie hépatites virales ^[212]	2014-2015	1,8%	Douggui M. Hédi
10. Hôpital FSI La Marsa femmes enceintes ^[243]	2008	3-4%	Hannachi N,bahri O, Mhalla
11. CHU Hassan II Fès femmes enceintes ^[244]	2010	1,3%	Sekkat
12. Donneurs de sang Lybie ^[242]	2010	12-24%	Khmmaj A et al.
13. Donneurs de sang Tunisie ^[241]	2006	50-100%	Safer
14. Hémodialysé (Tunisie)	2006	26%	Hmaied et al.
15. Hôpital militaire Rabat étude rétrospective	2010-012	3,97%	H. Zahid, R.Hadef
16. VHC, VHB, VIH hémodial. IbnRochd Casa ^[226]	2005	2%	K, Younes et al.
17. Préal. hépatite hôp. Cheikh Zaid Rabat	2007	4,25%	Bouinane S, et al.
18. Professionnels santé ^[225]	2008	1%	Djeriri K. et al
19. Prév marqueurs hépat. B et C haut FDR Maroc ^[227]	2009	15.8%	Atitar I, Achour J, et al
20. Série Tunisienne ^[223]	-	3 – 13%	Bahri
21. Lybie, Donneurs de sang	-	16%	INS
22. Mauritanie, donneurs de sang	-	16%	ANS

Une étude de prévalence de l'hépatite virale B faite sur les enfants marocains ^[229], a révélé que 7.71% de ces enfants possédait au moins un marqueur sérologique, l'AgHBs était positif chez 1.53% des cas. Benjelloun a enregistré chez les détenus une prévalence de (5,6%) et chez les patients qui consultent pour une infection sexuellement transmissible (3%) ^[216]. D'autres

études marocaines réalisées à Rabat sur un échantillon de N=8987, prévalence retrouvée de (2,8%) en 1999^[230] et à Casablanca sur un effectif de 47272 (2,42 %) en 2002^[231].

L'étude de N.Aqodad en 2011, sur la Prévalence de l'Ag HBS chez des donneurs de sang à Guelmin au Sud du Maroc N=776 a retrouvé une prévalence de l'AgHBS de 1,3 %^[234].

Récemment l'étude de Sbai et al.^[235] en novembre 2012, a évalué la prévalence de l'infection par le VHB, chez une population active marocaine sur un effectif de 16634 volontaires dépisté pour l'AgHBS, par le test immunoenzymatique de type Elisa de troisième génération. Un total de 276 personnes est trouvé positif au test de dépistage avec une prévalence du portage de l'AgHBS à 1,66 % qui est faible par rapport à notre prévalence. avec des prévalences estimées respectivement à 2,5% et 1%.

Une étude récente, dans une population constituée de jeunes, candidats au recrutement aux Forces Armées Royales réalisé au niveau du Laboratoire de Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech montrent que seules 113 personnes sont positives pour le VHB, soit une prévalence globale de 0,55% dans la population active. Ces résultats obtenus situent le Maroc parmi les pays à faible endémicité. Les autres études nationales de prévalence de l'hépatite B chez les donneurs de sang au Maroc est de 1,34% avec un minimum enregistré à El Jadida (0,43 %) et un maximum observé à Errachidia (2,86 %) ^[236], et de 1,66% chez une population active marocaine lors d'une campagne de dépistage gratuit de l'hépatite B dans les 15 villes marocaines suivantes : Rabat, Salé, Kenitra, Casablanca, Eljadida, Mohammedia, Khouribga, Benslimane, Berrechid, kalaat sraghna, Safi, Settat, Béni Mellal, Marrakech et Agadir^[235].

II.2. — LES AUTRES PAYS DE L'AFRIQUE

Dans une étude comparative réalisée en 2000^[237], entre différents pays du monde (Moyen Orient, Japon, Chine, Afrique subsaharienne et Afrique du Nord) ; a montré que la plupart des pays africains, tel que le Sénégal et l'Égypte, ont une endémicité élevée sauf le Maroc et la Tunisie qui font partie des zones d'endémicité intermédiaire.

Toutefois, notre prévalence de l'hépatite B, demeure plus faible que celui retrouvé dans d'autres pays d'Afrique sub-saharienne qui constitue une zone de haute endémicité, un taux de prévalence compris entre 8 % et 18%^[238], comme la Mauritanie (16 à 25 %) · le Sénégal (16,27%), la Tanzanie (8,8 %) , le Mali 14,7%, la Cote d'Ivoire 9%^[238].

II.3. — EN ASIE

Notre résultat dépasse celui rapporté en Inde (1,28 à 1,6 %). par ailleurs, il demeure moindre que celui de la Chine et l'Asie du Sud-Est, qui sont des pays de Forte prévalence du VHB (OMS 2017).

II.4. — LE MOYEN- ORIENT ET LE BASSIN MÉDITERRANÉEN

La prévalence de l'infection chronique à VHB varie dans le bassin méditerranéen et le moyen- orient ; ainsi la prévalence de l'Ag HBS chez les femmes en âge de procréer selon l'organisation mondiale de santé du Comité régional de la Méditerranée orientale 2009^[239]

est : au Soudan, Somalie 11,5 %, en Égypte, Iraq, Maroc, Yémen 4,3 %, en Afghanistan, Pakistan 3,6 %, en Arabie saoudite, Bahreïn, Émirats arabes unis, République islamique d'Iran, Jamahiriya arabe libyenne, Jordanie, Koweït, Liban, Oman, Palestine, Qatar, République arabe syrienne, Tunisie, tous ces pays ont une prévalence de 2,5% [239].

II.5. — EN EUROPE

Notamment en France, la Prévalence dans la population générale, de l'infection chronique par le VHB est très faible par rapport à nos résultats avec 0,65% (IC95% : 0,45-0,93%) [221]. La prévalence de l'hépatite B rapportée chez des donneurs de sang français, américains en 2002 et grecs est très basse, elle est de 0,12 %, 0,076 % et 0,4 % respectivement [221].

Tableau 113 : Séroprévalence des Hépatites B&C de notre série avec certains pays d'Afrique et l'Asie.

Pays	Hépatite B	Hépatite C
Sénégal	16,24%	0,8%
Mali	8 a 12%	4,64%
Niger	8,8% 13,97%	4,4%
Mali (donneurs de sang CNTS)	12,1%	-
Égypte	2 - 7%	9 - 14,4%
Arabie saoudie	>8%	1,8%
Jordanie	>8%	2,9%
Pakistan	3,6%	4,9%
Indonésie	4 - 7,4	2,1%
Chine [245]	8,5 - 10%	3,2%
Inde	1,5%	0,5 - 1,5%
Japon	10%	1,5 - 2,3%
Notre Série	2,91%	4,56%

Source OMS 2017

Tableau 114 : Prévalence de l'Hépatite B et C de notre étude et ceux de certains pays de l'Europe, et L'Amérique

PAYS	Hépatite B	Hépatite C	Auteurs
France 2004 (in VS) [221]	0,65-1%	0,7-1%	Mefre et al.
Espagne [246]	0,7%	>1%	J.A.M.-Gámez, Javier S.
Suisse	0,7% a 1%	0,8%	OMS
ITALIE	0,91%	4%	OMS
USA	0,076%	1,4%	OMS
Grèce	0,4%	1,6%	OMS
Notre Série	2,91%	4,56%	

IV. — La fréquence du recrutement des hépatites virales B et C

Durant les six années de notre étude ;la fréquence du recrutement, des hépatites virales B et C n'a pas cessé d'augmenter, prédominant pour l'hépatite C, par rapport à l'infection virale B. En effet, pendant les 6 ans on a notifié :

- en 2009 (84VHB/98VHC), cirrhoses post virale B/C (72)
- en 2010 (30VHB/83VHC), cirrhoses post virale B/C(40)
- en 2011 (61VHB/86VHC), cirrhoses post virale B/C(21)
- en 2012 (46VHB/85VHC), cirrhoses post virale B/C(43)
- en 2013 (78VHB/111VHC), cirrhoses post virale B/C (25)
- en 2014 (85VHB/91VHC), cirrhoses post virale B/C (86)
- en 2015 (69VHB/65VHC) ; cirrhoses post virale B/C (54).

Ceci peut s'expliquer par le fait ,qu'il n'ya pas à ce jour, de vaccin pour l'hépatite C ,aussi la généralisation des tests de dépistage systématique de l'infection VHB-VHC lors des dons de sang et d'organes dans les différents centres de transfusion sanguine en Algérie (arrêté du 24 mai 1998) , la Vaccination systématique des personnes exposées au risque d'infection VHB (arrêté du 25 avril 2000) et l'intégration de la vaccination contre le VHB dans le calendrier vaccinal de l'enfant (arrêté du 10 septembre 2002) alors que pour l'hépatite C, il n'ya pas de vaccin cependant une meilleure sensibilisation des Médecins vis-à-vis de ces infections explique l'importance de la fréquence de recrutement devenu croissante dès 2009 .

Sur l'ensemble de la période, le nombre des hépatites virales B &C par année augmente, ainsi que le pourcentage qui passe de 10,82% en 2010 à 13, 02% en 2015. En l'absence de nouvelles estimations de prévalence au niveau national, notre analyse de la population de l'ouest algérien hospitalisée dans la période 2009-2015 au niveau des trois centres de références pour la prise en charge des hépatites, nous a permis de suivre les tendances des prévalences de l'hépatite chronique B et C dans cette population certes très spécifique, mais de recrutement régional. Nous avons une fluctuation régulière de la fréquence de l'hépatite B dans cette population depuis 2009 et constatons que la fréquence de l'hépatite C a augmenté faiblement entre 2011 et 2014, passant de13, 40% à 14,70% puis est restée stable depuis 2015. Cette tendance à la diminution de la prévalence de l'hépatite B est à rapprocher de celle observée dans les autres wilayas du pays des cas incidents de l'hépatite B déclarés, par réseau intranet MSPRH (Algérie 2006-2010). Pour l'hépatite C, nous ne retrouvons pas les mêmes tendances dans la population d'étude, chez qui la fréquence augmente régulièrement.

Nos résultats doivent, donc être interprétés en tenant compte des limites liées aux caractéristiques de la base de données utilisée (biais de sélection), discutés plus haut, des évolutions dans le temps des modalités de prise en charge des hépatites B et C et au choix des cas retenus pour notre analyse. Nous avons choisi les cas de patients âgés de 18 ans à 80 ans et hospitalisé au moins une fois avec un diagnostic principal, relié aux hépatites chroniques B ou C.

Notre population d'étude regroupe 1413cas d'hépatites B et C, dont 844 porteurs d'une sérologie de l'hépatite C positive, 564 avec un Ag HBS positif repartis selon le stade évolutif de l'infection virale en trois groupes:

- 619 cas d'hépatite virale C chronique,
- 453 cas d'hépatite virale B chronique
- 341 cas au stade de cirrhose cliniquement évidente post viral B & C dont 5 avec une coïnfection B et C.

Avec :

- Insuffisance hépatocellulaire à l'admission (ictère, ascite, encéphalopathie) chez 19%(N=269)
 - Hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes chez 6,25% (n=94/225) pour les cirrhoses post virales C, et 3,4%(n=48/111) pour les cirrhoses post virales B.
 - Chez 35 patients (2,47%), le diagnostic est soulevé par la découverte fortuite de varices œsophagiennes à la fibroscopie indiquée pour une symptomatologie digestive atypique ; chez 7%(N=99patients) diagnostic évoqué devant une ascite, ou des signes échographiques d'hypertension portale chez 41patients (2,9%).
 - Une hépatomégalie tumorale sur hépatopathie sous-jacente est révélatrice chez 0,9%(n=13) pour cirrhose post B, et 1,55%(n=22) pour cirrhose post C.
 - Chez 2 patients (0,55%), le diagnostic de cirrhose est porté en per opératoire.
- Pour les patients atteints d'hépatite B, il s'agissait d'une hépatite chronique dans 80,31% des cas et d'une cirrhose dans 19,69 %, concernant le portage de l'infection VHC de nos patients 73,34% à une hépatite virale chronique et 26,66% une cirrhose.

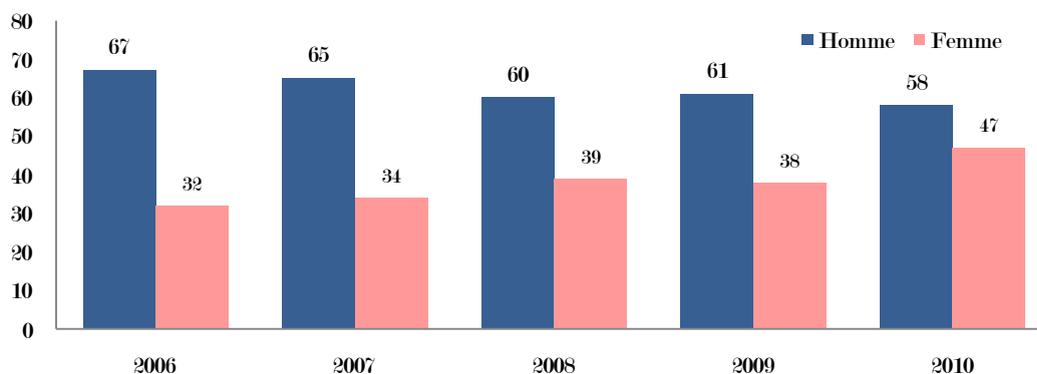
La population rurale (N=618), de notre série est à risque d'infection par le VHB, et le VHC au même titre que la population urbaine ; soulignant l'importance des campagnes de vaccination contre le VHB faite par les services concernés et une meilleure sensibilisation au dépistage du VHC des professionnelles de santé, en cas d'anomalies clinique-biologiques et les sujets à risque.

V. — CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AVEC HÉPATITE VIRALE B

V.1. — LE SEXE DES PATIENTS AVEC HÉPATITE CHRONIQUE VIRALE B :

Pour les 453 cas d'hépatites B, on note une légère prédominance masculine avec un sexe-ratio de 1,43(267H/186).cette prédominance masculine a été rapportée par toutes les études nationales et internationales.

Les données statistiques du MSPRH, de la répartition des cas déclarés d'hépatite B selon le sexe, montre qu'il y a plus d'hommes que de femmes atteints d'hépatites B durant ces 5 dernières années (2006 - 2010) (voir Fig. 87).

Fig. 87 : Répartition par sexe des cas incidents des hépatites B,

Réseau intranet MSPRH, Algérie 2006- 2010

Au centre (le nord de l'Algérie), l'étude de S. Berkane en juin 2003 sur une série de 124 patients porteurs de l'hépatite B a conclu à un sex-ratio de 2,07 ^[204].

Une autre étude algérienne faite en 2008 à l'est par S. Khelifa sur un échantillon de 75 patients AgHBS positives le *sex-ratio* était de 1,7 ^[44]. Une autre étude faite à Alger rétrospective à l'Hôpital Bologhine n=1189 (1995-2014) a objectivé un sex-ratio de 1,75 ^[205]. À l'Ouest algérien, un travail rétrospectif mené par le service d'épidémiologie du CHU de Tlemcen de 2001 à 2009 a retrouvé un sex-ratio de 3,33 sur une population de 104 patients ^[247]. Dans une étude réalisée par L. Mallem en 2015 à Oran sur une série de 151 cas ^[232], on rapporte un sexe ratio de 1,07(78H/73F); l'autre étude ^[233] en 2017, à Oran sur une série de 271 patients un sexe-ratio de 1,22 a été notifié. Au Maroc l'étude de Sbai et Kitab ^[235,248] a retrouvé un *sex-ratio* respectivement de 1,35 et 1,97.

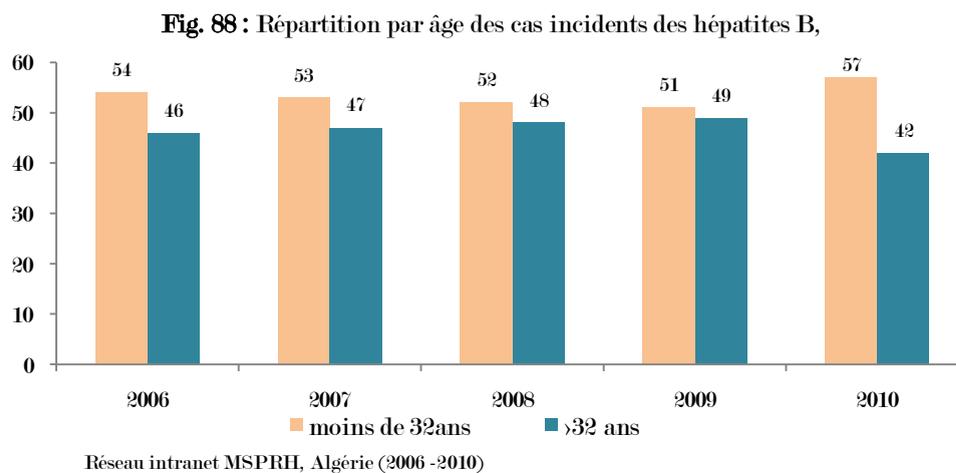
En Tunisie l'étude Ayad ^[249] a révélé un sex-ratio 2,48. Cependant une prédominance masculine a été rapportée par d'autres auteurs européens.

En France la prévalence de l'AgHBS était plus élevée chez les hommes: 1,1% [0,73-1,67] que chez les femmes : 0,21 % [0,1-0,47], quelle que soit la classe d'âge. Elle était maximale chez les personnes de 30-39 ans et 50-59 ans pour les hommes et chez les 18-29 ans et 40-49 ans pour les femmes ^[20]. En Italie des pourcentages allant jusqu'à 76, 2% ^[250].

Cette prédominance masculine pourrait s'expliquer peut être par le mode de vie de l'homme différent de la femme, l'exposant au contact des facteurs de risques plus souvent que la femme. Elle suscite des questions sur la susceptibilité à l'infection selon le genre et/ou la différence de réponse immunitaire à l'infection.

V.2. — L'ÂGE DES PATIENTS AVEC UNE HÉPATITE CHRONIQUE VIRALE B

La moyenne d'âge de nos patients atteints de l'infection virale B est de 41,29±14,85 ans, avec des extrêmes de 16 et 79ans. Les classes d'âge les plus touchés sont : les 25-35 ans suivis par les 35-45ans sans de différence significative entre les deux sexes ; les fréquences relatives diminuent avec l'âge .Nos résultats se sont pas lointains des séries algériennes sus cités ^[44,204,232] au centre 37et 36 ans, à l'est 35 ans, à l'ouest 39 ans.



La distribution selon l'âge des cas déclarés d'hépatite B dans le réseau intranet du MSPRH montre que ce sont les personnes jeunes âgées de moins de 32 ans qui sont les plus atteints par le VHB, durant ces 5 ans dernières années. (Fig. 88)

L'étude rétrospective des caractéristiques anatomo-cliniques de l'hôpital Bologhine à Alger sur un échantillon de N=1189 (1995-2014) ^[205] a retrouvé un âge moyen de 37,2ans avec des extrêmes de 16 -81ans. Par ailleurs plusieurs séries ont rapporté un âge moyen tournant autour de la quarantaine avec un âge de 39ans à Oran, à Tlemcen, la population était plus âgée (46 ans), les autres séries nationales des âges de 39 et 40,8 ans ^[232,233].

Au Maroc

L'âge de la série marocaine est pratiquement le même que le nôtre 40,5 ans en raison de la situation géographique de ce pays près de l'ouest algérien et plus précisément la wilaya de Tlemcen,

En Tunisie

En Tunisie, par contre l'âge de survenue est plus jeune est de 28,5ans (série Ayad et al.) ^[249] Cependant, il faudra souligner que si l'atteinte de l'adulte reste une caractéristique chez nos patients, elle n'a rien d'exclusif et tous les âges peuvent être touchés.

Les pays à faible endémicité

Dans les pays à faible endémicité comme la France et les états unis l'âge est plus élevé. La répartition de la prévalence de l'AgHBs chez notre population dépistée, est hétérogène selon les cinq tranches d'âges étudiées (<25 ans, 25-35 ans, 35-45 ans, 45-55ans ,55-65,65-75et >75 ans), a été significativement plus importante, chez les sujets âgés de 25 à 35 ans (29, 58%), suivis de très près par les personnes âgées de 35 à 45 ans (19,86%).

Ce résultat concorde avec celui de l'étude faite en France par l'Institut de veille sanitaire(IVS), entre 2003-2004 ^[221]. Pour les tranches d'âge 15-25 ans et >65ans les prévalences sont respectivement 12,14% et 9,05%. Notre résultat montre une diminution de la prévalence du VHB chez les personnes jeunes.

L'étude de la prévalence de l'AgHBs selon l'âge et le sexe a montré une prédominance masculine quelle que soit la tranche d'âge avec ($\chi^2 = 11,35$, DDL 2). Ces résultats réaffirment les constatations antérieures et confirment que les hommes sont plus touchés par le VHB que les femmes.

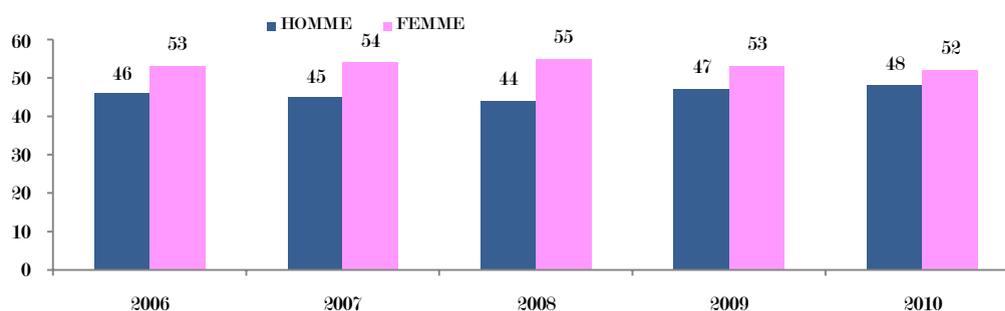
En effet, des résultats similaires ont été rapportés en 2003 par Alter et al.^[251] après une étude faite en Europe, en 2009 par Romano et al en Italie^[250] et en 2010 par Ben Alaya et al suite à une étude réalisée en Tunisie^[223].

VI.— CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AVEC UNE HEPATITE VIRALE C

VI.1.— LE SEXE DES PATIENTS AVEC UNE HÉPATITE CHRONIQUE VIRALE C

Pour les **619** cas d'hépatites virale C de notre série, on note une prédominance féminine avec un sexe- ratio de **0,52** (474F/370H), les études faites à l'échelle nationale relèvent cette caractéristique^[204, 206,233].

Fig. 89 : Répartition par sexe des cas incidents de VHC en Algérie



Réseau intranet MSPRH, Algérie (2006 -2010)

L'analyse des cas déclarés d'infection par le VHC selon le sexe, des cas incidents de VHC, réseau intranet MSPRH, Algérie (2006 -2010) ; montre qu'il y a plus de femmes que d'hommes atteints d'hépatite C déclarés pour ces 5 dernières années 2006-2010 (Fig. 89).

Ceci pourrait être expliqué, au moins en partie, par certains gestes spécifiques à la femme connues par leurs risque de transmission du VHC : les accouchements difficiles (césarienne, extraction fœtale par des forceps, épisiotomie), les antécédents obstétricaux (avortements suivis de curetage) et par certaines pratiques sociales le tatouage, piercing. Cette constatation a été rapporté dans pratiquement toutes les études à l'échelle nationale et internationale, en effet l'étude de S. Berkane^[204] a montré un sex-ratio de **0,52** (69 Hommes / 131 Femmes), en décembre 2012 Berkane et al. sur une cohorte nationale N=2494 déclare un *sex-ratio* de **0,8**^[206]. cependant, quelques études telles que celle de Amani, réalisée à Oran en 2015^[210], Maameri^[251] à l'Est algérien, ont retrouvé une légère prédominance masculine.

En Tunisie

En se basant essentiellement sur 2 études menées par Ben Khélifa et al.^[203] et par Mejri et al.^[252], on constate une prédominance de l'infection virale C chez les sujets de sexe féminin.

Au Maroc

Une étude prospective menée du 1^{er} décembre 2005 au 30 avril 2007^[253], déterminant la prévalence des anticorps anti-VHC chez 8326 personnes le sex-ratio retrouvé homme/femme était de 1,6. Dans la série de Fdil^[240], on note une légère prédominance masculine avec un sexe-ratio (homme /femme) de 1,25, dans les autres séries marocaines, cités ci-dessus la répartition de sexe est égale (sex-ratio=1,03 et 1,05). Cependant une prédominance masculine a été rapportée dans d'autres études avec des pourcentages allant jusqu'à 67%. L'étude de cacoubp chez 783 malades marocains consécutifs (591 hommes, 192 femmes), consultants (N= 503) ou hospitalisés (N = 280) 60 des 783 (7,7 %) des malades avaient des anticorps anti-VHC 48 hommes, 12 femme, avec des prévalences comparables chez les hommes et les femmes (respectivement 7,4 % et 8,3 %) ^[254].

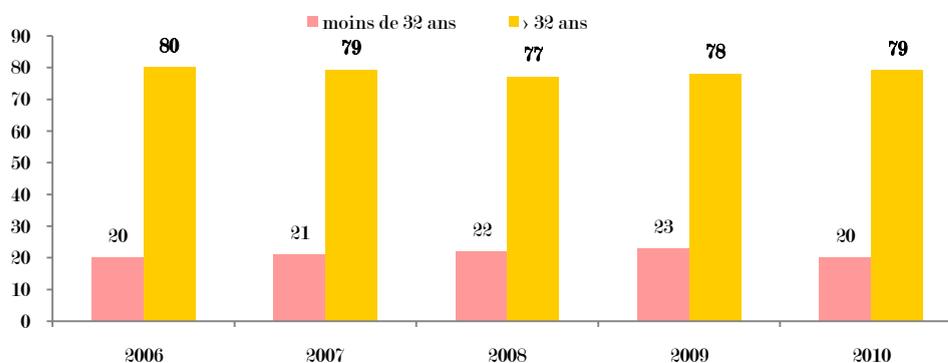
En France

Cette prévalence était de 0,66% [0,45-0,96] chez les hommes et de 1,02% [0,67-1,56] chez les femmes, sans que la différence ne soit significative^[221]. Elle variait selon l'âge, de 0,04 % chez les personnes de 18-29 ans à 2,28 % chez celles de 45-49 ans^[221].

VI.2. — L'ÂGE DES PATIENTS AVEC UNE HÉPATITE VHRONIQUE VIRALE C

La **moyenne d'âge** au moment du diagnostic des patients de notre groupe porteurs d'hépatite C est de 48,3 ans, l'écart type est 14,16 chez les hommes, tandis que la moyenne d'âge chez les femmes, elle est de 52,37 ans, l'écart type 13,67 avec des extrêmes de 16 et 85ans, cet âge est supérieur d'une décade de celui des hépatites B en faveur des femmes.

Fig. 90 : Répartition par âge des cas incidents de VHC,



Réseau intranet MSPRH, Algérie (2006-2010)

Durant les années de 2006 à 2010, l'âge des personnes infectées par le VHC, déclarées à partir du réseau intranet du Ministère de la santé (SPRH) ; l'atteinte par le VHC est plus importante à partir de trente ans. Ce sont les personnes âgées de plus de trente ans qui sont les plus atteintes (Fig. 90)

Peu d'études se sont intéressées à ce sujet, toutefois, il semble que l'infection par le VHC augmente avec l'âge et notamment chez les sujets de la cinquantaine. Cette donnée souligne le caractère horizontal essentiel de la transmission du VHC de notre série et pourrait

s'expliquer par son caractère asymptomatique, une évolution plus lente de l'infection virale de nos patients et probablement à une infection à un âge avancé ; nous rejoignant les résultats de pratiquement toutes les études nationales ; en effet avec la 1ère série de S. Berkane l'âge moyen des hépatites C de sa série n=200 au moment du diagnostic était de 50,81 ans avec des extrêmes de 18 et 65 ans pour les femmes, il est de 43,34 ans avec des extrêmes de 19 et 65 ans pour les hommes.

Même résultat obtenue avec la cohorte nationale de S. Berkane ^[127] ; sur un échantillon de 2494 le Sexe ratio: retrouvé de 0,80, et un âge moyen de 52ans [5-87]. L'expérience de l'hôpital Bologhine avec une étude rétrospective (06/1995-12/2007) sur 262 patients le Sexe ratio était de 0,9 [125H / 137F] l'âge moyen : de 50 ans avec des extrêmes d'âge de 32ans et 70ans ^[205].

D'autres études menées à savoir l'étude rétrospective au service de microbiologie CHU Annaba ^[208] a retrouvé un sexe ratio de: H / F= 0,41 et la tranche d'âge la plus touchée par HCV est de (20 à 50) ans. Une autre étude Bouzenzen et al ^[255], chez 17 malades atteints de l'hépatite C au niveau du service des maladies infectieuses EPH Ibn Zohr à Guelma consécutifs 08 hommes et 09 femmes, le *sex-ratio* était de 0,88, l'âge moyen était de 49ans.

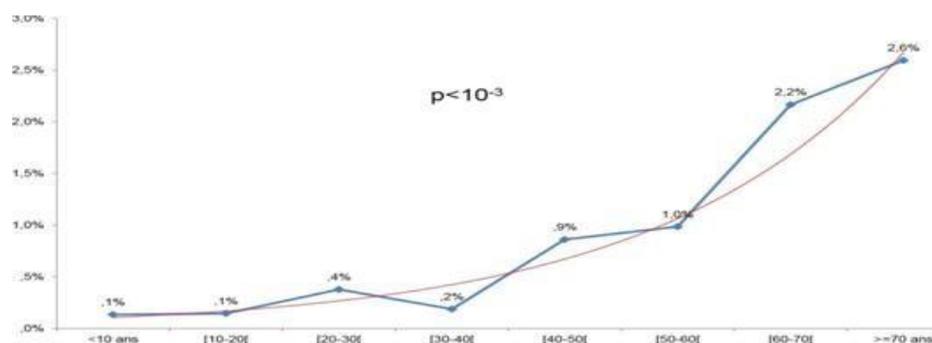
Au Maroc

L'étude de A. Benouda sus citée ^[253], la moyenne d'âge a été de 42,3±11,23 ans avec des extrêmes d'âge de 18 à 87 ans. Dans la série de Fdil ^[240], la population est âgée, avec un âge moyen est 60,37 ans. Dans les autres études ont retrouvé un âge plus jeune de leurs malades traités pour l'hépatite virale chronique C. Une série nationale non randomisée ^[256] a trouvé un âge relativement jeune 53 ans, alors que d'autres études ^[257] ont rapportés aussi un âge avancé

En Tunisie

L'âge moyen des patients suivis pour HVC est de 49 ans ^[223] tout comme ceux de notre étude. Enquête transversale de prévalence dans la population générale ^[212].

Fig. 91 : Prévalence des AC Anti VHC ÂGE (année) en Tunisie ^[212]



En Egypte

La prévalence augmente avec l'âge pour atteindre 40 à 50 % à l'âge de 40 ans en basse et moyenne Égypte. Cette augmentation avec l'âge est parallèle à l'augmentation d'un index d'exposition aux injections de médicaments contre la bilharziose ^[276].

En Afrique

L'augmentation de la séroprévalence du VHC en fonction de l'âge a été signalée par plusieurs études, Denis et al. [258] : après 35 ans au Gabon et au Tchad ; après 40 ans au Cameroun; enfin, après 50 ans en Ethiopie et de même dans d'autres pays africains, la séroprévalence augmente avec l'âge.

VII. — Facteurs de risque potentiels des hépatites virales B & C de nos patients

En Algérie Peu d'études nationales qui se sont intéressées aux modes de transmission exacts de ces deux virus et sont peu nombreuses.

VII.1. — Modes de transmission de l'infection par le VHB et le VHC dans l'Ouest Algérien

Dans l'ouest Algérien aucun facteur de risque n'a été identifié chez 78 patients (5,52%). Cependant chez un même patient, plusieurs facteurs sont parfois associés (tatouage, piercing, soins dentaires, hidjama, chirurgie) rendant l'identification d'un seul facteur causal difficile, aussi en l'absence de l'étude cas- témoin dans notre série.

Pour les patients atteints de l'infection virale B

Au sein de notre groupe d'étude 97,3% des patients avec infection virale B présentaient au moins un facteur probable de contamination, il s'agit principalement de soins dentaires dans 463 cas (82,1%), un antécédent chirurgical dans 109 cas (19,3%), une notion de scarification tatouage, cautérisation 258 cas (45,7%), une notion d'injection avec des seringues en verre réutilisables 143 cas (25,4%) une transfusion sanguine 44 cas (7,8%), des rapports sexuels non protégés 41 cas (7,3%) une exposition professionnelle 48 cas (8,5%), une toxicomanie intraveineuse 20 cas (3,5%), un séjour en milieu hospitalier dans 149 cas (26,4%) et enfin un contage familial 35 cas (6,2%) .

Pour les patients atteints de l'infection virale C:

Mêmes difficultés sont rencontrées pour le virus de l'hépatite C concernant le mode exact et la date probable de la contamination, qui restent indéterminés avec certitude dans la majorité des cas. Plusieurs modes potentiels de contamination peuvent être présents chez le même patient, particulièrement chez les femmes à cause des antécédents gynécologiques chargés.

On a ainsi recensé 355 patients (42,1%) rapportent la notion d'injections avec des seringues en verre à usage multiple. 733 cas (86,8%) avoir subi au moins un traitement dentaire, 66 patients (7,8%) ont eu une probable exposition professionnelle, 256 patients (30,3%) ont subi une intervention chirurgicale pour des pathologies diverses allant de la simple chirurgie aux gestes lourds, 121 cas (14,3%) rapportent avoir été transfusés, 407 patients (40,8%) ont une notion de tatouage ,scarification et hidjama, 390 (46,2%) personnes indiquent avoir eu un séjour à l'hôpital, 29 (3,4%) un contage familiale, 32 patients (3,7%) ont déclaré avoir eu un ou plusieurs comportements sexuels à risque ,7 patients (0,9%) déclarent une toxicomanie intra veineuse, 45 patients (3,18%) aucun facteur de risque retrouvé.

Les facteurs de risque ont été le plus souvent identifiés dans les études menées chez les populations à haut risque ou à risque intermédiaire. Ceux-ci ont inclus des patients de dialyse, et les patients référés à un service des maladies infectieuses. Les facteurs de risque communs identifiés dans les pays étaient la durée de la dialyse, l'histoire et le nombre de transfusions, et si les individus avaient des antécédents de chirurgie ou des soins dentaires ^[258, 259].

VII.2. — La transmission sexuelle

La transmission sexuelle de l'hépatite B est fréquente partout dans le monde, mais constitue le mode de contamination le plus fréquent dans les pays de faible endémicité elle est liée à la présence du VHB dans le liquide séminal (sperme) et les sécrétions vaginales ^[260]. Dans une étude américaine, 23% des cas d'infection par le VHB sont liées à une transmission hétérosexuelle ^[261].

En France, le facteur de risque le plus fréquent est une exposition hétérosexuelle avec un partenaire porteur de VHB ou avec des partenaires multiples (41%) ^[260]. Les comportements sexuels à risques dans (35,7%).

Pour ce qui est de notre série, 4,6%(26) des patients rapportent une notion de rapports sexuels non protégés, rendant ainsi ce mode très peu probable de transmission ; même constatations dans les séries nationales sus citées avec celle de Berkane ^[206], Maméri, Khélifa ^[359,44] et celles des séries de l'ouest algérien ^[232,233] qui ont rapporté des comportement sexuel à risque dans (2,6%)et 5,5% des cas.

Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80 % pour le VHB, contre 0,1 à 10 % pour le VIH ^[66, 186]. Pour l'hépatite C La transmission sexuelle si elle existe, est rare. Nos résultats suggèrent en outre la possibilité de transmission sexuelle, Il apparaît également qu'il ya une prévalence du VHC assez importante parmi les populations à haut risque sexuelles, comme les travailleurs du sexe masculins et féminins et patients atteints de MST. On ne sait pas si notre résultat (2,1%) reflète la transmission sexuelle du VHC où probablement un terrain prédisposant à l'infection virale C.

Aucune étude nationale n'a recherché ce mode de transmission pour l'hépatite C. Dans les études maghrébines, au Maroc, Benjelloun et al. ^[216] qui ont examiné la prévalence du VHC chez deux populations à risque intermédiaire, y compris ceux ayant des antécédents d'une (MST) et les personnes infectées par le VIH (probablement par un mode de transmission sexuel). Pour ceux qui ont des antécédents de MST, la prévalence du VHC était de 3%, 3 fois plus que chez les donneurs de sang tandis que la prévalence des AC anti-VHC chez 116 séropositifs pour le VIH était de 19.8%. Parmi 67 patients ayant contracté le VIH par voie sexuelle, 17.9% présentaient également des AC anti-VHC élevée chez ce dernier groupe de patients. Benjeloum et al. ^[216] n'ont pas trouvé de différence significative de séroprévalence entre les consultants pour MST (2,1 %) et les donneurs de sang (1,1 %) mais sans tenir compte de l'âge.

En Afrique plusieurs études ont porté sur la séroprévalence du VHC chez les sujets consultant pour une maladie sexuellement transmissible (MST), et comparé les données à

celles observées dans des groupes témoins ¹²⁶². En Somalie ne signalait pas de différence significative entre la prévalence trouvée dans le groupe atteint de MST (2,5%) et chez le personnel militaire (1,3%), sans tenir compte de l'âge trouvé, et a trouvé une faible séroprévalence (1,7%) chez les prostituées, comparables à celle trouvée chez le personnel militaire (1,3%). De la même façon, Agbodjan et al. au Togo, n'ont pas trouvé de différence de prévalence entre les malades consultant pour MST et les donneurs de sang, les populations étant cette fois appariées pour l'âge. Une séroprévalence du VHC relativement faible, de 5 %, chez des malades atteints de MST vivant en République Centrafricaine, alors que la séroprévalence du VIH était de 20 % chez les mêmes sujets. Enfin, dans les sérums de prostituées camerounaises AgHBs négatives, ont trouvé une séroprévalence du VHC de 15,4 %, significativement supérieure à celle trouvée chez des femmes enceintes d'âge comparable de la même région (5,5 %) ¹²⁶².

En Europe et au Japon, la transmission sexuelle au sein des couples semble peu fréquente, où elle ne concerne que 4 % à 6 % des couples ¹²⁶³. Le risque de transmission du VHC lors d'une relation sexuelle par voie vaginale est en revanche extrêmement faible (0–0,6% par an) ¹²⁶⁴, ce qui justifie de pouvoir renoncer à l'utilisation du préservatif dans une relation stable.

VII.3. — Les Seringues en verre à usages multiples

Dans notre étude, l'utilisation de seringues en verre à usages multiples, paraît être comme un facteur de risque important et pourrait alors expliquer les fortes prévalences observées chez les sujets âgés de notre population, en effet on a dénombré dans notre série 143(25,4%) cas pour l'infection virale B, et 355(42,1%) pour l'infection virale C tous avec un âge >45 ans. Ce facteur de risque, aussi très peu étudié, retrouvé dans nos études nationales Berkane au centre ¹²⁰⁴ et à l'ouest Amani avec une fréquence de 17% à un âge moyen de 50,8 ans ¹²¹⁰. Une étude Marocaine ¹²³⁵ cas témoin réalisée sur les facteurs de risque de transmission du VHB, les comportements sexuels à risque et l'usage des seringues en verre sont majoritaires avec une différence statistiquement significative.

Le problème d'infection, par le VHB, lié aux injections à risque a été reconnu pendant plusieurs années au sein des pays en voie de développement. Une étude menée par l'OMS a montré qu'environ une injection sur trois est administrée par un matériel non stérile dans les pays en voie de développement. Ce chiffre est passé à 75% dans certaines parties du Moyen-Orient et du Sud Asiatique ¹²⁶⁵. En Afrique, l'usage de matériel à usage unique est rare. Les injections avec du matériel insuffisamment stérilisé sont fréquentes et constituent une cause, probablement importante, d'infection par les virus transmissibles par le sang, dont le VHC. La transmission massive du VHC à la faveur de campagnes de vaccination, voire d'injections d'antibiotiques, notamment en vue d'éradiquer les tréponématoses non vénériennes entre 1950 et 1960 a été rapportée en Egypte ¹²¹¹.

L'hépatite B peut aussi être transmise via des pratiques d'injection thérapeutiques dangereuses, comme la réutilisation d'aiguilles et des seringues jetables, en plus de la contamination des flacons de médicaments à doses multiples ¹⁷⁵.

VII.4. — Le Séjour à l'hôpital

La possibilité de contracter le virus de l'hépatite B lors d'un séjour à l'hôpital a été soulevée dans la revue de littérature ^[175], due soit à une transmission directe du personnel soignant au patient, soit à une contamination par l'intermédiaire d'objets souillés ou mal stérilisés. Les professionnels de la santé qui s'intègrent dans ce groupe sont infectés par transmission nosocomiale.

Nous avons enregistré, un séjour à l'hôpital pour la totalité de la population d'étude dans 149 (26,8%) cas pour l'infection au VHB et 390 (46,2%) pour l'infection au VHC. Les professionnels de santé de notre série, représentaient pour l'infection au VHB 48 (8,51%), et 66 (7,8%) pour l'hépatite virale C. Dans une étude nationale faite récemment à Oran ^[1495], la notion d'infection par le VHB lors d'un séjour psychiatrique a été identifiée dans 1,5% et liée aux soins quel que soit le sexe était retrouvée dans 68,6% des cas ; pour l'infection au VHC le corps paramédical occupant le premier rang avec une fréquence de 62,2% suivi du corps hospitalier administratif avec 20,0% et des médecins avec 15,6%.

Une autre étude réalisée en 2015 à Oran ^[1210] avait retrouvé l'infection nosocomiale au VHC dans 96,6% sur un échantillon de 131 patients. Dans la série de Mallem (N=151), le personnel de santé était concerné par l'infection virale B, dans 3%. La prévalence au Maroc est estimée à 1%, et en Tunisie à 3,8%. La prévalence de l'Ag HBs chez les soignants, en Europe varie de 0,3 à 3% ^[1266]. Certains pays d'Afrique, ont une prévalence plus importante chez les soignants que dans la population générale comme au Nigéria où elle est estimée à 25,7% chez les chirurgiens.

Il y a plusieurs facteurs qui déterminent le risque de transmission du Virus B ou C par les professionnels de santé aux patients. Les données disponibles indiquent que le risque de transmission du VHB du personnel médical infecté aux patients est beaucoup plus élevé que l'hépatite C ou le VIH ^[186]. Ont été incriminées dans la transmission virale, les procédures chirurgicales invasives et le non-respect des techniques septiques conçues pour prévenir les infections postopératoires, en raison de la contamination des instruments et des matériaux médicaux ^[186]. Des cas de transmission du VHB à partir de cathéters intraveineux de patient à patient lors des prélèvements ^[186]. Ce mode de contamination à cause d'un objet souillé a été, également, décrit dans les unités d'hémodialyse, qui en constituent des sites privilégiés.

En France, La transmission parentérale concernant le personnel soignant a été réduite depuis que la vaccination contre le VHB est devenue obligatoire en 1992 pour les professionnels de santé. Aucune contamination professionnelle n'a été recensée depuis le début de la surveillance des contaminations professionnelles chez les personnels de santé en France en 2005. ^[1267] La sélection et l'exclusion des donneurs de sang porteurs de marqueurs viraux notamment du VHB ont considérablement réduit la contamination par transfusion de sang et de produits sanguins. Il en est de même pour l'hémodialyse : grâce au respect des règles de stérilisation et à la vaccination des patients dialysés, la prévalence et l'incidence ont diminué dans cette population.

Enfin, les biopsies lors des actes endoscopiques sont des gestes pouvant, aussi, entraîner des contaminations nosocomiales virales ^[186]. L'endoscopie digestive avec biopsies, représente aussi un facteur de transmission ^[186] mais non rapporté par nos patients. La transmission per endoscopique est due au non-respect des mesures de désinfection et de décontamination recommandées.

VII.5. — Un contage familial

La transmission intrafamiliale de l'hépatite B entre les personnes vivant sous le même toit a été décrite dans la littérature ^[268], et elle est plus susceptible de se produire au sein des familles nombreuses ^[25]. Ainsi nous avons relevé une transmission horizontale intra familiale dans 26(5,7%) cas chez les patients avec une infection virale B et 26 (4,2%) chez les patients avec infection due au VHC. Dans les études algériennes, l'exposition familiale a été exceptionnellement étudiée, ne nous permettant pas une comparaison avec nos résultats ; cependant nous retrouvons seulement pour l'hépatite B, dans la série de Mallem une fréquence non négligeable de 8,1%.

En Tunisie par contre, la contamination familiale fait partie des modes de contamination prévalent. La transmission du VHB d'enfant à enfant, est plus importante que la transmission de la mère à l'enfant ^[233], Une étude coréenne ^[269] faite évaluant l'infection par le VHB chez 137 membres des familles de 51 porteurs chroniques de l'AgHBs et chez 111 personnes appartenant aux familles de 38 témoins négatifs La prévalence de l'AgHBs chez les individus appartenant aux familles des porteurs du VHB était de 14.1% contre 0,0% chez ceux des témoins.

Une étude cas témoin en Amérique du sud ^[270], sur une population de femmes positives pour le VHB et de femmes négatives pour l'AgHBs. La prévalence globale de porteurs du VHB était 21,1%, versus 2,8% pour le groupe témoin. Étant donné que le VHB peut survivre sur les surfaces de l'environnement pendant plus d'une semaine, l'exposition indirecte au virus peut se produire par l'intermédiaire d'objets contaminés partagés. Le risque du partage des objets réside dans la possibilité que les objets à usage personnel contaminés; par exemple: brosses à cheveux, peignes, rasoirs et brosses à dents, peuvent endommager la peau ou des muqueuses et transmettre le VHB.

Ce type de transmission horizontale se produit surtout dans les zones de forte endémicité et dans des conditions d'hygiène médiocres ^[223]. Cela peut survenir à la maison ou à l'extérieur, par exemple avec des personnes ou dans des endroits collectifs. Ce mode de transmission intrafamilial de l'hépatite B (VHB) a été récemment rapporté dans le Nord-Est de l'Égypte, a été également décrit en Grèce et à Taiwan, l'exposition familiale, a été retrouvée en France dans (7,7%) ^[186, 267, 271].

VII.6. — Transfusion sanguine

Malgré l'amélioration du dépistage chez les donneurs de sang, l'hépatite B demeure un risque de transmission de l'infection virale suite à une transfusion sanguine ^[267]. Nous avons recensé 30 (6,6%) cas chez les porteurs de l'infection virale B, résultat proche de la série d'Oran ^[232] en 2015 (5,6%)mais inférieur au pourcentage relevé par Berkane (14,28%) il

ya 14 ans. s'agit il d'une amélioration du dépistage des donneurs du sang ? ou de la diminution des cas d'hépatite B par l'élargissement de la vaccination ? Mais le risque transfusionnel persiste dans notre pays et la sécurité transfusionnelle n'est pas totalement couverte, tant que le dépistage de l'infection virale B se fait par uniquement par l'Ag HBs sans rechercher les autres marqueurs virologiques et ceci depuis 1981, sachant que d'authentiques infections virales B existent sans Ag HBs et sans AC anti HBc, dans le cadre des infections occultes.

Le virus de l'hépatite B se transmet par tous les liquides (sang et autres) et sécrétions biologiques. la transfusion sanguine n'est pas un acte anodin, elle doit obéir à des règles particulières de sécurité. Cette sécurité virale n'a cessé de s'améliorer au cours des 30 dernières années. Toutefois, il persiste encore un risque résiduel (RR) de transmission des virus, ce risque résiduel de transmission du virus de l'hépatite B est de 1 pour 400 000 dons en France sur la période 2000–2002 ^[267] et de 0,07% en 2012 (ARNS).

Actuellement, la transmission du VHB via la transfusion ou la transplantation a été virtuellement éliminée en Algérie avec le dépistage obligatoire depuis 1981. La prévalence de l'Ag HBs chez les donneurs de sang chez nous est de 0,16 % selon l'Agence Nationale du Sang (2013) ; inférieure à celle des pays Maghrébins 4,6% en Tunisie ^[243], et 2,5 à 2,8 % au Maroc ^[236].

Mais il est possible que, dans une phase très récente d'infection par le VHB, les donneurs de sang AgHBs négatifs soient capables de transmettre le virus. Ce risque est lié aux dons prélevés pendant la fenêtre silencieuse qui précède l'apparition des marqueurs biologiques de l'infection, ou pendant la phase de pré séroconversion. Cependant les tests moléculaires (test d'acide nucléique) pourraient réduire davantage le risque de transmission du VHB par transfusion sanguine ^[272]. De même beaucoup de cas de transmission du VHB lors de greffes rénales ou hépatiques ont été décrits, lorsque le donneur était porteur de l'Ag HBs, mais on retrouve aussi des cas de transmission alors que le donneur ne présentait que des AC anti-HBc ^[272].

Pour ce qui on est de l'hépatite C post transfusionnelle, qui est devenue rare ^[267] la majorité des transfusions sanguines 70 (11,3%) de notre série ont été pratiquées avant 1994, date d'introduction du dépistage obligatoire du virus C lors du don de sang en Algérie. Dans les autres séries nationales, on retrouve un résultat inférieur dans la série d'Oran ^[210] en 2015 (6,1%) ; mais supérieur au pourcentage relevé par Berkane (11,8%) il ya 14 ans et celui de l'est ^[231] dans la région d'Annaba (2008-2009-2010) 27,5%. inférieure à celle des pays Maghrébins 9% en Tunisie , et 10,6 % au Maroc. Cependant le risqué de transmission persiste lors des cas faussement négatifs. D'autres critères de prévention peuvent être utiles et sont appliqués dans certains pays (éliminer tout don de sang avec une valeur des ALAT strictement supérieure à la limite supérieure de la normale, sujets avec des antécédents transfusionnels). Ce risque serait encore réduit par le dépistage génomique viral C systématique pour tout don de sang.

VII.7. — les soins dentaires

Dans cette étude le taux des facteurs de risque pour la transmission du VHC et VHB, associé aux soins dentaires est significative comme l'a montré notre analyse statistique.

Dans ce cas, on a noté 463 (82,1%) cas chez les patients avec infection VHB et 733 (86,8%) cas chez patients infectés avec VHC.

Le facteur de risque « soins dentaires » est majoritaire dans toutes les séries nationales, ainsi, à l'ouest (Oran) ^[232] une fréquence de 33%(114patients) porteurs d'hépatite B, a été relevée, une autre série à Oran ^[233] les soins dentaires étaient incriminées en premier lieu chez 62,4% de la population étudiée et au nord de l'Algérie les résultats de Berkane ^[204], retrouvant le mode probable de contamination majoritaire les soins dentaires. Chez les patients infectés avec VHC, les soins dentaires dominant la transmission nosocomiale dans les études celle de l'ouest ^[210] avec (90,8%) des 131patients et celle de l'étude de l'est et le centre ^[358,868]. Le risque potentiel de transmission du VHB suite à un traitement dentaire a été décrit dans la littérature, mais les causes de cette transmission étaient différentes d'une étude à l'autre ^[273]. En l'absence de stérilisation du matériel dentaire, le portage et le changement de gants stériles entre chaque patient lors des soins dentaires, le risque individuel moyen d'avoir contracté une infection au VHB a été estimé en France à 1/516 000 contre 1/420 million pour le VI ^[273].

Enfin, Il n'y a pas de preuves fiables que des infections aéroportées se produisent, et les excréments ne sont pas du tout une source d'infection par l'hépatite B. Le VHB n'est transmis ni par les aliments contaminés, ni par l'eau ni par les insectes ^[30].

VII.8. — Le Tatouage, scarification et piercing

Concernant le facteur de risque pour la transmission du VHB, associé aux tatouages et scarifications, 258(45,7%) cas versus 407(48,2%) pour le VHC ont été décrit dans notre étude occupant ainsi la troisième place parmi les facteurs de risque après la contamination parentérale. Ce résultat est confirmé par l'étude de Jafari et al. ^[274] qui ont montré que le tatouage est associé à la transmission de l'hépatite B dans tous les sous-groupes analysé procédé à un examen systématique.

La transmission du VHB, lors du tatouage et du piercing, est essentiellement liée à l'usage de matériel souillé par le sang d'une personne infectée et sa réutilisation sur une personne jusqu'alors saine. Le tatouage et le piercing ont été décrits comme facteurs de risque importants (46 %) pour la transmission de l'hépatite B lors d'une étude réalisée en 2000 chez 100 détenus ^[186]. Des cas d'hépatite B, ont été associées à l'acupuncture et le tatouage ^[186,267]. Selon des enquêtes épidémiologiques réalisée au Canada sur l'étude des Facteurs de risque pour l'hépatite C ,faites lors de la déclaration des cas d'infection par le VHC au Québec :du mois d'avril 2002 à mars 2004 ;la notion de tatouage était présente chez 51 % des cas (Institut national de santé publique du Québec 2008).

En Afrique sub-saharienne, les tatouages et les scarifications sont communément effectués. De même, du matériel réutilisable est souvent employé pour percer les oreilles et le nez. La circoncision et les mutilations sexuelles ^[262], telles que l'excision, fréquente en Afrique de l'ouest, au Tchad, en Égypte, en Ethiopie, au Kenya, et l'infibulation, au Soudan et en Somalie, sont souvent réalisées avec du matériel non stérilisé.

VII.9. — Les usagers de drogues injectables (UDI)

Très peu d'enquêtes nationales ont recherché ce mode de transmission, en raison peut être de la sous-estimation (biais de mesure ou d'information). Par contre c'est le plus grand contributeur, au courant de transmission du VHC dans les pays développés ^[267]. Cependant, nos résultats indiquent que ce ne sont pas nécessairement le cas on a retrouvé 20 cas (3,5%) pour l'infection à VHC et 7 cas (0,9%) pour l'infection VHB tous de sexe masculin. Dans les pays du Maghreb notamment l'Algérie la prévalence des UDI est plus faible que les niveaux mondiaux, et plus faible que dans la partie orientale de la région de l'Est et Afrique du Nord et le Moyen-Orient ^[213] ; En France l'usage de drogues (2%) ^[267].

Ainsi la prévalence de l'UDI a été estimée à 0,22% en Algérie, en Libye 0,14%, 0,10% au Maroc, et 0,21% en Tunisie ^[213]. Ces niveaux assez faibles, contrastant avec une prévalence du VHC globale d'environ 50% chez les UDI dans la région de l'Est d'Afrique et Afrique du Nord et le Moyen-Orient ^[52], suggèrent que les UDI peuvent expliquer seule une minorité des infections virales BETC. Toutefois une épidémie de VIH et de VHC a été récemment déclarée en Libye chez les UDI ^[259].

VII.10. — La transmission de la mère à l'enfant lors de l'accouchement

Dans notre série, on a recensé deux jumeaux citadins avec de bonnes conditions socio-économiques originaires et demeurant à Tlemcen ; un frère et une sœur âgée de 18ans (date du diagnostic faite lors d'un don de sang) ayant contracté l'infection VHB à la naissance, ou suite à une exposition prénatale ou post natale suite à un ictère à la naissance passé inaperçue, cependant la mère a un AgHBS négatif et des anticorps anti HBC négatifs. De même, on a enregistré trois familles tous porteurs de l'AgHBS l'une à Sebdu (Tlemcen) ; la mère âgée de 59 ans et ses trois enfants deux de sexe masculin âgés respectivement de 35 ans et 25 et une fille âgée de 28 ans. Une autre famille originaire et demeurant à Oran, la mère âgée de 61ans et ces deux fils l'un âgé de 24ans l'autre de 28 ans. Une autre famille de Laricha région se trouvant à la sortie de Sebdu wilaya de Tlemcen ; la mère âgée de 66 ans avec l'AgHBS positif et ces trois enfants tous de sexe masculin l'un âgé de 21ans, un âgé de 27 ans, l'autre de 33ans. La transmission périnatale de l'hépatite B reste le mode de contamination le plus fréquent en Afrique noire ^[262].

La transmission du virus de la mère à l'enfant est due à l'exposition du nouveau-né aux sécrétions maternelles lors de son passage dans la filière génitale ou pendant la période néonatale. La transmission in utero semble rare, représentant 2 à 5 % des infections périnatales ^[71] la transmission mère-enfant du VHC a été peu étudiée au Maghreb et en Afrique.

Dans notre série on a recensé deux cas ; le premier cas, il s'agissait d'une mère âgée de 45ans avec des AC anti HCV positif à deux reprises, cependant l'ARN viral négatif deux fois de suite. Par contre, sa fille âgée de 18 avait des AC anti HCV positive ainsi qu'une charge virale très élevée. le diagnostic d'une hépatite c dans sa forme chronique active était posé. Dans les antécédents familiaux, la mère de la patiente a présenté un ictère avant l'accouchement non exploré à l'époque et qui a cédé en post partum et sa fille à la naissance avait présenté aussi un ictère de deux semaines non exploré, le diagnostic de son hépatite

virale C, fut posé à l'âge de 18ans devant une asthénie très marquée. Le second cas est celui d'une femme de 38ans, après son 3ème accouchement, a présenté un ictère. L'exploration virologique a révélé une hépatite C avec une PCR positive. Un traitement de six mois a été indiqué chez elle. Après quatre ans, découverte d'une hépatite C chez l'enfant avec une très forte charge virale. La transmission verticale mère-enfant est exceptionnelle ^[277]. En Afrique la prévalence des AC anti HCV chez les femmes enceintes variant de 0,2 % à 7 %, il existe un risque potentiel de transmission. Selon plusieurs études récentes réalisées dans les pays industrialisés, le risque de transmission mère-enfant paraît inférieur à 5 %.

En Afrique, cette seule transmission ne saurait donc expliquer la forte prévalence trouvée dans certains pays, d'autant plus que la prévalence est faible chez les enfants, même dans des pays où les femmes enceintes sont fortement atteintes comme au Cameroun ^[262].

Tableau 115 : Sources d'acquisition du virus de l'hépatite C ^[277]

Risque élevé (plus de 20%)

Les usagers de drogues injectables
 Les personnes ayant reçu des produits sanguins non dépistés
 Les personnes ayant reçu une transfusion de produits sanguins non soumis à une inactivation virale

Risque modéré (1-20%)

Les nouveau-nés de mères porteuses du VHC
 Les personnes soumises à une hémodialyse chronique
 Les personnes ayant reçu du sang provenant de donneurs non triés Les personnes ayant reçu une transplantation d'organe
 L'exposition parentérale par des aiguilles ou des instruments contaminés ou inadéquatement stérilisés pour des interventions médicales ou dentaires

Risque faible (moins de 1%)

Les personnes se livrant à des pratiques sexuelles à risque élevé Les partenaires sexuels de personnes porteuses du VHC
 Les rituels (comme la circoncision, la scarification, l'excision), médecine traditionnelle (telle la pratique de la saignée), autres activités avec bris cutané (comme le perçage des oreilles ou d'autres parties du corps)
 Le tatouage pratiqué dans des conditions non contrôlées et surveillées Les contacts domestiques

VII.11. — Les Facteurs de risque non identifiés

Dans la population étudiée, aucun facteur de risque n'a été identifié chez 78 (5,52%) personnes infectées par le VHB et dans 45(3,18%) cas d'infection par le VHC, cette constatation a été retrouvée dans plusieurs études nationales sus mentionnées. L'étude de s. Berkane et Al en 2012 ^[206] sur une cohorte de 2381 patients, aucune cause évidente de transmission pour l'infection à VHC a été enregistré dans 7, 3%. Dans une première étude réalisée par S. Berkane en juin 2003 à Alger portant sur les hépatites virales chroniques, on dénombre une série de 126 porteurs du virus B chez 26 patients (20, 63%), aucun facteur de risque n'est trouvé ^[204]. Une étude européenne a annoncé que les facteurs de risque ne peuvent pas être déterminés pour près de 25 % des infections aiguës par le VHB ^[964].

Comparaison avec les autres études récentes

Nous procéderons à la comparaison des résultats de notre étude avec d'autres études nationales, ensuite maghrébines, puis nous rapporterons les données de certaines séries internationales. La comparaison de nos résultats sur les données épidémiologiques avec les résultats des autres études nationales, maghrébines et étrangères sont mentionnés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 116 : Principaux modes probables de contamination du VHB

Notre série avec les autres séries nationales

Notre série (Tlemcen, Oran, SBA)	Algérie Nord	Cohorte Bologhin	Algérie Ouest	Algérie Ouest	Algérie Centre	Multicetr Alger	Algérie Est Const.	
	2018		2015	2017	2012			
	N=453	N=126	N=1153	N=131	N=271	N=1189	N=228	N=100
Auteurs	Notre S	Berkan	Asselah	Mallem.	Zemour	Berkan	Berkan	Benzerna
Type d'étude	Prosp	Prosp.	Rétrosp.	Prosp.	Rétrosp.	Rétrosp.	Transv.	Rétrosp.
Période	2009-15	1995-02	1994-12	2010-12	2013-16	1995-14	2009-12	2016
Sex ratio	1,43	2,07	1,72	1,07	1,22	1,75	1,88	1,7
Age moyen étendue	41,29 (16 -79)	37,3 (16-65)	38,7 (13-90)	50 (23-70)	59,2 (31-81)	37,2 (16-81)	36,9 (16-71)	41 (14-70)
Facteurs de risqué %								
Transfusion	6,6	15,04	10	6,1	23,5	4,9	14,28	21
Soins dentaire	82,8	52,38	48	90,6	68,4	40,4	-	72
Chirurgie	10,8	19,84	26		70,4	29,1	26	21
Tatouage	26,5	3,96	7,6	57,3	7,1	3,8	-	6
Sexe non protégé	3,5	-	-	-	1	2,4	-	29,16
Expos. prof	7,7	5,53	4,7	-	6,1	3,3	-	6
Mat. non jettble	23	15,04	9,7	-	-	4,5	-	0
Portage familial	5,7	8,4	6,7	-	-	5,3	-	29,16
Toxicomanie IV	3,8	-	-	4,6	0,00	-	-	0,00
Inconnu	4	20,63	-	-	-	-	-	0

Tableau 117 : Comparaison des principaux modes probables de contamination du VHB de notre série avec les séries Maghrébines

Notre série (2018)	Maroc	Maroc	Maroc	Maroc	Tunisie	Tunis	Tunisie	
	2018	2010	2012	2016	2018	2016	2016	2011
	N=453	N=67	N=276	N=154	N=261	N=170	N=466	N=291
Auteurs	Not. Série	Derdabi	Sbai.A	Traoré	Chikhi	Lamine	Tlijani	Ben-Alaya-
Type d'étude	Prospect	Transv.	Prospect	Rétrosp	Rétrosp	Rétrosp	Rétrosp	transvers
Période	2009-15	2005-10	2006-09	2009-15	2014-16	2008-15	2013-14	1996-09
Sex-ratio	1,43	1,3	1,51	1,75	3,58	4,48	2,3	0,79
Age moyen	41,29	43	39	40,45	48	36,4	37	26,3
(extrêmes)	16-79	23-62	2-80	18-80	17-72	18-65		0,03-96
Facteurs de risqué %								
Transfusion	6,6	3	2,89	1,9	-	27,5	7,23	-
Soins dentaire	82,8	58,2	9,06	15,6	47	96	63,5	-
Chirurgie	10,8	16,4	-	7,1	-	-	-	-
Tatouage	26,5	2	7,97	11	-	13,7	-	Scarification
Exp. Prof.	-	-	26,44	-	-	-	-	-
Sexe non protégé	3,5	10	43,84	0,6	-	-	14,4	S.P<0,001
Expos. prof	7,7	-	-	-	-	-	-	-
Mat. Non jetable	23	29,03	41,66	-	-	-	-	S.P<0,001
Portage familial	5,7	12	10,1	0,6	-	-	2,8	S.P<0,001
Toxicomanie IV	3,8	1,5	-	0,6	-	11	-	S.P<0,001
Inconnu	4	-	6,88	-	-	-	-	-

Tableau 118 : Comparaison des principaux modes probables de contamination du VHC de notre série avec les autres séries nationales.

Notre série Ouest (Tlem,Oran,SBA)	Algérie Nord(alge)	Algérie Alger	Algérie Ouest	Algérie Ouest	Algérie Est	Algérie Cohorte	Algérie Nord(alge)	
N-619	N-200	N=1333	N-131	N=271	N=1189	N=734	N=754	
2018			2015	2017	2012		2016	
Auteurs	Berkane.s	Asselah.H,	Amani.n	Zemmou	Mammer	Debzi.n	khandric	
Type d'étude	Prospec	Prospect	Rétrospecti	Rétrospe	Prospecti	Prospecti	Prospecti	rétrospecti
Période	2009-15	1995-02	1995-12	2009-12	2013-15	2008-12	2009-12	2009-16
Sexe (H/F)	0,78	0,52	0,65	1,52	32,7 %	1,12	1,07	0,95
âge moyen (extrêmes)	50,57 (16-85)	46,9 (18-65)	51,8 (16-96)	48,3 (20-72)	59,2 (31-81)	47,6 (19-74)	49,2 (16-81)	49 (20-80)
Facteurs de risqué %								
Transfusion	11,3	18	1610	6,1	18,2	27,5	10	10,3
Soin dentair	72,4	21	48	98,8	60,6	96	63,5	24,7
Chirurgie	19,06	19	26	32,8	48,1		44	26,8
Tatouage	31,17	17	7,6	5,3	7,5	13,7	21	3,1
Sexe Protégés non	2,9	-	-	1,5	0,3	-	-	2,06
Familial	4,2	2,7	6,7	7,6	2,9	-	-	-
Expos Prof	7,6	5	4,7	15,3	6,1	-	7,5	1,03
Mat. non jetable	38,45	3	9,7	26,7	0,3	-	6	
Toxicomanie IV	1,4	3	-	4,6	0,2	11	0,6	0,00
Inconnu	1	-	-	1,5	-	-	15	39,2

Tableau 119 : Comparaison des principaux modes probables de contamination du VHC
Notre série avec les séries étrangères

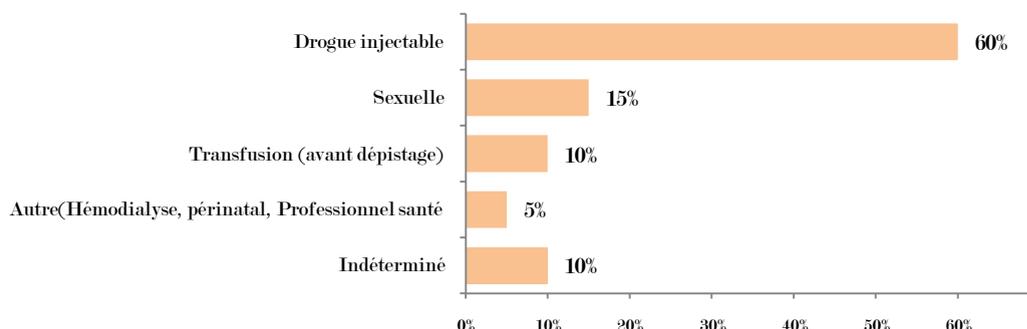
	Amérique	Canada	Egypt	Espagne	France	Notre série
Facteurs de risque en %	Handet Vasquez ¹³⁴⁰	INSP Quebec	Medhat et al ¹³⁴¹	Bauer M. et al ¹³⁴²	Daniel Dhumeu ¹¹⁸⁶	Amal Belkhatir
Effectif	N=320	N=2482	N=60033	N=109	N=168	N=619
Année	2005	2004	2002	2005	2010	2016
Soins dentaires	-	-	33,1	3,66	-	72,4
Chirurgie	-	-	15,8	30,27	-	19,06
Transfusion sanguine	-	20,5	2,7	16	17,3	11,3
Rapport sexuel non protégés	5	19,9	-	5,5	11	2,9
Drogues injectables(UDI)	53	77,7	-	8,25	40,5	0,6
Familial	-	-	-	-	-	4,2
Tatouage	57	51	-	-	0	31,17
Inconnu	-	-	-	4,58	31	1

Tableau 120 : Comparaison des principaux modes probables de contamination du VHC
Notre série avec les séries maghrébines

	Maroc	Maroc	Maroc	Tunis	Tunis	Tunis	Maroc	
Auteurs	Notre série	Baha	Talamous	Bouamran	Mehdi,	S. Kaoual	Bizid	Fdil
	N=619	N=651	N=63	N=100	N=100	N=39	N=175322	N=97
	2018	2012	2017	2009		2016	-	(2015)
Type d'étude	Prospec	Transv	Prosp	Rétrosp	Rétrosp	Rétrosp	Rétrosp	Rérosp
Période	2009-15	2005-11	2016-17	2003-07	2000-15	2008-15	2003-12	2009-14
Sex ratio (H/F)	0,78	2,3	0,9	0,78	4	79,5%	H\F	56%
Age moyen	50,57	45	61,55	57,19	47,6	41,2	50	60,37
(extrêmes)	(16-85)	(5-84)	(30-86)	(26-90)	(20-74)	(18-65)	(28-73)	(25-85)
Facteurs de risque								
Transfusion	11,3	1,7	-	13	9	27,5	-	10,3
Soins dentaire	72,41	3,2 S	-	38	7	96	-	24,7
Chirurgie	19,06	1,9	-	32	70,4	-	-	26,8
Mat. non jetable	38,45	2,5 S	-	8	-	-	-	-
Familial	4,2	-	-	4	-	-	-	-
Tatouage,	31,17	1,7	-	5	5	13,7	-	3,1
acup		4,8 S	-	-	-	-	-	-
Sexe non protégé	2,9	2 S	-	10	1	-	-	2,06
Expo Prof.	7,6	-	-	8	6,1	-	-	1,03
Toxicomanie IV	0,6	-	-	2	61	11	-	0,00
inconnu	1	-	-	23	-	-	-	39,2

En comparaison avec l'occident, des modes de transmissions probables des hépatites virales B et C de notre série ; on constate que dans les pays industrialisés, l'usage de drogues par voie intraveineuse et le partage de seringues ou du matériel de préparation des drogues (seringue, cuiller, filtre, eau) entre toxicomanes intraveineux, restent le mode de transmission majeur du VHC comme l'illustre la figure 92

Fig. 92 : Répartition des différents modes de contaminations par le VHC Mars 2013 dans un hôpital de l'Oregon aux États-Unis



VII.12. — L'ORIGINE GÉOGRAPHIQUE

L'existence de migrants au sein de notre population d'étude 2 Égyptiens, 3 Camerounais, 2 Zambiens, 4 Nigériens, un Chinois, une Canadienne, 4 Maliens qui sont pour la totalité issues de zones de forte endémicité pour les hépatites virales B et C, suggère l'émergence d'un nouveau mode de contamination pour l'infection virale B et C dans notre pays plus précisément l'ouest Algérien, qui mérite d'avantages de recherche. Ces régions comme il l'a été dit auparavant correspondent aux zones de forte endémicité pour les hépatites virales B et C. la migration transfrontalière peut avoir facilité l'avenue pour la circulation du VHB et VHC des pays sus cités via l'Algérie. Cependant cela dit, ça ne reste que des hypothèses qu'on soulève ; d'autres études épidémiologiques à grande échelle sont nécessaires pour clarifier les chaînes de transmission qui se chevauchent à travers l'Algérie.

VII.13. — LES ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX ET CHIRURGICAUX

Constituent des facteurs de risques certains dans notre série pour les deux sexes avec un taux élevé d'antécédents chirurgicaux (chirurgie digestive générale et surtout gynécologique) faite dans la majorité des cas dans le cadre de l'urgence, posent le problème de la prévention de ces infections virales B et C à la transmission parentérale dans les pays en voie de développement encore confrontés à un manque de matériel, à une déficience dans la désinfection, et le non respect de l'application des règles d'hygiène conçues mondialement. Les antécédents de chirurgie ont été notés dans notre population d'étude chez 19,3% des cas pour les patients avec une infection au VHB versus 30,3% pour les cas avec une infection au VHC, et qui remontent à plus de 20 ans chez plusieurs malades. Ces antécédents peuvent être susceptibles d'être une source de contamination, ce qui pourrait s'expliquer par le fait de l'utilisation de matériels non jetables, et le fait que les mesures de stérilisation des instruments n'étaient probablement pas suffisamment puissantes pour éliminer le VHC. Dans une étude tunisienne les antécédents d'intervention chirurgicale étaient notés chez 20 % des cas ^[114].

Deux autres études marocaines ont rapporté ^[240] à propos de 97 cas 26,8% des cas avaient un antécédent chirurgical, par contre, dans la deuxième étude marocaine ont rapporté un taux de 2,42 % ^[235]. Le lien de causalité avec l'acte chirurgical ne peut être établi avec certitude. Mais il est intéressant de noter par ailleurs que certains de ces actes ont été réalisés dans le cadre de l'urgence, le plus souvent la nuit, exposant ainsi aux risques de transfusions de

produits sanguins et une mauvaise désinfection des instruments du bloc opératoire du fait de leur multiple usage.

VII.14. — LES PRINCIPALES VOIES DE TRANSMISSION DE L'INFECTION VHB ET VHC DANS L'OUEST ALGÉRIEN

Ainsi, des résultats relatés ci-dessus, les principales voies de transmission de l'infection VHB et VHC rapportées dans notre série de 1413 patients sont par ordre de fréquence : les soins dentaires 82,1%VHB/86,8%VHC, la notion de tatouage, cautérisation, scarification retrouvée dans 45,7%VHB/48,2% VHC, l'utilisation de seringues en verre à usages multiples, nous avons noté dans cette étude 25,4%VHB/42,1%VHC tous âgés de plus de 40 ans. L'utilisation de seringues en verre à usages multiples non stérilisées, peut expliquer la présence de l'infection virale au cours des dernières décennies, avant une disponibilité suffisante de seringues à usage unique, définissant ainsi une infection nosocomiale dans 26,4%VHB/46,2%VHC, un antécédent chirurgical dans 19, 3%VHB/30,3%VHC, la transmission intrafamiliale 3,2%VHB/3,4% VHC.

VIII. — LES CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Dans notre série le diagnostic des hépatites virales B et C a été porté grâce à la sérologie pour l'infection VHB dans 276 cas (61%) faite dans le cadre du dépistage indiqué pour une asthénie persistante dans 24 cas (5,25%). L'affection est révélée par une hypertransaminasémie dans 121(26,71)cas , un ictère dans 19 cas (4,2%), et après un accident professionnel dans 48 cas (8,5%). Dans 30% (N=135) sont dépistés systématiquement lors d'un don de sang dans 12cas (2,64%), d'un dépistage familial dans 35 cas (6,2%), lors d'un bilan préopératoire dans 41 cas (9,05%), devant un antécédent d'ictère 19 cas (4,2%), en supposant que l'antécédent ictérique soit lié à l'épisode aigu , dans le cadre d'une visite prénuptiale 19 cas(4,2%) ,en cas de troubles digestifs 33 cas(7,3%) et pour des douleurs abdominales dans 17cas(3,75%) La découverte d'une sérologie virale positive pour le VHC a été systématique rentrant dans le cadre du dépistage chez 47% (N=291) notamment devant une asthénie inexpliquée, une hyper transaminasémie dans 1637(26,97%) cas, un don du sang 17 cas ou alors des symptômes évoquant a priori une hépatite, alors que dans 35 % (N=211).

Le diagnostic était posé, suite à une symptomatologie évocatrice d'hépatopathie, telle que l'ictère 73 cas, l'ascite, l'hémorragie digestive ou bien une perturbation du bilan hépatique. La recherche d'une hépatite virale C a été ciblée chez 21,32%(N=133) et ceci dans le cadre du bilan prénuptial chez 30 patients, bilan préopératoire 47cas ou au sein des groupes à risque tels les polytransfusés 133 cas, le personnel médical, les agents de protection civile, les parents proches d'un patient porteur ou traité pour hépatite virale C 8 cas.

Sur le plan clinique les principaux signes cliniques des motifs de consultation dans notre étude, l'asthénie 200VHB/219VHC, les douleurs de l'hypochondre droit 35 VHB / 85 VHC, les signes digestifs atypiques 65 VHB/75 VHC, un ictère 45 VHB/73 VHC et d'autres signes extra digestifs variés.

Nos résultats sont conformes à ceux retrouvés dans les autres séries algériennes qui montrent que l'asthénie reste le principal symptôme dans les hépatites chroniques^{1204, 205, 210.}

^{232,2511}, elle est également présente dans les études maghrébines, souvent associées à un ictère ^[212,235,240].

Les formes asymptomatiques, de découverte fortuite représentaient 31, 4% des cas de nos patients. En effet, ces hépatites virales sont asymptomatiques dans 70 à 90% des cas et dans les rares cas symptomatiques l'ictère est au devant du tableau Clinique ^[2].

Au moment du diagnostic que ce soit pour l'infection virale B ou C, les manifestations hépatiques à type d'ictère, douleurs abdominales, autres troubles digestifs et les signes généraux (insomnie, anorexie, fièvre et autres signes) étaient au premier plan 96% des cas symptomatiques retrouvés dans notre série. Cette constatation est retrouvée dans la majorité des séries sus citées ^[204, 210, 232,232]. Quant aux manifestations extra hépatiques, retrouvées elles appartenaient à l'infection VHC et elles ne représentaient que 3,0% des cas. Contrairement à ceux décrites dans la littérature qui incriminées des prévalences beaucoup plus élevées ^[2, 165]. La grande majorité de nos patients (75, 9%) ont été identifiés dans les premières années après le début des symptômes ;ce diagnostic précoce contraste avec des études réalisées en Afrique de l'ouest où il a été constaté que les malades consultent tardivement et bien souvent au stade de complications ^[262].

IX. — Sur le plan biochimique

Les aminotransférases sériques (ALAT, ASAT), stigmates de la lyse des hépatocytes constituent un élément fondamental dans le diagnostic biologique des hépatites virales, les transaminases représentent également un élément de surveillance de l'hépatite virale C ; leur augmentation pendant plus de six mois signe le passage à la chronicité, et 60 à 90 % des hépatites chroniques avec transaminases élevées évoluent vers une maladie hépatique fibrosante contrairement aux patients ayant des transaminases normales ^[292,293].

Dans notre série les taux supérieurs à deux fois la normale dans 39%(185) des cas d'hépatites B de nos patients, et 373(60,1%) cas pour le VHC et normale chez 61 % pour l'infection au VHB et 39,9 %pour l'infection au VHC, soit 88,9 % de cytolyse. Ces taux de cytolyse retrouvée dans notre étude ne sont pas lointains par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature. En effet sont aussi présents dans la totalité des séries Nationales algériennes ^[204, 210, 232,233] déjà cités.

En France, une étude réalisée en 2007 a montré un taux de cytolyse hépatique à 58% ^[186]. En Tunisie on trouve les mêmes résultats ,48% de cytolyse hépatique ^[223]. Dans des séries marocaines on trouve 100 % de cytolyse (Fès) et 48% (Casablanca) ^[819]. Le syndrome de cholestase retrouvé dans notre série avec des GGT élevées dans 109 ((24,1%) des hépatites B et 166 (26,2%) des cas pour l'infection à VHC, une hyper bilirubinémie modérée ne dépassant pas 25mg/l chez 77 (17%)patients VHB et 85 (13,7%)cas pour l'hépatite C, et une élévation des Phosphatases alcalines dans 64 (14,1%) des hépatites B mais à des titres faibles, et 65(9,9%)pour les hépatites C. L'augmentation des phosphatases alcalines a été rapportée par plusieurs séries nationales et maghrébines ^[204,210,232,233,235,278].

En effet en cas d'hépatite virale aiguë, il existe une augmentation modérée des GGT et parfois des phosphatases alcalines, alors que dans les hépatites chroniques, l'augmentation sérique des phosphatases alcalines est habituellement présente.

Le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire a été présent chez les patients cirrhotiques de la série. Au moment du diagnostic 20,38%(N=288) avaient un TP bas avec une insuffisance hépatocellulaire chez 19,03%(N=269) des patients cirrhotiques (N=336) confirmées par le dosage du facteur V.

X. — Sur le plan virologique

X.1. — Les marqueurs virologiques de l'hépatite B

La sérologie de l'hépatite virale B, a été faite chez tous nos patients par technique d'ELISA, 564 prélèvements sont revenus positifs pour l'antigène Hbs Le statut viral B a été déterminé systématiquement par une recherche de l'AgHBe d'anticorps anti-HBc, Anti-HBe l'Anti-HBs par méthodes ELISA. Les résultats que nous avons retrouvés dans notre étude s'intègre bien dans l'histoire naturelle de l'infection virale B. Ainsi les anticorps anti-Hbc seuls, nous en avons rapportés dans notre série 533 cas dont 430 cas appartiennent aux hépatites B chroniques, le reste pour les patients au stade de cirrhose post virale B .148patients ont une hépatite B à virus sauvage avec un AgHBe positif, 6,6%(n=30), donc 67,33% d'hépatites B ont un AgHBe négatif ainsi nos résultats concordent avec les études Nationales, Maghrébines, Africaines et Européennes qui ont rapporté la prédominance de l'hépatite chronique B avec un AgHBe négatif ^{1279,2801}. Pour estimer la répllication virale de nos patients confirmés avec un AgHBs positif, une recherche de l'ADN viral (PCR qualitative) et sa quantification par PCR en temps réel, a été réalisée. Dans notre série d'hépatites B, La valeur moyenne est de 7591528UI/ml avec des extrêmes de 13209261146UI/ml, jusqu'à l'indéteçtabilité de l'ADN du VHB. Ainsi chez nos patients

- 34,6% (N=157) ont une charge virale inférieure à 200UI/ML, très basse.
- 35,9% (N=163) d'entre eux ont un faible taux de la charge virale inférieure à 2000UI/ml,
- 15,8% (N=71) ont une très forte charge virale élevée au-delà de 20 000UI/ml.
- 13,7% (n=62) ont une valeur élevée, intermédiaire comprise entre 2000 et 20 000UI/ml

La majorité des patients dans notre travail avaient une charge virale inférieure à 10 000 UI/ml. Ceci rejoint les caractéristiques biologiques d'une infection par un virus mutant précoc qui se caractérise par des périodes de fluctuation de la charge virale. Le profil sérologique correspondant à l'hépatite chronique active a été rapporté dans 34 cas. Cette phase est marquée par une multiplication active du virus avec un taux d'HBV DNA sérique élevé, la présence d'antigène HBe dans le sérum et au niveau histologique, la présence de l'antigène HBe dans le noyau des hépatocytes en grande quantité.

Quant au profil sérologique antigène HBs positif anticorps anti-Hbe positif, anticorps anti-HBc positif correspondant à la phase dite de séroconversion, elle a été retrouvée chez 67,33% de nos patients avec une hépatite virale B. Au cours de cette phase, la séroconversion antigène Hbe- anticorps Hbe peut être marqué par une hépatite parfois sévère ¹⁹⁴¹. IL peut également s'agir de mutants pré C où l'antigène Hbe est absent contrastant avec la présence d'anticorps Anti-Hbe et du DNA viral ¹⁹⁴¹.

Une étude marocaine récente de Chikhi et al (N=261), avait retrouvé les résultats de la charge du VHB que 48% des patients avaient des charges virales situées entre 20 à 2 000 UI/ml, 27% des patients avaient des charges virales inférieures à 20 UI/ml, 17% des patients avaient des charges virales supérieures à 10 000 UI/ml et 8% des patients avaient des charges virales comprises entre 2 000 à 10 000 UI/ml.

X.2. Marqueurs virologique de l'hépatite C

La recherche d'anticorps anti-HCV a été réalisée par les tests Elisa de troisième génération. Les tests d'Élisa de 3ème Génération ont une spécificité excellente mais pas à 100%. Elle était positive chez 844 de nos patients mais la PCR qualitative dans 62,4%. Quant à la PCR qualitative, qui recherchait le génome du virus C ayant une sensibilité aux alentours de 500 à 1000 copies virales par ml et une spécificité proche de 100%^[1965], cependant dans notre série le taux de PCR positive n= 246 était inférieur aux taux d'anticorps anti-HCV positifs. Cette discordance entre la PCR qualitative et l'ELISA pose le problème de la signification des anticorps anti-HCV témoignant soit d'une mémoire sérologique d'une ancienne hépatite traitée ou guérie ou d'une maladie évolutive.

Le problème des sérologies faussement positives apparaît important en Afrique. Dès 1990, Aceti et al.^[281] ont décrit, sur des sérums de sujets atteints de paludisme au Cameroun, 63 % de réactions positives avec un test ELISA de première génération, alors que seulement 7,4 % des réactions positives étaient confirmées par immunoblot. De même, Denis et al.^[282] ont montré la grande fréquence des faux positifs avec ces premiers tests dans la population générale et chez les lépreux, au Congo et au Sénégal. Denis et al. ont encore trouvé 50 % de faux positifs avec les tests de deuxième génération. Peu d'études ont à ce jour utilisé des tests de troisième génération, mais une étude réalisée en République Centrafricaine retrouve près de 50 % de faux positifs^[262].

Plusieurs faits peuvent expliquer ces faux positifs ; les tubes de sérums conservés ayant préalablement subi un grand nombre d'étapes de congélation/décongélation, à l'origine de réactions faussement positives avec les techniques ELISA. Par ailleurs, les sujets africains sont souvent poly-immunisés par différents agents bactériens, viraux, ou parasitaires.

En particulier, ils peuvent être infectés par différents arbovirus, notamment des flavivirus, ou le virus de l'hépatite G (VHG), qui possède des homologues de séquence peptidique avec le VHC, notamment dans la région NS5. Ces communautés antigéniques peuvent entraîner des réactions croisées observées avec les tests de dépistage de l'hépatite C. Tous les tests de détection peuvent entraîner un certain pourcentage de faux positifs.

Les enquêtes épidémiologiques doivent donc impérativement utiliser des tests complémentaires, de confirmation, ou rechercher la virémie. Dans notre série des 844 patients nous n'avons pris en compte que les résultats avec des tests de détection ELISA de troisième génération.

En Afrique, très peu d'études ont porté sur l'étude de la virémie chez les sujets ayant une sérologie positive pour le VHC. Au Gabon^[262] ont trouvé que moins de 50 % des sujets séropositifs sont virémiques. Par contre, en Libye, au Togo, et au Cameroun ont rapporté l'existence d'une virémie chez les sujets séropositifs, avec une fréquence comparable à celle trouvée dans les pays industrialisés (70 à 90 %)^[262].

La mesure quantitative de l'ARN viral a été réalisée à l'aide des techniques de PCR en temps réel chez l'ensemble des patients, par la quantification de la charge virale, a objectivé une valeur moyenne de 77725690UI/ml avec des extrêmes de 470UI/ml à 10254876154UI/ml. Chez 58% (N=219) des cas la charge virale était faible avec une valeur < 800000UI/ml, et dans 42% (N=154) une forte charge virale > 800000UI/ml ; ces résultats sont conformes à ceux des séries nationales (cohorte Berkane, Debzi et al 2012) et ceux de la littérature.

Dans la série marocaine (Meknès), sur une étude rétrospective de janvier 2009 à décembre 2014 à propos de 97 cas, la PCR quantitative a révélé: une forte charge virale (CV \geq 800000 UI /ML) chez 32, 9 % des patients testés, une faible charge virale chez 67, 1%, L'ARN virale était indétectable chez 6, 17%, ces résultats sont conformes à ceux trouvés dans les études nationales. D'autres séries marocaines (Fès, Rabat) ont aussi trouvé, une forte charge virale chez 49 % des patients [240,257].

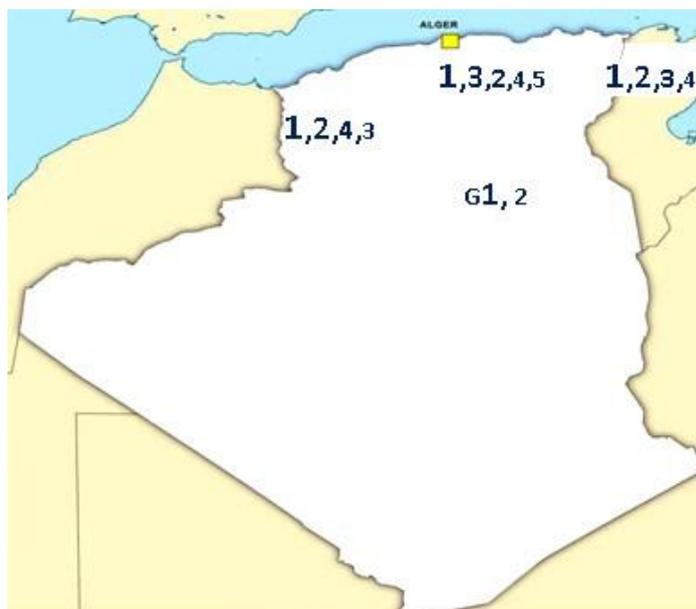
X.3. — Le génotype viral C

La détection du génome du VHC, a été réalisé en cas de positivité de la PCR par des techniques d'amplification génomique (polymérase Chain réaction ou PCR), avec rétro transcription suivie d'une polymérisation en chaîne (RT-PCR) a été déterminé chez 535 patients, et le sérotype par la méthode immuno enzymatique (Murex HCV serotyping assay) chez 358 patients Les inconvénients du sérotype sont le manque de sensibilité 10 à 20% des sérums ne sont pas typables les sous-types, en effet dans notre échantillon des hépatites C chroniques 177 cas le sérotypage n'as pas pu être déterminé.

Le génotype 1b prédomine 175 cas (28,3%), avec 76 cas (12,3%) pour G1, suivi du G2 dans 99 cas (16%), des types 2a/2c chez 80 patients, 2b chez 36 cas, 1a chez 19 cas, 2a chez 15 cas, 3a, 4a/4c/4d, 2c dans trois cas respectivement et 1a/1b deux cas. Cette répartition est comparable à celle qu'on retrouve dans de nombreuses régions du monde ; en effet nos résultats rejoignent ceux des séries nationales [127, 205, 210, 233,251], maghrébines et certains pays d'Afrique et le bassin méditerranéen. Ces études ont montré que le génotype 1 est le plus fréquent en Algérie, avec sur le plan géographique le G1 est prédominant à l'est (9 et au centre, à l'ouest on retrouve parfois dans des proportions égales le G1 (50%) et le G2 (50%).

Notre résultat a été similaire à celui retrouvé dans l'échantillon de l'étude [286] faite à Alger, une prédominance du G1b, suivi des autres types : 1a, 2, 3a, 4, 5a, 4e et 4f, aucun G6 n'a été dépisté (voir tableau 121 ci-dessous).

Au **Maghreb**, le Génotype 1 est le génotype du VHC le plus fréquent constamment signalé pour la plupart des pays du Maghreb [283]. Selon une étude réalisée par Messina et al. [283], Le VHC de génotype 1 comptes pour 82% des infections par le VHC en Algérie, 44% des infections en Libye, 74% des infections au Maroc, et 41% des infections en Tunisie.

Fig. 93 : Les différents génotypes du VHC retrouvés en Algérie ^[181]

Une autre étude menée par Ezzikouri et al. Lieux de génotype 4 que le génotype le plus commun en Libye, et le génotype 1 que le deuxième plus fréquent (génotype 4: 36% contre le génotype 1: 33%) ^[1985]. Pour l'Algérie, le Maroc, et la Tunisie, le génotype 2, est déclaré en tant que second génotype le plus fréquent ^[283]. Aucune donnée ne semble être disponible pour la distribution du génotype en Mauritanie.

Tableau 121 : Distribution globale des génotypes du VHC à Alger 2016

Génotype	G1	G2	G3	G4	G5	Indét.	Total
Nombre	557	82	71	29	7	8	754
Pourcentage	73,87	10,87	9,42	3,84	0,92	1,06	100

En Tunisie,

Nos résultats concordent surtout avec ceux de nos voisins tunisiens. En effet selon Radhouane Debbeche et al, a objectivé une prédominance du G1 : 1b (79%) et 1a (5 %), suivi par les G2 (10 %), 3a (3 %) et 4a (1 %). Les génotypes 5 et 6 n'ont pas été retrouvés. (47) Deux études autres phylogénétiques, l'étude menée par Djebbi et al. ^[283] chez 93 patients infectés par le VHC, il a été montré une prédominance du génotype 1b (79%), suivi par les génotypes 2a (7 %), 1a (5 %), 2b (3 %), 3a (3 %) et 4a (1 %). Les génotypes 5 et 6 n'ont pas été retrouvés. Dans l'étude de Mejri et Al ^[252], réalisés dans la région de Béja du nord-ouest Tunisien une analyse phylogénétique des VHC les résultats ont montré que le génotype 1b était le plus fréquent dans la population étudiée (76 %) et que le génotype 1b était présent dans 88% des cas dans la région de Béja. Même résultat avec l'étude cas-témoin de Ben Alaya et al. ^[223].

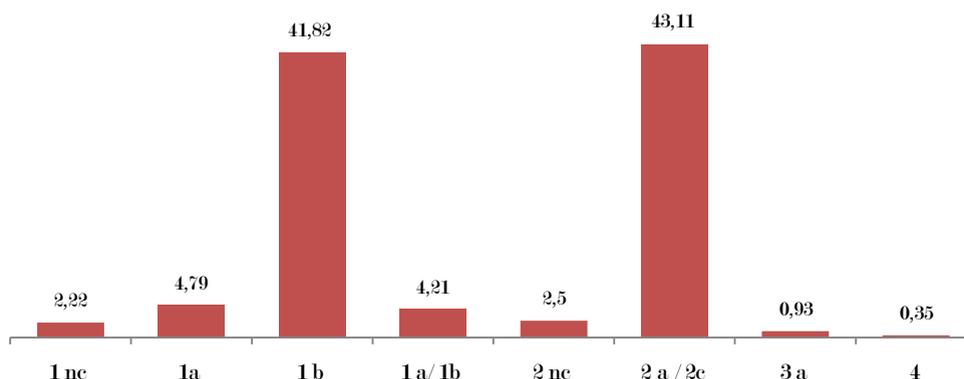
Au Maroc,

Le génotype 1b est prédominant (47 %) comme l'a précisé le Pr Rhimou Alaoui, présidente de la Société marocaine des maladies de l'appareil digestif (SMMAD).

Ainsi, l'étude réalisée par l'institut Pasteur par Bannani et Al, a trouvé que 57 % des 105 malades infectés par le VHC ont un génotype 1^[284]. Aussi dans la série Marocaine à propos de 97 cas, le génotype 2 qui est le plus fréquemment (57,7%) rencontré chez les malades, le génotype 1 représente 42,3%. Ceci se trouve aussi dans deux séries de Rabat ou respectivement 54 % et 62 % des patients.

Récemment l'analyse faite par l'institut Pasteur du Maroc, de la diversité des souches du VHC sur une période de 20 ans a montré une prédominance des génotypes 1 et 2 avec une codominance globale des sous-types 1b et 2a/2c chez la population générale. (Brahim et al. 2011, Arch Virol). Chez les usagers de drogues par voie intraveineuse, un profil particulier des génotypes VHC a été retrouvé qui est en fait différent de celui retrouvé chez les patients chroniques, avec une prédominance des sous-types 1a, 3a et 4. (Trimbitas et al, 2014, Virol J).

Fig. 94 : Génotypes VHC chez les patients chroniques au Maroc (Trimbitas et al 2014, Virol J)

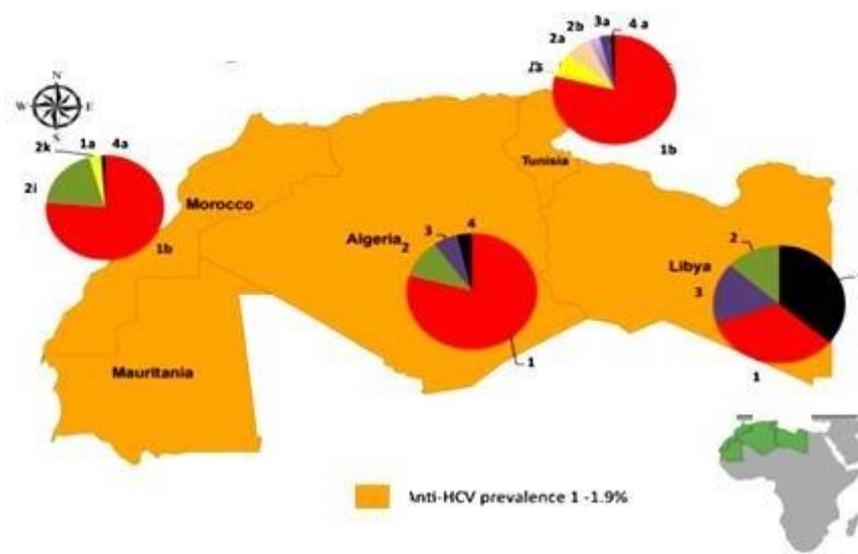


■ la Mauritanie

Pour la Mauritanie, manque d'études clarifiant le génotypage du virus C, cependant les rapports géographiques avec l'Algérie, la Libye, le Maroc, et la Tunisie suggèrent le génotype 1 comme le plus commun^[217,283].

■ En Libye

Il convient de noter que le génotype 4 semble avoir une présence très limitée en Algérie et au Maroc^[283] ; comme nous l'avons souligné dans notre étude. Néanmoins, l'épidémie égyptienne a affecté la transmission du VHC en Libye, le pays voisin à l'ouest de l'Égypte, la Tunisie et peut-être, le voisin le plus proche à l'Égypte deuxième des pays du Maghreb. Le VHC de génotype 4 représente plus d'un tiers des infections à VHC en Libye et un quart des infections en Tunisie^[220]. Comme de nombreux travailleurs migrants égyptiens cherchent de meilleures possibilités d'emploi en Algérie, la migration transfrontalière peut faciliter la circulation du VHC de l'Égypte vers l'Algérie. Le génotype 4 est également répandu en Afrique centrale^[283].

Fig. 95 : Répartition des Génotypes au Maghreb

Source: Journal of Medical Virology 2013

Le génotype 1b est fortement prévalent au Japon (70 – 80 %) et en Europe (50 – 70 %) alors qu'aux états unis, il existe un mélange entre les génotypes 1b et 1a. Les études Française ont montré que le génotype 1 était présent dans 66.6% ^[186]. Enfin, le génotype 6 a été jusqu'à présent identifié à Hong-Kong ^[138], à noter que ce génotype est absent dans notre série et les autres séries nationales; même constatations pour le génotype 5. En Afrique l'étude des génotypes est encore fragmentaire. Les études n'ont à ce jour porté que sur quelques pays africains ^[285]. La présence des génotypes 4, 1 et 2 en Égypte prédominance du génotype 4. En Égypte plus de 95% des infections au VHC appartiennent au génotype 4 ^[211].

La présence du génotype 5 en Afrique du sud, du génotype 4 au Zaïre avec la description des sous-types 4a, 4b, et 4c, présence du génotype 4 au Burundi. La présence des génotypes 4c, 4e, 4f et 5a au Cameroun ^[285]. Les sous-types 4a, 4c, 4e, 4g, 4h au Gabon. En Afrique centrale la présence du génotype 4.

Une grande diversité des génotypes en Afrique du Sud ; les génotypes 5, 1: les sous -types 5a et 1b et 4 ^[285]. Enfin, les génotypes 4 et 5 sont, à ce jour, surtout trouvés en Afrique du sud. Le génotype 5 serait surtout présent en Afrique du Sud. Les génotypes européens, américains ou japonais peuvent être trouvés en Afrique. C'est le cas des génotypes 1 et 2 au Cameroun, ainsi que du génotype 1b en Afrique du Sud. Le génotype 1b, considéré comme associé à une plus forte charge virale dans les pays industrialisés, ce qui faciliterait sa transmission (familiale, sexuelle) ^[285].

Comparaison avec les autres études récentes:

Au terme des constatations faites dans les séries précédemment citées ; nous procéderons à la comparaison des résultats de notre étude avec d'autres études nationales, ensuite maghrébines, puis nous rapporterons les données de certaines séries internationales. La comparaison des résultats des aspects para cliniques de l'étude avec les résultats des autres études nationales, maghrébines et étrangères sont mentionnés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 122 : Comparaison des aspects para cliniques des patients avec hépatite chronique B notre série et les dernières séries nationales

	Notre série N=453	Algérie Nord BerkaneN=126	Algérie Ouest Maalem. N=151	Algérie Nord AsselahN=1189	Algérie Est Khélifa N=75	Algérie Ouest Zemour N=271
Sexe (H/F)	1,43	2,07	107	1,75	1,7	1,22
Âge moy	41,29	36,65	50	37,2	28,5	59,2
Extremes	(16-79)	(16-65)	(23-70)	(16-81)		(31-81)
AgHBe %						
Positif	33	11,11	16,6	6,8	23	13,3
Négatif	67	69,84	83,4	93,2	87	86,7
Cytolyse (%)	39	36,5	20,2	30,4	20	29,5
Charge virale						
Moy	3,6Log		3,9Log	4,01log	3,9log	3,8Log
≥20000 UI /ml	15,8 %	-	27,8			26
<20000 UI/ml	48,3	-	55			53,5
Profil histologique : score Metavir(%)						
F1-F2	19,42	15,87	31,7	53,8	12	42,8
F3-F4	30,09	39,48	69,3	45,5	13,33	12,2

Tableau 123 : comparaison des aspects para cliniques des patients VHB de notre série et les séries maghrébines récentes.

	Notre série N-453	Maroc ⁽³⁴⁸¹⁾ Derdabi N-67	Maroc Sbai, N-276	Maroc Oumar N-154	Maroc Chikhi N-261	Tunis Ayed N-162
Sexe H/F	267/186	38/29	1,51 216,60	1,75 98,56	358 208,58	117/47
Moy âge	41,42	43	39	40,45	48	28,5
AgHBe %						
Positif	33	1,5	11,11	22,1	4	72,8
Négatif	67	88,5	69,84	26	96	23,2
Cytolyse (%)	39	25,4	36,5	56,4		18,3
Charge virale						
Moy	4,6Log	2339		3914		-
≥20000 UI /ml(%)	15,8 %	6%	--	16,2	17%	-
<20000 UI/ml (%)	48,3%	40,3%	-	40,26	48%	-
Profil Histologique : Score METAVIR%						
F1-F2	19,42	86,2	15,87%	35,1%	39,9	95
F3-F4	30,09	13,8	17,46%	64,9%	60,1	5

Tableau 124 : Comparaison des aspects para cliniques des patients VHC de notre série et les séries nationales

	N série	Est	Nord	Ouest	Est	Bologhin	Alger
Auteur		Bensalem. A*	Berkane. S	Amani. N	Mameri. A	Asselah. H	Debzi. N
N	619	622	262	181	102	401	148
Année	2015	2012	2012	2015	2012	2013	2017
Sexe		079				0,7	0,8
Age moyen	0,79	51,8				50	51,74
Génotype (%)							
G1	51	81,8	86	49,6	71,6	79,1	79
G2	45	13,6	10	45,8	22,5	15,7	20
G3	1	3,0	2	1,5	3,9	4,2	3
G4	3	1,6	2	1,5	0,2	1,7	7
G5	0	-	-	0,8	-	-	1
Cytolyse (%)							
		60,1	63,5	31,5		62,6	
Charge virale							
MOY	5,4Log	5,2Log	1315718,42ui/ml	5,73llog		1316718	-
≥800000 UI /ml		32,9%	-	50,4	50%		
<600000 UI/ml			-	39,7			
PROFIL HISTOLOGIQUE : SCORE METAVIR %							
F1-F2	47,5	41	53	42	64,1	53,8	68
F3-F4	29	25	47	26	28,9	45,5	32

X.4. — Une Co-infection VHB – VHC

Cette association est retrouvée chez cinq(5) de nos patients (0,35%) 60% d'origine rurale, tous diagnostiqués au stade de cirrhose. L'âge moyen était de 72,8±2,1 ans avec des extrêmes d'âge de 68 ans et 78 ans, le sexe ratio/F (3/2)1, 5, le génotypage viral a été effectué pour trois patients dont deux de génotype 2, et un de génotype 1. La co-infection B-C présente un risque élevé de forme sévère d'hépatite chronique, avec un risque élevé d'hépatocarcinome¹⁹⁰¹.

XI. — Les données échographiques et histologiques

Cet examen n'est généralement pas utile en cas d'hépatite virale aiguë, le foie est normal ou légèrement augmenté de volume avec une vésicule vide dont les parois sont épaissies. L'échographie abdominale a été réalisée chez tous nos patients sans exception, à la recherche

de signes morphologique d'hépatopathie chronique ou d'un CHC, cet examen a été sans anomalies notables dans 446cas des porteurs de l'hépatite C(72%) ,elle a montré une stéatose hépatique dans 50 cas(8%),un foie hyper échogène dans 25 cas(n=4%),une hépatomégalie chez

Tableau 125 : Comparaison des aspects para cliniques des patients VHC
Notre série et les séries Maghrébines

	Notre série	Maroc Rabat	Maroc Rabat	Tunisie 2009	Tunisie	Maroc Marrakach
		El feydi	Lemsebbel	BIZID	FES	
	N=619	N=329	N=68	N=141	N=165	N=100
Génotype %						
G1	51	52,5	43,3	75 %	70 %	35,6%
G2	45	43	56,7	24,3 %	21,8	58,9%
G3	1	1,3	-	ND0,7 %	-	2,73%
G4	3	0,9	-	-	-	2,73%
G5	-	-	-	-	-	-
Cytolyse%						
						44%
Charge virale						
Moy Log	5,4		6,02	5,59	5,9	
Réalisée				43,03%		69%
≥800000 UI /ml	32,9 %	52,5			83%	63,8%
<800000 UI/ml					35%	36,2%
PROFIL HISTOLOGIQUE, SCORE METAVIR%						
F1-F2	47,5	44,6	57,3	49,6		60%
F3-F4	29	41,6	42,7	50,4		

13cas(n=2%),une splénomégalie chez 6 cas(n=1%),les 79 cas(n=13%) restants présentaient des anomalies non spécifique de l'infection HCV tel que : des lithiases rénale, adénome de la prostate ,kyste ovariens ,fibrome utérin, lithiase vésiculaire a retrouvé .Chez les patients avec infection VHB des anomalies hépatiques chez 22% avec 41cas de stéatose hépatique, 13patients avec une hépatomégalie,18 cas un foie hyper échogène ,un seul cas avec une splénomégalie, et chez 29 patients lithiases vésiculaire, rénale, kyste ovarien, fibrome utérin, calcifications hépatique, kyste biliaire.

Dans une étude récente marocaine ^[287], l'échographie abdominale faite que dans 48,7% des cas (n=75), et qui avait objectivé les mêmes constatations que ceux de notre étude avec des différences minimales de pourcentages ; ainsi objectivait des signes d'HTP dans 20,1% des cas (n=31), CHC dans 1,3% des cas(n=2), stéatose hépatique dans 0,6% des cas(n=1), normale dans 22,1% des cas (n=34),et une cirrhose dans 16,2% des cas (n=25). Dans les hépatites chroniques, l'échographie trouve une indication bien justifiée car elle permet non seulement d'objectiver les anomalies hépatiques, mais aussi de guider la ponction biopsie du foie ^[2].

XII. — Sur le plan histologique

L'atteinte hépatique, a été évaluée, par des tests invasifs la PBH qui a été réalisée chez 44,58% (N=276) des hépatites chroniques virales C et chez 37,32% (N=172) patients porteurs du VHB, 15,67% (n=97) cas d'hépatite C et qui présentaient pour certains (n=46) des contre-indications à la réalisation de la PBH, et un refus (n=51) à celle-ci.

Ont bénéficié alors, 68 cas de tests sanguins (fibrotest) et 31 patients d'examen d'élastométrie (fibroscanner), pour les patients avec VHB 17% (n=77) présentaient des contre-indications à la réalisation de la PBH, et un refus 13,46% (n=61) à celle-ci ; ont bénéficiés alors de tests sanguins (fibrotest) et d'examen d'élastométrie (fibroscanner), et enfin dans 32,22% pas d'indication à la PBH. Le statut histologique des patients a été évalué grâce à la classification de METAVIR retrouvant 96 cas avec une fibrose minimale \leq A1F1, 240 cas avec des lésions modérées à sévères \geq A1F1 pour les hépatites chroniques C alors que pour les hépatites chroniques B, on a enregistré 56 cas avec des lésions \leq A1F1 minimales de fibrose contre 76 cas des lésions modérées à sévères \geq A1F1. Ceci dit, la majorité des hépatites chroniques C de notre série sont diagnostiquées à un stade \pm évolué de la maladie avec un taux de 73,21% et moins de la moitié des hépatites chroniques B sont diagnostiquées à un stade moins évolué que l'hépatite C avec un taux de 42,43% de lésions minimales de fibrose.

Ainsi nos résultats corroborent avec ceux de la littérature ; en effet l'infection virale C chronique est le plus souvent méconnue, détectée de façon accidentelle voire à un stade de complications ^[288]. Dans les études nationales sus mentionnées ^[204,210,232,233], concernant l'hépatite B et l'hépatite C, l'indication d'une évaluation histologique patients, était la même à celle de notre étude ; les résultats obtenus en pourcentage sont pareilles à celui de notre série ; le stade de fibrose est comparable au notre.

Dans l'étude Marocaine ^[287], concernant l'hépatite B la ponction biopsie hépatique était faite dans 8,4% des cas (N=13), un fibotest dans 2,6% (n=4) et un fibroscan dans 34,4% des cas (N=53). 64,9% (N=100) des patients, avaient un statut d'hépatite chronique active, et 35,1% (N=54) étaient des porteurs inactifs.

XIII. — LES CIRRHOSSES POST VIRALES B & C

Le moment exact de constitution de la cirrhose est souvent inconnu. Les malades atteints de cirrhose compensée sont habituellement asymptomatiques de ce fait, l'affection est diagnostiquée soit fortuitement (exemple : mise en évidence d'une thrombopénie), soit à l'occasion d'une complication ^[114].

XIII.1. — Facteurs de risque d'hépatopathies cirrhogènes virales

Dans notre série, les facteurs de risque d'hépatopathies virales au stade de cirrhose retrouvés sont les mêmes que ceux décrits dans la littérature avec des proportions différentes par rapport aux pays occidentaux et les pays développés, ou les principales voies de transmission sont les usagers de drogues par voie veineuse ; ainsi nous avons enregistré : les soins dentaires informels (82,99%), les interventions chirurgicales anciennes (39,88 %), la transfusion (22,28%), le tatouage (6 %).

Les rapports sexuels à risque étaient retrouvés que pour les cirrhoses post virales B dans 2,93 % et sont très probablement sous-estimés. Enfin l'usage de drogues par voie veineuse n'était retrouvé que chez trois cas (0,87%), aussi exclusivement dans les cirrhoses post virales B. La voie sexuelle représente le mode principal de transmission. Dans les pays industrialisés, où l'incidence la plus élevée est observée chez les jeunes adultes, les comportements sexuels à risque, en particulier les partenaires multiples et l'homosexualité masculine, sont responsables d'au moins un tiers des nouveaux cas ¹²⁶⁷¹.

Les expositions percutanées à l'origine de transmission du VHB comprennent l'usage de drogues par voie intraveineuse, le tatouage et le piercing mais aussi, lors des soins par l'utilisation de matériel médical contaminé. Dans les pays industrialisés, grâce à l'application des précautions universelles en milieu de soins et à la vaccination des personnels soignants, les risques liés aux soins ont considérablement diminué.

La transmission verticale, de la mère infectée par le VHB à l'enfant au moment de l'accouchement, ainsi que le risque majeur de passage à la chronicité chez l'enfant ont été bien documentés, en particulier dans ses pays à endémicité élevée ¹²⁰²¹. La fréquence de ce mode de transmission a beaucoup diminué dans de nombreux pays, suite à l'instauration d'un dépistage systématique du VHB au cours de la grossesse et la sérovaccination à la naissance des nourrissons de mère infectée, voire à la vaccination systématique de tous les nouveau-nés comme aux États-Unis.

Quant à la transmission horizontale lors de contact des proches, autres que sexuels, elle pourrait survenir autour d'un porteur chronique du VHB, en présence de lésions comme des ulcérations ou abrasions buccales et d'expositions répétées directes ou par l'intermédiaire d'effets personnels (brosse à dents, rasoir, coupe-ongles, etc.) ¹²⁸⁹¹.

La transmission de l'hépatite B par les produits sanguins et ses dérivés est devenue rare depuis l'introduction systématique du dépistage de l'Ag HBs dans le sang des donneurs ¹⁶⁶¹. La transmission du virus de l'hépatite C est essentiellement parentérale, si la voie transfusionnelle est maîtrisée actuellement, une transmission importante persiste chez les toxicomanes utilisant la voie veineuse et lors des tatouages et piercing, et l'existence d'une transmission nosocomiale essentiellement par hémodialyse et lors des explorations fonctionnelles ; les endoscopies principalement, est de mieux en mieux documentée. Les professionnels de santé sont également exposés au risque de contamination, une transmission du virus par éjection du sang dans les conjonctives a été rapportée dans la littérature. La transmission sexuelle existe mais est très faible. La transmission verticale de la mère à l'enfant est d'environ 3 % et concerne les mères co-infectées par le VIH ¹⁸¹.

XIII.2. — Age de survenue de la cirrhose

Pour l'hépatite chronique C, l'âge au moment de la contamination constitue un facteur majeur dans la progression vers la cirrhose. Dans notre série, l'âge moyen était de 62,15 ans pour la cirrhose virale C, 56,05 ans pour la cirrhose virale B, la co-infection B et C augmente l'âge à 72ans, l'âge moyen était de 61,55±0,45 ans et la tranche d'âge de 55 à 65 ans

était la plus représentée. Ce résultat est avoisinant de celui retrouvé au Maroc ; dans une série marocaine, l'âge moyen était de 61 ans pour la cirrhose virale C, 45 ans pour la cirrhose virale B, pour la co-infection B et C l'âge est à 69 ans ^[290]; et proche de celui de la Tunisie, l'âge moyen était de 61 ans pour les femmes et 58ans pour les hommes ^[291].

Pareillement, cette moyenne d'âge est proche à celle retrouvée en France ^[109,186] de 52,4 ans et 58,8 ans. Par contre, en Afrique, elle reste supérieure à celle retrouvée dans notre série des patients cirrhotiques ; au Niger était à 49,4 ans ^[294], au Mali à 43,7±15,3 ans ^[295], au Kenya à 40 ans, et en Côte d'Ivoire à 48,9 ans ^[296].

Le jeune âge dans ces différentes études africaines pourrait s'expliquer par l'infection par le virus de l'hépatite B dès l'enfance par voie verticale en milieu africain, cause la plus fréquente de cirrhose dans ce contexte.

Dans une autre étude faite au Danemark et portant sur 297 patients atteints de cirrhose virale, il a été établi que les patients présentant une infection virale B peuvent présenter une cirrhose 10ans plus tôt que ceux ayant une infection virale C ^[297].

Dans l'étude de Mohsen et Al la médiane de survenue de la cirrhose était de 32 ans chez les patients infectés par le VHC, et de 23 ans en cas de co-infection VIH-VHC ^[298].

Dans les études Françaises, effectuées chez les jeunes femmes contaminées par l'administration de gammaglobulines issues d'un donneur infecté par le VHC, le pourcentage de cirrhose n'excédait pas 2 % après 15 à 20 ans d'évolution. À l'inverse, dans les études concernant les malades transfusés après l'âge de 40ans, une proportion de cirrhose supérieure à 50 % était observée après la même durée d'évolution ^[114].

Poynard et al. Ont estimé que, le risque d'avoir une cirrhose après 20ans d'évolution était de 2 % si la contamination survenait avant l'âge de 20 ans, 6 % entre 21 et 30 ans, 10 % entre 31 et 40 ans, 37 % entre 41 et 50 ans et 63 % après l'âge de 50 ans ^[144].

XIII.3. — Le sexe

Le sex-ratio des patients cirrhotiques de notre échantillon(N=341) est de 1,09. Les femmes sont atteintes au même titre que les hommes, donc dans notre série globale, il ne semble pas exister une influence du sexe dans la survenue de la cirrhose post virale B & C ; cependant dans la cirrhose post virale C ,on a une prédominance féminine avec 128 F et 97 H , le sex-ratio est 0,75 ; ainsi notre résultat, est comparable à celui de l'étude tunisienne sur un total de 222 patients existe une prédominance féminine avec 60% femmes ^[291] ; et de la série marocaine , 51 patients sont des femmes, soit 54.3 %, et 44 sont des hommes, soit 46 %, une prédominance féminine ^[290].

Par contre, pour la cirrhose post virale B, de notre série, on note une nette prédominance masculine : 88H/33F, le sex-ratio est 2,66. Ce constat a été retrouvé dans les autres pays de l'Afrique, avec une grande prédominance masculine et un *sex-ratio* de 2,6 et de 6,1 trouvé cette prédominance masculine de notre étude, concorde avec les données de la littérature africaine et européenne ^[295-300] et pourrait être liée au fait que la séroconversion AgHBe est plus faible chez l'homme que chez la femme ^[301].

XIII.4. — Antécédents des patients cirrhotiques

— Un antécédent d'ictère

Un antécédent d'ictère a été retrouvé dans 12,9% des cas. Des fréquences de 30,4% à 68,3% ont été relevées au Mali et au Niger ^[294, 295]. Cet ictère pourrait être lié à des phases aiguës d'hépatite virale B et/ou C passées sous silence, mais d'autres étiologies des ictères, ne peuvent être exclues dans notre contexte.

— Consommation d'Alcool

Le risque de développer une cirrhose croît avec la quantité d'alcool consommée par jour, définis par une consommation supérieure à 210g d'alcool pur par semaine ^[19]. Dans notre série, l'alcoolisme occasionnel est retrouvé chez 96 patients soit 28,11% des cas, dont 11 cas soit 3,22% avec un alcoolisme chronique. Résultats similaires à ceux des pays du Maghreb, dans une série marocaine ^[290], un alcoolisme chronique était noté dans 4%, en Tunisie 3,6% ^[291]. En Afrique, où la consommation des boissons alcooliques est moindre par rapport aux pays occidentaux ; une étude au Mali ^[295] l'avait retrouvé dans 1,8% des cas, par contre très faible par rapport à celui de notre résultat. Dans une autre étude récente africaine en Burkina Faso, les habitudes addictives étaient notées chez 41,4% des patients ^[307], comme celui retrouvé dans les pays occidentaux. Cette différence pourrait trouver son explication dans les divergences religieuses en ce qui concerne la consommation alcoolique mais une notion d'éthylisme non avoué n'est pas à négliger.

En Amérique du Nord, une étude ayant intéressé 1486 malades atteints de cirrhose hépatique a montré que la consommation excessive d'alcool est la première cause de cirrhose suivie de l'hépatite virale C ^[303] (Tableau 126)

Tableau 126 : Causes des cirrhoses hépatiques en Amérique du Nord

Etiologies	Nombre	Fréquence
Alcool	587	39.5 %
Hépatite virale C	544	36.6 %
Cryptogénétique	154	10.4 %
Cirrhose biliaire primitive	84	5.7 %
Hépatite virale B	75	5 %
Autres	42	2.8 %

— Terrain dysmétabolique

Dans notre série, on a notifié 29% (99) patients avec un diabète Insulino résistant, six cas (1,75%) avec une dyslipidémie, 84 patients avec une HTA et 58 tabagiques chroniques. Le syndrome métabolique qui associe, à des degrés divers, surpoids ou obésité, diabète de type 2, hypertension artérielle et hyper triglycéridémie, peut générer des lésions hépatiques pouvant aller jusqu'à la cirrhose. L'insulino résistance caractéristique du syndrome métabolique induirait une stéatose, associée chez certains malades à des lésions inflammatoires et fibrosantes dans le cadre d'une stéatohépatite non alcoolique (NASH) ^[114].

XIII.5. — Circonstances de découverte

Le diagnostic est souvent tardif ou méconnu. La cirrhose est une affection au début souvent pas ou peu symptomatique. Les signes cliniques précoces sont soit fréquents mais aspécifiques, soit plutôt spécifiques du foie mais assez rares. Ceci explique que la cirrhose est souvent diagnostiquée au stade des complications lorsque l'hépatopathie chronique n'était pas connue ^[304]. 78,88 % de nos cirrhoses étaient révélées par une complication

Dans notre échantillon, l'altération de l'état général était retrouvée chez 11,14% des patients. Cet état général altéré traduit le stade avancé de l'affection au moment du diagnostic, de même qu'une probable dégénérescence carcinomateuse qui a été notée dans 1,46% des cas. Les séries de la littérature ^[300, 305, 306] déplorent un état général plus marqué avec une grande proportion ; ainsi dans une étude au Niger ^[294] 87,3% des patients cirrhotiques avaient un état général altéré.

L'ascite a été fréquente et a été retrouvée dans 29,03 % des cas ; cette ascite relève à la fois de l'hypertension portale (HTP) et de l'insuffisance hépatocellulaire (IHC). Les séries africaines et maghrébines ^[294, 295, 302, 307] rapportaient des fréquences de 71,4 % au Niger, 58,9 % au Mali et 46 % en Tunisie. 65,5 % au Burkina Faso. Ces résultats corroborent ceux d'autres études pour lesquelles l'ascite est citée comme étant le premier motif d'hospitalisation pour cirrhose ^[306].

Une hémorragie digestive révélatrice de l'hépatopathie cirrhogène a été constatée dans 10,04%. Cette fréquence de décompensation des cirrhoses sous le mode ascitique dans l'ouest algérien est inférieure à celle retrouvée en Afrique ; au Niger ^[294, 305] qui était de 55,4%, et de 32,35% et à la série de Burkina Faso avec 21,8 % des cas ^[307].

En Europe, dans une étude anglaise, au moment du diagnostic, il existait une ascite chez 45 % des malades, une encéphalopathie hépatique chez 12 % des malades, une hémorragie digestive chez 6,5 % des malades, un ictère chez 38 % des malades ; ainsi il y avait une ou plusieurs complications chez 66 % des malades ^[308].

Dans une autre étude européenne réalisée par D'Amigo ^[309], 63 % des cirrhoses diagnostiquées avaient décompensées avec une ascite dans 78 % des cas, un ictère dans 31 % des cas, une hémorragie digestive dans 17 % des cas et une encéphalopathie hépatique dans 16 % des cas. Parmi l'ensemble des complications de la cirrhose, l'hémorragie digestive révélerait la cirrhose une fois sur trois et le carcinome hépatocellulaire une fois sur deux ^[304].

L'ictère aussi était un signe clinique révélant l'hépatopathie cirrhogène, ainsi on a recensé 97 cas. Pour Pariente l'ictère est une complication fréquemment révélatrice de la maladie cirrhotique ^[310]. La douleur abdominale retrouvée dans 22,28% des cas pourrait être liée à une infection du liquide d'ascite ou à une dégénérescence néoplasique de la cirrhose, confortée dans notre étude par une infection du liquide d'ascite chez 6,12% des patients et un taux d'alpha-foetoprotéine élevé chez 1,56 % des patients. Toutefois, cette fréquence est inférieure à celle obtenue par les séries européennes et africaines ^[294] au Niger qui était de 54 %, et du Burkina Faso de 72,4 % ^[307].

Il semble cependant possible de dépister la cirrhose à un stade précoce, puisque dans une étude italienne sur la cirrhose au sein de la population générale 85 % des cas étaient asymptomatiques ^[304]. Dans deux études, danoise et américaine, 33 et 40% respectivement, des cirrhoses étaient méconnues au moment du décès ^[304].

XIII.6. — Signes cliniques

L'hypertension portale se manifeste par une ascite, une circulation veineuse collatérale (CVC) abdominale et une splénomégalie ; chez nos patients cirrhotiques 29% avaient une CVC, 33% avaient une splénomégalie.

La constatation d'un foie dur, à face antérieure régulière et lisse ou granitée et à bord inférieur tranchant, témoigne de la seule cirrhose et a une bonne spécificité pour son diagnostic, mais peut manquer, en cas de cirrhose atrophique, d'ascite importante ou de paroi épaisse ^[311]. Une hépatomégalie a été palpée dans 10,21 % des cas, témoignant en corrélation avec les données de l'échographie d'une cirrhose hypertrophique dans notre série.

L'hépatomégalie ferme, plus ou moins bosselée, à bord inférieur tranchant, parfois douloureuse rencontrée dans notre étude est habituellement rapportée dans toutes les études internationales ^[114, 290, 307].

Les troubles cutanés sont aussi d'un apport diagnostique des hépatopathies chroniques. En effet, la présence d'angiomes stellaires ou d'une érythrose palmaire a une sensibilité supérieure à 50 % et une spécificité supérieure à 85 % pour la cirrhose, constataient au sein de la population des cirrhotiques dans notre examen dans 51,93%. Dans une étude française ^[304], la valeur de ces signes était étudiée dans un groupe de malades alcooliques avec ou sans hépatopathie. Parmi les signes ne témoignant pas d'une décompensation, ceux qui avaient une valeur significative pour le diagnostic de cirrhose étaient les suivants : splénomégalie, ictère, angiomes stellaires, circulation collatérale abdominale, consistance du foie ^[304].

L'insuffisance hépatique peut se manifester par un ictère, une encéphalopathie hépatique, des troubles endocriniens (aménorrhée, impuissance). 28, 44% de nos patients présentaient un ictère conjonctival, proportion inférieure à celle rapportée par d'autres études africaines retrouvant 62,1% de 73,2% ^[295, 307].

Ces fréquences élevées de l'ictère et de l'ascite observées dans notre série de cirrhotiques, traduisent également le stade avancé de l'affection au moment du diagnostic. Nous avons

enregistré une encéphalopathie hépatique chez 3,81% des patients. Les études faites au Mali, Niger et au Burkina Faso ont retrouvé respectivement 34,9 % et 23,5 % et 18,4% ^[295, 305,307]. L'encéphalopathie semble ainsi relativement fréquente au cours de la cirrhose en Afrique occidentale que dans l'Afrique du nord représentée par notre région.

XIII.7. — Bilan Biologique

Les anomalies fréquemment rencontrées traduisaient une insuffisance hépatocellulaire. Le Taux de prothrombine (TP) était abaissé à moins de 55% dans 84,7% des cas. L'hypoalbuminémie inférieure à 35 g/L a été retrouvée dans 32,65 %. Nos fréquences sont presque pareilles que celles des études africaines, qui retrouvaient un TP très bas (<55%) dans la majorité des cas 91,9% ^[294,305] : par contre au Maroc, le taux de prothrombine < à 50% était retrouvé chez 65 patients soit 69.1 % des cas, entre 50 et 80 % chez 4 patients soit 4.2 %, le taux de prothrombine était à 100 % chez le reste de la série soit 27.7 % ^[290] ; De même, une série africaine avait retrouvé un TP >55% dans 60,5% des cas ^[307], résultat qui rejoint le nôtre.

De très nombreuses anomalies biologiques ont été décrites au cours de la cirrhose dont les plus communes sont : l'hypoalbuminémie, l'hypergammaglobulinémie, un bloc bêta-gamma, baisse du taux de prothrombine, anémie ou thrombopénie ou pancytopénie, urémie basse, hypocholestérolémie ^[304].

Parmi les tests hépatiques standards de première intention, une valeur diagnostique significative a été observée pour les tests sanguins suivants : albumine, taux de prothrombine (TP) gammaglobulines, plaquettes ^[304].

Le TP a une très bonne performance diagnostique de cirrhose (86%) ; non influencée par d'autres variables telles que l'existence d'une hépatite alcoolique et par ailleurs son dosage est reproductible. La thrombopénie serait plus performante dans les hépatopathies virales, notamment C ^[304]. Les marqueurs spécifiques de fibroses proposées n'ont pas encore fait la preuve de leur utilité et ne sont pas utilisés en pratique clinique ^[144,304].

XIII.8. — LES DONNÉES DE L'IMAGERIE

Dans notre échantillon, l'échographie abdominale objectivait le plus souvent un foie hypertrophique (30 %) des cas, nodulaire (10,26%) des cas, aux contours irréguliers (12%) des cas, associé à des signes d'Hypertension portale (29%). Ces données concordent avec celles de la littérature ^[306, 313]. Les données de la littérature ont montré la fiabilité de l'échographie dans le diagnostic de la cirrhose du foie ^[304, 312] ; permet de bien classer trois malades sur quatre pour le diagnostic de cirrhose ^[114,304]. Il y a deux catégories de signes qui permettent d'évoquer la cirrhose :

- les signes directs des anomalies morphologiques hépatiques à savoir, l'hypertrophie du lobe caudé, l'hétérogénéité diffuse du parenchyme et la surface nodulaire diffuse.
- les signes d'hypertension portale avec ascite, splénomégalie, circulation collatérale et la dilatation de la veine porte.

Une nouvelle sémiologie a été récemment évaluée. La mesure du temps de transit hépatique aurait une excellente performance diagnostique. De même l'analyse du spectre des veines hépatiques serait performante^[304].

Les nouvelles méthodes de diagnostic non invasives de la cirrhose du foie présentent un intérêt particulier en ce sens qu'elles sont reproductibles avec une sensibilité proche de la Ponction Biopsie Hépatique^[109,302]. Il s'agit notamment du fibroscan, du fibrotest et du fibromètre avec respectivement une sensibilité de 70%, 80% et 95%^[109,113, 314].

XIII.9. — Endoscopie

L'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes(VO) révèle la cirrhose une fois sur trois, suggérant ainsi la réalisation systématique de la fibroscopie digestive haute devant toute suspicion de fibrose hépatique^[304,308, 315].

Dans notre série, la fibroscopie digestive a contribué au diagnostic positif de la cirrhose dans 76,27 % des cas avec présence de varices œsophagiennes et gastriques dans 67,73 % des cas, la gastropathie d'hypertension était présente dans 27.58 % des cas. Cette forte proportion pourrait s'expliquer par le grand taux de réalisation de fibroscopie dans notre échantillon (76,27%).

Cette fréquence est similaire à celle rapportée par les études étrangères^[290, 291, 295,315] qui étaient aux alentours de 82,4% et 86%. La gastropathie d'HTP a été de 6,7%. La présence de varices œsophagiennes est un signe assez spécifique de cirrhose tout au moins dans les pays occidentaux où les causes d'hypertension portale non cirrhotique sont très rares. Ainsi, sa valeur prédictive positive est de 98 % pour le diagnostic de cirrhose.

Par contre, son manque de sensibilité expliquerait une valeur prédictive négative élevée, 39 % dans une étude ancienne. Dans une étude française récente, la performance diagnostique des varices œsophagiennes pour le diagnostic de cirrhose était de 77 %^[304].

Récemment, de nombreuses équipes se sont intéressées à la valeur de la nouvelle sémiologie endoscopique de l'hypertension portale au cours de la cirrhose, notamment la gastropathie d'hypertension portale dont le principal signe est la mosaïque.

La sensibilité de ce signe était assez variable avec des résultats médiocres en inde mais intéressants en France (sensibilité de 72 à 94 %). Dans tous les cas la spécificité était de plus de 90 %. L'intérêt respectif des signes gastriques et œsophagiens a été évalué de façon indépendante : si l'évaluation des varices œsophagiennes permettait de bien classer 88 % des malades, la mosaïque permettait un gain diagnostique significatif avec 92 % malades bien classés^[304,316].

XIII.10. — Ponction biopsie du foie

L'examen histopathologique d'un fragment hépatique, prélevé par ponction biopsie est l'examen de référence. D'après le prélèvement, on peut considérer la cirrhose certaine en présence d'au moins un nodule régénératif entouré de fibres^[304]. Dans notre série, deux cas ont été diagnostiqués par prélèvement chirurgical d'un fragment hépatique, lors d'une cholécystectomie pour lithiases vésiculaire.

Il est presque toujours possible de la réaliser : en cas de contre-indication à la voie trans pariétale (notamment une thrombopénie), elle peut être faite par voie trans jugulaire. Il s'agit d'un examen souvent considéré comme fiable, mais cette fiabilité est prise en défaut pour le diagnostic de cirrhose. Dans une revue de la littérature cumulant 6242 biopsies effectuées à l'aveugle par voie transpariétale le taux de faux négatifs variait de 1 à 67 % avec une moyenne de 24 %. Pour les biopsies effectuées sous le contrôle de la vue au cours d'une laparoscopie, ce taux variait de 7 à 51 % avec une moyenne de 25%^[304].

Ce risque de faux négatifs est plus important en cas de prélèvement obtenu par voie transjugulaire et en cas de cirrhose macronodulaire^[114]. On admet que 10 à 30 % des cas de cirrhose ne sont ainsi pas diagnostiqués par la PBH^[114]. Actuellement, si la PBH possède une excellente spécificité pour le diagnostic de cirrhose, sa sensibilité et son acceptabilité sont insuffisantes pour qu'elle soit la méthode de référence idéale, de ce fait elle n'est plus systématique^[114,304].

XIII.12. — Stadification

Dans notre série, 29,91 % des malades étaient au stade A, 42,22 % au stade B et 27,85 % au stade C, à leurs admissions. Dans l'étude marocaine, faite à Marrakech en 2007^[290], 42,5 % des malades étaient au stade A, 40,4 % stade B et 17 % stade C, l'étiologie virale représentait 57,5 % de tous les patients classés stade A, et au sein des cirrhoses post hépatiques, 50 % des patients sont classés stade A, 67 % des patients avec co-infection B et C classés stade B. Quant à l'étude menée en Tunisie par Karoui et al.^[302], ils ont trouvé un score de Child et Pugh B dans 63% des cas et le stade C de Child dans 17% des cas. Pour les séries africaines, 25 (soit 46,3%) étaient classés Child B et 23 (soit 42,6%) étaient classés Child C^[294,307].

Dans une étude italienne faite en 1997 et englobant tous les malades porteurs de cirrhose de 13 centres différents. Les patients étaient classés selon Child-Pugh comme suit ; le stade A dans 62,4 %, le stade B dans 23,8 % et le stade C dans 13,8 % des cas. L'étiologie virale était la plus fréquente retrouvée dans 82,6 % des cas^[317].

La valeur pronostique du score de Child-Pugh a été reconnue par plusieurs études et démontré par la nôtre^[302,306]. En dépit de la subjectivité de certains de ses paramètres, ce score est communément utilisé dans l'évaluation du pronostic et l'indication de la transplantation hépatique (TH).

Pour pallier ces inconvénients, d'autres scores ont alors été proposés, en particulier le MELD (model for end-stage liver disease^[306]. Le MELD n'a pas montré sa supériorité par rapport au Child-Pugh en dehors de la transplantation hépatique, et les auteurs recommandent ainsi l'utilisation du Child-Pugh pour la pratique médicale courante^[109].

XII.13. — LES COMPLICATIONS

La survenue d'une complication au cours d'une cirrhose marque un tournant dans l'évolution de la maladie ; elle est un élément péjoratif. Dans notre série, 86,67 % des patients ont présenté une ou plusieurs complications durant l'évolution de leur maladie.

Dans une très grande série de cas de cirrhose de causes variées, l'incidence de décompensation de la cirrhose était de l'ordre de 10 % par an, et la survie à 6 ans des malades ayant compliqué leur cirrhose était de l'ordre de 20% ^[318].

— Décompensation ascitique

Pendant les 5 premières années d'évolution, l'incidence annuelle de survenue de la décompensation est de l'ordre de 3 à 5 % ^[318,319]. Dans notre série, la décompensation ascitique était un mode de révélation de la cirrhose dans 29,03% des cas, 196 patients (57.47 %) ont présenté une décompensation ascitique dans l'évolution de leur maladie.

— Hypertension portale et hémorragie par rupture de varices œsophagiennes

Dans notre série, survenue de plusieurs décompensations hémorragiques (41,64%), sans relation avec le stade de Child et Pugh de la cirrhose en cause. L'hypertension portale est la cause directe de l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques et contribue au développement de l'ascite, de l'encéphalopathie hépatique et des complications pleuro- pulmonaires ^[321]. L'hémorragie digestive par hypertension portale est la principale cause de décès des malades atteints de cirrhose. La mortalité hospitalière après une rupture de varices œsophagiennes est de 15 %, et la survie à 1 an de 60 %.

Les hémorragies par rupture de varices œsophagiennes, dont l'incidence est de 14.5 pour 100 000 habitants en France, représentent la principale cause de décès au cours de la cirrhose. La mortalité liée à l'épisode hémorragique est de 30 à 50 % en l'absence de traitement ^[321]. Les hémorragies par rupture de VO représentent environ 70 % des hémorragies digestives au cours de la cirrhose, et leur taux de mortalité, plus élevé que celui des autres causes d'hémorragies, est de l'ordre de 30 à 50 % lors du premier épisode ^[316].

— L'ascite réfractaire

Dans notre série, 19(4%) patients ont présenté une ascite réfractaire. Dans la littérature, elle est retrouvée chez 10 % des malades ^[320]. La survenue d'une ILA était un des facteurs de mauvais pronostic observée chez nos patients avec une proportion de 21,49% des cas. La survie à 1 an est approximativement de 40 à 50 % chez ces patients.

— Carcinome hépatocellulaire

Dans notre série, on avait 22 cas de carcinome hépatocellulaire(CHC) sur cirrhose virale C, 11 cas sur cirrhose virale B et 2 cas sur cirrhose post co-infection VHB/VHC. Aussi dans les séries maghrébines et africaines sus citées ^[290, 291, 305,307], avaient trouvé que le CHC est une complication majeure très fréquente au cours de la cirrhose du foie

Dans une étude faite en Italie en 2004 ^[322], l'incidence du CHC était plus grande chez les malades atteints de cirrhose post virale C avec 30%, suivie de l'hémochromatose avec 21%. Dans la cirrhose virale B, l'incidence était de 15%.

L'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire est entre 3 et 5 % en France ^[320], c'est l'une des causes principales de décès des malades ayant une cirrhose ^[318,320, 322].

Les facteurs de risque de survenue de CHC, sont, le sexe masculin, l'âge avancé et la sévérité de la cirrhose ^[322]. Certaines études avaient montré une association entre le génotype 1b, la cirrhose et le cancer du foie et plaidaient pour un rôle plus pathogène du génotype 1b ^[323].

D'autres études par contre avaient souligné que cette association entre génotype 1b, cirrhose et cancer du foie, n'était pas significative, car étant associée à d'autres facteurs tels que la source de contamination, la durée de l'infection ou l'âge au moment de l'infection ^[324]. Dans les cirrhoses virales, l'association HBV/HVC et HVB/HVD, la consommation d'alcool et le degré de répllication virale de l'hépatite B multiplie le risque de survenue de CHC par 4 à 6 fois ^[325].

XIV. — LES FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE CIRRHOSE DANS LA COHORTE

Dans notre population d'étude (N=1413), les facteurs recherchés et analysés favorisant la survenue d'une cirrhose étaient communs pour l'infection virale B et l'infection virale C, ainsi on a constaté qu'il n'existe pas de différence significative entre le sexe et le risque de développer une cirrhose post virale B et/ou C dans notre série, le sexe ratio étant de 1,09(178hommes/163femmes).

La cirrhose post virale B

Le VHB semble être incriminé dans la genèse des cirrhoses autant que le virus de l'hépatite C. Parmi les porteurs chroniques de l'AgHbs, au sein de notre population d'étude (N=564), 19,68% sont au stade de cirrhose. En effet l'apparition, chez les patients avec une hépatite chronique virale B, d'une cirrhose est de 20 % des cas ^[325]. L'incidence annuelle de survenue de la cirrhose varie de 1 à 6 % et, dans les études transversales, sa prévalence est d'environ 20 %. On estime qu'elle survient en moyenne de 20 à 30 ans après le contage.

Le risque de survenue de cirrhose est associé à une activité histologique initiale importante, à une multiplication virale du VHB persistante, et à un âge avancé, ce dernier reflétant probablement la durée de l'infection. L'évolution vers la cirrhose semble aussi associée à l'existence d'épisodes antérieurs de réactivations.

Les autres facteurs associés à une progression plus rapide vers la cirrhose sont l'immunodépression, la surinfection par le VHD ou le VHC et la présence d'un virus pré C (hépatite AgHBe négative) et l'intoxication éthylique ^[325]. Dans notre série, on a notifié 111(32,55%) cas de cirrhoses post virales B, soit le tiers de la totalité des cirrhoses de notre échantillon.

Au Maroc, c'est la deuxième cause de cirrhose hépatique ; dans une série à Marrakech ^[290] l'hépatite virale B a représenté 12% des étiologies de toutes les cirrhoses ; au Portugal 12% et 5 % au Mexique ^[303,326].

Tableau 127 : Comparaison de la fréquence des cirrhoses virales notre série et les séries du MAGHREB et de L'EUROPE

Etiologies	Hépatite virale B	Hépatite virale C
Série Maroc ¹²⁹⁰¹	15 %	36.6 %
Série Tunis ¹²⁹¹¹	19%	49%
Série Mexicaine ¹³²⁶¹	5 %	36,5 %
Série Portugaise ¹³⁰³¹	12%	15%
Série Italienne ¹³²²¹	13%	69,9%
Série France ¹¹⁶⁸¹		22%
Notre série	32,55%	65,98%

La cirrhose post virale C

Le type de virus est responsable de l'atteinte sévère hépatique, ainsi la proportion des hépatites virales chroniques C de la présente au stade de cirrhose est de 65,98%(N=225), le double de celui des cirrhoses post virales B suggérant ainsi le virus C impliqué dans l'évolution cirrhogène.

Tableau 128 : Étude comparative des cirrhoses virales B&C notre série et les cirrhoses virales des pays d'Afrique

Marqueurs viraux t pathologie/auteurs	AgHBs positif	Ac anti VHC positif
	(%)	(%)
Mali (Maïga et al) ¹²⁹⁵¹	55	25
Niger (Saley) ¹³⁰⁵¹	84	48
Burkina Faso (Sawadogo Windyam et al.) ¹³⁰⁷¹	59	14,6
Sénégal (Mbaye et al) ¹³¹⁷¹	85,2	0
Benin (Vignon) ¹³⁰⁰¹	57	-
Gabon (Perret et al) ¹³²⁷¹	34,2	34,2
Somalie (Aceti et al) ¹²⁸¹¹	-	10
Notre Série	33	67

L'hépatite virale C est la deuxième cause de cirrhose hépatique en France, la première dans une série marocaine ¹²⁹⁰¹. La prévalence des AC anti-VHC varie de 35 à 42 % chez le cirrhotique Tunisien ¹²⁹¹¹. Une étude prospective conduite au mali à Bamako a étudié la séroprévalence du virus de l'hépatite C et B chez 91 patients porteurs d'hépatopathie chronique au stade de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire et à titre comparatif chez 92 donneurs de sang comme population témoin. La séroprévalence VHC était de 25 % toutes hépatopathies confondues et de 24 % dans les cirrhoses contre 4 % chez les donneurs de sang.

L'antigène HBs a été retrouvé chez 55 % des malades contre 25 % des témoins. L'association des deux marqueurs était plus fréquente au cours de la cirrhose ^[328]. Cependant, l'étude de la corrélation entre le type de virus C et la sévérité histologique révèle que 56 patients sur 272 avec le type 1 sont au stade de fibrose F3 (20,6%) et 21 sont au stade F4, 71(26,1%) au stade F2 et 9 patients sur 175 avec le génotype 1b sont au stade de fibrose marquée F4 (5,14%), 30 cas au stade F4 (17,24%). La relation entre les différents génotypes du VHC et la progression de la maladie hépatique reste controversée. Le génotype du VHC et la charge virale ne paraissent pas influencer la progression des lésions hépatiques ^[114, 329, 330].

En ce qui concerne, les facteurs prédictifs de complications de la cirrhose virale C les plus fréquemment étudiés sont : l'âge élevé, le degré d'altération de la fonction hépatique (élévation de la bilirubinémie sérique, abaissement du taux de prothrombine et diminution de l'albuminémie sérique) et le degré d'hypertension portale (varices œsophagiennes, thrombopénie). Les facteurs virologiques (charge virale et génotype) ne sont pas des facteurs de risque de décompensation de la cirrhose ^[319].

Tous les facteurs sus cités ont été retrouvés dans notre population d'étude, la classe d'âge majoritaire chez les patients cirrhotiques, est la classe de 55ans et 65ans, 85% avaient une insuffisance hépatocellulaire sévère à l'inclusion, avec un TP à 55% dans des cas, une hypoalbuminémie inférieure à 35 g/L a été retrouvée dans 32,65 %, la présence de varices œsophagiennes et gastriques dans 67,73 % des cas.

Co-infection virale B et C

L'existence d'une co-infection par le VHB accélère la progression des lésions hépatiques et augmente le risque d'évolution vers la cirrhose. La co-infection virale B et C, dans notre série est impliquée dans les 5 cas, qui sont tous au stade de cirrhose au moment même du diagnostic. La coinfection par l'hépatite C a été décrite comme facteur précipitant la survenue de lésions sévères du foie ^[80, 82]. Dans la série marocaine ^[287], la co-infection VHB-VHC était retrouvée dans 6,5% (n=10) des cas.

Les autres facteurs associés

Les sujets âgés semblent être les plus exposés, pour les hépatites chroniques C, dans notre série la corrélation entre l'âge et le degré de fibrose a objective pour un âge >50ans 92% des patients avec hépatites chroniques C ont des lésions modérées à sévères avec un chi deux très significatif de 37, 39, et pour les hépatites chroniques B pour un âge >45ans 82% des patients ont des lésions modérées à sévères avec un chi deux très significatif de 0,001.

Les facteurs associés à une accélération de la progression de la fibrose sont: l'alcool ^[172, 173] dans notre population d'étude 78,5% des patients alcooliques avec une hépatite C (chi deux=5,118) avaient une fibrose hépatique marquée par rapport aux non-buveurs d'alcool, il en est de même des sujets alcooliques avec une hépatite B 68,42% d'entre eux ont un score de métavir A1F1. La consommation excessive d'alcool est un facteur majeur de progression de la fibrose identifié dans la plupart des études cliniques ^[167, 172, 173].

Le tabagisme lui aussi est incriminé^[168] où dans 89% de notre population masculine (n=716) quelle que soit l'infection virale B ou C, était tabagique. D'autres facteurs rapportés aussi comme la consommation de cannabis^[331], la surcharge pondérale (IMC >25 kg/m²) avec stéatose hépatique^[171]. Il en ressort de ce qui a été dit qu'il existe plusieurs facteurs modifiables et non modifiables qui influencent l'évolution des hépatites chroniques B et C. Parmi les facteurs réversibles associés à une progression de fibrose plus fréquente et accélérée, on note la consommation d'alcool, le tabac, les co-infections virales B et VIH, le syndrome métabolique avec stéatohépatite non alcoolique (NASH) ainsi que l'immunosuppression.

Les facteurs non réversibles associés à une évolution accélérée vers la cirrhose sont: l'âge avancé au moment de l'infection, le sexe masculin, certains polymorphismes génétiques et une infection par l'HCV de génotype 1(Ib). Comme dans toutes les hépatopathies chroniques, la vaccination contre le virus de l'hépatite A et B est indiqué chez les patients avec une hépatite C chronique. Les liens entre le diabète et la cirrhose sont actuellement bien établis et confirmés par une littérature médicale très riche.

La corrélation entre le diabète et la fibrose des patients diabétiques avec hépatite C a montré que 80% des cas ont des lésions significatives du foie avec un chi deux a 5,820 (s) ; souvent associé à une stéatose hépatique qui peut évoluer vers la cirrhose, même constatations pour l'hépatite chronique B de la série chez les cas diabétiques 84,6% ont lésions >A1F1 le chi deux 0,08(s). L'association diabète et infection virale C a été fréquemment étudiée et observée dans certaines études^[325] ; bien que de nombreux arguments témoignent que l'infection par le VHC est antérieure à l'apparition du diabète du type 2, il est connu que les patients atteints de diabète sont à risque accru d'acquérir le VHC en raison de nombreuses hospitalisations et d'un usage quotidien de seringues. De plus, il existe une plus forte prévalence du diabète lors d'une infection au VHC que lors d'une infection à VHB, même en l'absence de cirrhose^[332].

A côté de l'âge et de la consommation excessive d'alcool, les hommes ont une vitesse de progression de la fibrose plus élevée que les femmes. Les mécanismes sont inconnus et pourraient inclure une augmentation du fer intra-hépatique et un effet anti-fibrosant des hormones féminines^[136]. Dans notre cohorte, légère prédominance masculine, avec 718 hommes et 695 femmes le sex-ratio est 1, 033 et 2/3 des cirrhoses post virales B sont de sexe masculin.

XV. — LES ASPECTS EVOLUTIFS DE LA POPULATION ETUDIÉE

Les manifestations cliniques graves peuvent apparaître cinq à six ans après la contamination virale, la majorité des patients restent asymptomatiques les deux premières années^[333,334]. Ainsi durant de nombreuses années l'infection chronique virale B & C n'a pas de retentissement clinique notable. La cirrhose et le carcinome hépatocellulaire mettant en jeu le pronostic vital, bon nombre de patients n'y seront jamais exposés, compte tenu de leur âge ou d'une éventuelle pathologie préexistante ou intercurrente^[333,334].

L'évolution des hépatites virales chroniques B et C de notre série a été globalement satisfaisante, en raison de la meilleure prise en charge diagnostique et une couverture thérapeutique totale si indication de traitement des hépatites B et C et de leurs complications au stade de cirrhose qui ont également été observés, ont été cependant rares, comparées à d'autres études menées^[333,334].

Ainsi, l'évolution de la totalité de la population avec hépatite B& C a été émaillée de complications dans 19,03% des cas. Le CHC en a représenté 2,47%, l'infection du LA 3,46%, l'hémorragie digestive 10,04%, l'encéphalopathie hépatique 1,76% et le syndrome hépatorénal 1,27%. En effet, les patients ayant une ascite ont plus fréquemment une altération de la fonction rénale et des désordres hémodynamiques comprenant une hypotension artérielle, une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et une diminution de l'excrétion urinaire de sodium ^[306].

L'ascite du cirrhotique pourrait se compliquer d'une infection du liquide d'ascite (ILA) dans 8 à 18% ce qui assombrit le pronostic ^[306]. Les différentes études maghrébines et européennes, ^[302,335] ont rapporté que l'existence de complications initiales chez les patients avec une hépatite chronique B et/ou C, était un important facteur prédictif de décès.

Le cancer hépatocellulaire dans notre série était présent dans 13 (11,17%) cas pour la cirrhose post B, et 22(9,77%) cas pour la cirrhose post C. Dans les séries marocaines, la prévalence du VHC chez les patients avec un carcinome hépatocellulaire était de 57% ^[829].

XVI. — MORTALITÉ

La létalité globale a été de 16,13% et la survie à 5 ans était de 43,75%. Tous les cas de décès sont survenus pendant la période de l'étude. Paradoxalement, le taux de létalité par cirrhose était de 66,86%, et ce indépendamment du stade de Child et pugh. ces résultats avoisinent ceux de la première série tunisienne, où le taux de mortalité était de 20% et la survie à 5 ans était de 52,5% ^[291]. Dans une série hospitalière marocaine ^[335] de 283 patients avec une hépatite B& C ; le taux de mortalité était de 5,5%, les causes du décès étaient d'une septicémie, insuffisance hépatocellulaire et insuffisance rénale

Par contre, la létalité de notre série est nettement inférieure à celles rapportées par une deuxième étude Tunisienne ^[302] qui était de 24% sur une période de 30 mois et par une série du mali ^[336] qui était de 82,5% sur une période de 12 mois.

La survie à 5 ans varie de 21% à 99% selon les études ^[302]. Nos résultats rejoignent ceux d'Amico et al., qui se sont intéressés à des cirrhoses compensées et décompensées, qui ont Les causes de mortalité au cours de la cirrhose sont dominées par l'insuffisance hépatocellulaire (20 à 49%), le carcinome hépatocellulaire (11 à 20%) et l'hémorragie digestive (13 à 20%), le syndrome hépatorénal et les infections sévères, dont l'infection du liquide d'ascite ^[299, 309,337].

Dans notre série, les causes de décès étaient multiples mais dominées par le carcinome hépatocellulaire (15,35%), l'hémorragie digestive (14,03%), l'insuffisance hépatocellulaire (10,98%), ensuite, le syndrome hépatorénal (7,89%), et les infections sévères, dont l'Infection du liquide d'ascite (ILA) 21,49%. Ces résultats sont les mêmes de ceux rapporté par les autres séries notamment maghrébines ^[290, 291, 302], où le CHC et l'encéphalopathie hépatique ont été les principales circonstances de décès avec respectivement 50% à 58% et 33,4% à 11%.

Dans les séries européennes, les circonstances de décès étaient essentiellement l'infection bactérienne à 33%, l'insuffisance hépatique à 23,9% et l'hémorragie digestive à 21,6% ^[299,309]. Ce taux de létalité relativement élevé constaté chez nos patients cirrhotiques, pourrait être dû à la consultation tardive des patients et à la difficulté de prise en charge des complications sévères.

Cette létalité était significativement élevée lorsque nos malades avaient un score de Child et Pugh élevé, ce qui est concordant à celles retrouvées par différentes études africaine au Mali ^[336], l'étude française de Castera ^[112] et la série marocaine d' El Younsi ^[338] avec un taux de survie à un an respectivement de 27,7%, 34% et 45% pour le Child et Pugh au stade C. Les facteurs pronostiques les plus fréquemment rapportés sont l'âge, l'alcoolisme, l'ascite, l'abaissement du taux de prothrombine, l'hyperbilirubinémie, l'élévation des phosphatases alcalines, l'hypoalbuminémie, l'hémorragie digestive et l'encéphalopathie hépatique ^[337].

Dans cette série, le sexe n'était pas un facteur pronostic, aussi bien en analyse unie que multi variée. Ce facteur a rarement été rapporté dans la littérature ^[309,337]. D'autre part, au cours des hépatites virales, notamment le VHC, le sexe masculin constitue un facteur de risque de progression de la fibrose. La survenue d'une décompensation, en particulier ascitique, témoigne d'une altération sévère de la fonction hépatique, et fait chuter la survie à 6 ans de 54 à 21% ^[309].

La survenue d'une complication est également jugée de mauvais pronostic ^[309]. Dans notre série 269 des cas soit 19.03% ont présenté des complications ;dans l'étude de Gentilini et Al, l'hémorragie digestive, le CHC et l'encéphalopathie hépatique étaient des complications majeures grevant le pronostic ^[339].

Dans notre étude la survenue d'une hémorragie digestive était responsable seulement de 2,26% de la totalité des décès de la cohorte.

Cette différence pourrait être expliquée par le taux élevé de prophylaxie primaire et secondaire. En effet, dans une étude portant sur les cirrhotiques admis en réanimation, la survie à 1 an était à 50% lorsque le motif d'admission était une hémorragie digestive, nettement supérieure à celle des autres motifs d'hospitalisation (coma, infection, défaillance hépatocellulaire) où elle n'était que de 8%, les auteurs suggéraient alors que cette différence puisse être expliquée par les progrès thérapeutiques, en particulier la prophylaxie secondaire de l'hémorragie digestive, qui permettait d'améliorer la survie ^[335].

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion

Compte tenu de ces réalités épidémiologiques sus décrites dans notre travail de 07ans les hépatites B et C demeurent un sérieux problème de santé publique aux conséquences sévères parfois mortelles et cette étude montre une forte prévalence des marqueurs du VHB et du VHC dans l'ouest Algérien. Les données épidémiologiques générées dans notre pays, même si elles doivent être actualisées et élargies, ont permis une estimation globale du poids de ces infections et des mesures à mettre en place pour les combattre.

Les hépatites virales B et C confrontent notre système de santé à des enjeux importants, nécessitant ainsi à fournir des efforts énormes dans le domaine de la recherche sur les hépatites virales, devenue actuellement une priorité de santé publique. L'hépatite post virale B et C est une maladie mortelle dans sa forme muette et indolore « le foie souffre en silence » ; des personnes ignorent leur hépatite virale. Entre dépistage des hépatites virales (B, C) et transplantation hépatique, le foie, s'il pouvait s'exprimer, choisirait le dépistage car une prise en charge précoce ou du moins pas trop tardive peut changer l'évolution de la maladie et éviter le calvaire qui sera vécu par le malade et son entourage.

D'énormes efforts ont été fournis pour la réalisation de ce travail, qui garde son originalité par le manqué de telles études dans notre pays ; en effet toute la difficulté réside dans une étude multicentrique le recrutement de nouveau cas et la participation de tout le monde n'est pas évidente. Rares sont les études à grande échelle qui ont été faites pour estimer la prévalence du VHC et VHB en Algérie. Tout de même les enquêtes de séroprévalences sont d'un grand intérêt pour mesurer la prévalence des infections chronique par le VHB et le VHC, et déterminer ainsi le nombre de personnes touchées qui devront être prises en charge par le système de soins et/ou qui représentent une source potentielle de transmission.

Dans notre étude nous nous sommes intéressés aux causes qui conduisent au dépistage des hépatites virales B et C ; puis nous avons évalué la séroprévalence des marqueurs des hépatites B et C au cours de ces dépistages. Nous avons ainsi noté que, les motifs de dépistage étaient en majorité des cas devant la suspicion d'hépatite ; les causes prédominantes étaient l'asthénie (54,2%), l'ictère (23,5 %), les douleurs abdominales (24,3%), la fièvre (14,3%). Les autres motifs qui incluaient le dépistage systématique, le dépistage ciblé comme le bilan prénuptial, représentaient les situations les plus fréquentes du dépistage et ne représentaient que 20,03%.

La vaccination contre l'hépatite B a débuté en Algérie en 2002, à travers le programme élargi de vaccination chez les nouveau-nés. Néanmoins, la couverture vaccinale reste faible endiguer leur expansion.

Les besoins en matière de recherche, aussi bien fondamentale, clinique, thérapeutique et en santé publique sont à la mesure de ces enjeux.

Pour l'Hépatite B

L'hépatite B est une maladie universelle, qui du fait de son évolution potentielle vers la cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire, pose un problème de santé considérable, particulièrement dans les pays en développement qui sont souvent des zones de forte endémie.

Malgré l'évolution récente des thérapeutiques antivirales, le traitement de l'hépatite B chronique est difficile et coûteux, et la prévention de l'infection par le VHB par une politique vaccinale systématique reste actuellement la meilleure option pour réduire la morbidité et la mortalité par insuffisance hépatique et cancer du foie.

Malgré l'existence d'un vaccin prophylactique efficace, les infections par le virus de l'hépatite B (VHB) demeurent un problème majeur de santé publique, puisque 350 millions d'individus dans le monde sont porteurs chroniques du virus et présentent un risque augmenté de développer une cirrhose et/ou un carcinome hépatocellulaire, responsable de 2 millions de décès par an dans le monde.

Aujourd'hui, le traitement à base d'Interféron alpha (IFN) n'est efficace que dans 30 % des cas, et il est, de plus, souvent mal toléré.

Il existe également des traitements alternatifs à base d'analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, qui ne font qu'inhiber la multiplication virale. Ces traitements antiviraux prolongés s'accompagnent souvent de l'émergence de mutants.

Pour l'Hépatite C

L'ALGÉRIE est un pays de moyenne endémicité pour l'infection par le VHC, avec une prévalence moyenne aux alentours de 4,6 % et un gradient nord-est et nord-ouest possible. L'infection par le VHC semble augmenter avec l'âge, ce qui souligne le caractère essentiellement horizontal de la transmission virale, avec une preuve de contamination nosocomiale. Il existe une prédominance féminine, probablement en rapport avec certaines habitudes sociales plus communes chez les femmes, comme le tatouage, le piercing.

Les études phylogénétiques montrent une large prédominance du génotype 1b (76 % - 88%) dans la population générale sans caractéristique spécifique de celle-ci. La fréquence très élevée de l'infection par le VHC au cours de la cirrhose (35% - 43%) et du carcinome hépatocellulaire (19%) témoigne de l'importance du problème de santé que pose l'hépatite C dans notre pays. Par ailleurs, la nette prédominance du génotype 1b, réputé être un mauvais facteur de réponse au traitement antiviral, rend le problème encore plus sérieux. En dépit du recul de l'incidence de la maladie, il faut s'attendre, en raison de la progression généralement lente de la maladie, à une augmentation des conséquences tardives liées à cette infection au cours des années à venir.

Nous sommes néanmoins, confrontés à de nouveaux défis, notamment dans l'accès à ces traitements très coûteux pour les rendre accessibles. Une optimisation de la stratégie thérapeutique est donc nécessaire afin d'augmenter les chances de guérison. Cette optimisation repose sur l'identification de facteurs prédictifs de réponse au traitement.

L'éradication virale conduit à une stabilisation, voire à une régression, de la fibrose et prévient l'évolution vers la cirrhose. Même au stade de cirrhose, la guérison virologique permet de diminuer le risque des complications, en particulier de carcinome hépatocellulaire, et de réduire ainsi le nombre de transplantations hépatiques.

La possibilité de guérir la quasi-totalité des patients atteints d'hépatite C justifie une stratégie active de dépistage et d'accès au traitement, avec un renforcement des structures médicales de prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique et des techniques récentes de diagnostic (fibroscanner, TROD, test de biologie moléculaire).

Finalement, la poursuite d'une recherche active fondamentale, transrationnelle et clinique dans le domaine de l'hépatite C est primordiale et ne doit pas être négligée malgré les avancées thérapeutiques.

Perspectives

Devant l'impact sanitaire, social et économique considérable de l'hépatite virale C, la prévention est plus que jamais une priorité, basée essentiellement sur le dépistage.

Le dépistage reste le principal outil dans la prise en charge des hépatites virales B et C. Le diagnostic des hépatites virales B, et C a évolué de façon spectaculaire au cours des trente dernières années en Algérie, en particulier grâce aux techniques fondées sur la biologie moléculaire et en parallèle aux développements thérapeutiques qui révolutionnent la prise en charge. Dans l'avenir, plusieurs défis sont à relever.

Le plus important est certainement l'accès de tous au dépistage, au diagnostic et au traitement. À cet égard, l'extension des campagnes de dépistage, l'utilisation des TROD et celle de matrices biologiques alternatives représentent un progrès considérable, qu'il faudra savoir utiliser en pratique quotidienne.

La simplification de la prise en charge et l'accès large au traitement, dans le cadre de nouvelles approches thérapeutiques, en particulier sans interféron recherche de nouveaux facteurs prédictifs de réponse au traitement permettront probablement d'envisager un traitement spécifique personnalisé pour chaque patient dans les années à venir.

Les travaux de la présente thèse ont, certes fournies des informations épidémiologiques sur le VHB et le VHC dans l'ouest algérien, mais pourraient être dans une certaine mesure, approfondis davantage. C'est ainsi que nous proposons :

- d'autres études épidémiologiques sont nécessaires pour clarifier les chaînes de transmission qui se chevauchent à travers l'Algérie dans l'est, le centre, l'ouest et le sud.
- de faire une étude à grande échelle et sur un échantillon plus large qui pourrait aider à mieux comprendre les différents aspects de l'épidémiologie du VHB et du VHC en ALGÉRIE.
- d'œuvrer pour la mise au point de techniques moléculaires de diagnostic des hépatites virales, C gratuites accessibles à tout le monde et plus efficace.
- le fait que la prévalence mondiale anti-VHC est en augmentation nécessite une réponse mondiale à redoubler d'efforts dans la prévention primaire, y compris le développement de vaccins, ainsi que de nouvelles approches de prévention secondaire et tertiaire afin de réduire le fardeau des maladies chroniques du foie d'origine virale et pour améliorer la survie de ceux qui ont déjà des signes de maladie du foie.
- améliorer l'accès aux conseils et aux traitements pour les personnes infectées

L'augmentation de la couverture vaccinale ciblée des populations à risque élevé pour diminuer le taux de contamination et augmenter le taux d'immunisation, et qui sont:

1. - Personnel des établissements de soins
2. - Personnes susceptibles d'être en contact avec des patients et/ou du sang: professionnels de santé, pompiers, policiers, éboueurs, gardiens des prisons, femmes de ménage,
3. - Hémophiles, dialysés, candidats à une greffe
4. - Entourage d'un sujet infecté par VHB ou porteur de l'antigène HBs
5. - Partenaires sexuels d'un sujet Ag HBs+
6. - Nouveau-nés de mère porteuse Ag HBs+
7. - Toxicomanes

8-Le suivi de porteurs chroniques et leurs entourages pour diminuer le risque vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Pour l'hépatite C,

Le vaccin n'étant pas disponible l'accent doit être mis sur:

- L'éviction de donneurs porteurs des anticorps anti-HCV ou ayant des transaminases élevées.
- L'information, l'éducation et la communication des populations et la formation du personnel médical
- L'application rigoureuse des précautions universelles face au sang par le personnel médical
- Faciliter l'accès au diagnostic rapide et gratuit par les TROD
- Améliorer l'accès au traitement, et de donner aux structures de soins les moyens nécessaires afin de limiter le réservoir de ces virus.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

1. - Pradat P. Hépatites B et C, Collection pathologie science formation- John Libbey, Paris 2006.
2. - Trepo C. Epidémiologie de l'hépatite et vaccination. La lettre de l'hépatogastroentérologue 2005 ;(4 Suppl):5-6.
3. - Lanvanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
4. - Wands JR. Prevention of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31
5. - Ouzan D. Surveillance du sujet Antigène HBS positif non traité. FMC-HGE. Paris, 18-19 mars 2006.
6. - Roudot-Thoraval. Evolution des caractéristiques de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 :B138-B143.
7. - Organisation Mondiale de la santé. Hépatite C : prévalence mondiale. *WER* 1999 ; 74 : 421-8.
8. - Desenclos JC. L'infection par le virus de l'hépatite C dans le monde: importance en santé publique, modes de transmission et perspectives. *Virologie* 2003; 7: 177-92.
9. - Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
10. - De Ledinghen V. Natural history of hepatitis C virus infection. *Gastroent Clin Biol* 2002; 26: B9-22.
11. - Kim WR. The burden of hepatitis C in the USA *Hepato*2002;36(5 Suppl 1):S30-4.
12. - Mihigo, R. et al. Control of viral hepatitis in Africa: Are we dreaming? *Vaccine* 31,2013- pp. 341-346.1004-576.
13. - Debzi. N. Les hépatites virales aiguës - « atelier d'épidémiologie d'intervention sur les pathologies sahélio sahariennes » - Institut Pasteur d'Algérie - Alger, 2005.
14. - Pilly. E. Infections virales - chap74 : hépatites virales 2004 p346-359.
15. - Degos. F. Dépistage systématique de HVB chez la femme enceinte immun. *med* 1991, 8, 4,155-59.
16. - Ministère de la Santé de la population et de la Réforme Hospitalière .Maladie à déclaration obligatoire, Situation Nationale par maladie(VHB-VHC)Algérie2006-2010.
17. - Gaudelus .J., Cohen .R., Lepetit .H., Le Danvic .M. Vaccinologie : Couverture vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B en 2010 *Méd.Enf.*, Volume 31 numéro 6 ; France 2011.
18. - Debzi N et al Résultats Thérapeutiques Bithérapie Pegylée d'une cohorte Algérienne –VHC –2012.
19. - Marcellin P, Asselah T, Hépatites virales Rueil-Malmaison. *DOIN* éditeurs.2008 ; 383 p
20. - Meffre C, le strat y, delarocque-Astagneau e, dubois F, Antona d, lemasson Jm, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *Jmed virol.* 2010;82(4):546-55.
21. - A. Wagner, F. Denis, S. Ranger-Rogez, V. Loustaud-Ratti, S. Alain, Génotypes du virus de l'hépatite B revue générale et analyses prospectives. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* 2004;19: 330-342.
22. - GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*2015;385:117-71.
23. - Asselah T et al. Traitement de l'hépatite chronique B. *Gastroenterol Clin Biol* 2008 ; 32 : 749-768
24. - Organisation mondiale pour la Santé (OMS), Hépatite B, juillet 2015,
25. - Alter, M. J. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003-39 Suppl ES64-9.
26. - Pietra V., et al. Prévalence des marqueurs du virus de l'hépatite B et des anticorps contre le virus de l'hépatite C parmi le personnel du District Sanitaire de Nanoro, Burkina Faso. *Science et technique* 2008; Vol. 31, n°s 1 et 2.
27. - Flash Info. Hépatite B : mieux connaître pour mieux traiter. *Journal de pédiatrie et puériculture* 2006 ; 19 : 340–343.
28. - Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for acute viral hepatitis--US, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;57
29. - Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, O'Callaghan CJ, Whittle HC, and Hall AJ. Epidemiological patterns of hepatitis B virus (HBV) in endemic areas. *Epidemiol Infect.* 1996- 117: 313-325
30. - Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *International Journal of Medical Sciences* 2005 ; 2 : 50-57.
31. - Leggat P A, Zwar N A, Hudson B J. Hepatitis B risks and immunisation coverage amongst Australians travelling to South east Asia. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2009 ; 7: 344-349.
32. - Read J S, Cannon M J, Stanberry L R et al. Prevention of Mother-to-Child Transmission of Viral Infections. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008 ; 38 : 274-297
33. - Zarski, J. P' Epidémiologie de l'hépatite chronique B." *Presse Médicale (La)* 35(2): 304-307 (2006).
34. - Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009; 373 : 582-592.
35. - Denis, F., C.Trépo Virus des hépatites B et Delta(2004).
36. - Shapiro, C. N' Epidemiology of hepatitis B." *Pediatr Infect Dis J* 12(5): 433-7 (1993).

37. - Mast, E., C. M. Weinbaum, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults." *MMWR Recomm Rep* 55(RR-16): 1-33; quiz CEI-4 (2006).
38. - Antona D. L'hépatite B en France : aspects épidémiologiques et stratégies vaccinales. 24^e journée nationale de formation continue en hépato-gastroentérologie 2006.
39. - Liu, J. and D.Fan "Hepatitis B in China." *Lancet* 369(9573): 1582-3(2007).
40. - Lin, X., N. J. Robinson, et al "Chronic hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region and Africa: review of disease progression." *J Gastroenterol Hepatol* 20(6): 833-43 (2005).
41. - WHO. Progress in preventing hepatitis B infant vaccination: China, 1997-2006. *Wkly Epid. Rec* 2007; 82(24): 209-16.
42. - Kranvis A, Kew MC. Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes. *Hepatol Res* 2007; 37: S9-S19.
43. - Kew M. Epidemiology of HBV infection and HBV related hepatocellular carcinoma in Africa : natural history and clinical outcome. *ISBT Science series* 2006 ; 1: 84-88
44. - Khelifa F, Thibault V. Caractéristiques des souches virales responsables d'hépatite B chronique en Algérie du Nord-Est, *pathologie Biologie* 57(2009); 107-113.
45. - Gourari S. Analyse moléculaire de souches de virus des hépatites B et D provenant de patients Algériens. Thèse pour l'obtention du grade de docteur en sciences médicales, Alger 2012.
46. - Tebbal S, Bougermouh A, Belabbes H et al. Enquête nationale séro-épidémiologique de l'Ag HBs en Algérie - 1998.
47. - Aidaoui M, Bouzbid S, Laouar M. Séroprévalence de l'infection VIH chez les femmes enceintes dans la région d'Annaba (Algérie). *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 56 (2003): 261-266.
48. - Blumberg BS et al. A new antigen in leukaemia sera. *J. Amer. Med. Assoc.* 1965- 191:541-546.
49. - Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1968. 60: 814-821.
50. - Dane DS, Cameron CH and Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970- 1(7649): 695-698.
51. - Dienes, H. P., Purcell, R. H., Popper, H. & Ponzetto, A. (1990). The significance of Infections with two types of viral hepatitis demonstrated by histologic features in chimpanzees. *J Hepatol* 10, 77-84.
52. - Walter, E., Keist, R., Niederost, B., Pult, I. & Blum, H. E. (1996). Hepatitis B virus infection of tupaia hepatocytes in vitro and in vivo. *Hepatology* 24, 1-5.
53. - Caujolle B, Mallet L, Jean f , Petite J.P. Virus de l'hépatite B et agent DELTA: intérêt diagnostique et pronostique de leurs marqueurs biologiques *REV. MED. INT.* 1986. 7, 56 - 62.
54. - Roque-Afonso AM, Ferey M.P, Belkhir D et al. Les mutants de l'Ag HBs: prévalence, impact diagnostique et clinique. *Pathologie Biologie* 2005; 53: 563-568.
55. - Pontisso P et al. Identification of an attachment site for human liver plasma membranes on hepatitis B virus particles. *Virology* 1989b- 173(2): 522-530
56. - Bruss V et al. The role of envelope proteins in hepatitis B virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991b- 88(3): 1059-1063;
57. - Halfon, P., S. Pol, M. Bourlière et P. Cacoub. Les génotypes du virus de l'hépatite B : implications cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques. *Gastroentérol Clin Biol* 2002 ; 26: 1005-12.
58. - Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 335-352.
59. - Linda B et al. Antigenic Diversity of Hepatitis B Virus Strains of genotype F in Amerindians and other population groups from Venezuela. *Journal of clinical microbiology* 1998; 36: 648-651.
60. - Chu C.M., Liaw Y.F. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal amino transferase levels at baseline *J Hepatol* 2005; 43: 411-417
61. - Ducancelle A, Pivert A, Lunel-Fabiani F. Les mutants précoce et du promoteur basal du core du virus de l'hépatite B. *Virologie* 2011; 15: 100-114
62. - Van Herk K, Vorsters A, Van Damme P. Prevention of viral hepatitis (B and C) reassessed. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22(6): 1009-1029
63. - Expertise collective : « Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement ». Editions Inserm, 1997
64. - Hui AY, Hung LCT, Tse PCH. Transmission of hepatitis B by human bit Confirmation by detection of virus in saliva and full genome sequencing. *Journal of Clinical Virology* 2005; 33: 254-256.
65. - Buffet Catherine. Hépatite chronique virale B. *Revue Française des Laboratoires* 2003 ; 358 : 31-37.

66. - Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006 ; 6 : 130
67. - Jean-Pierre Bronowicki. L'infection nosocomiale par le virus de l'hépatite B : an underrated risk factor? *Gastroentérologie Clinique et Biologique* Vol 30, N° 12 - décembre 2006 pp. 1346-1348
68. - Alter MJ, Coleman PJ. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non A-non B hepatitis. *JAMA* 1989;262:1201-5.
69. - Grosheide P, Van Damme P. Prevention and control of hepatitis B in the community. *Communicable Disease Series*, n°1 WHO-VHPB. 1996.
70. - Muriel GIRARD. Hépatites virales B et C chez l'enfant Diagnostic et prise en charge Groupe Francophone d'HépatogastroNutrition Pédiatrique .Alger 2012
71. - Villarejos VM, Kirsten A, Visona Ms. Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. *N Engl J Med* 1974; 26:1375-80.
72. - Karayiannis P, Novick DM, Lok ASF, Fowler MJF, Monjardino J, Thomas HC. Hepatitis B virus DNA in saliva, urine, and seminal fluid of carriers of hepatitis B e antigen. *Br J Med* 1985 ;290 :1853-5
73. - Williams I, Smith MG, Sinha D, Kernan D, Minor-Babin G, Garcia E, et al. Hepatitis B virus transmission in an elementary school setting. *JAMA* 1997;278:2167-2169.
74. - Thibault V. Infections nosocomiales dues au virus de l'hépatite B. *Annales de Biologie clinique* 2001 ; 59 : 12-18
75. - Courouce AM and Pillonel J. Estimation of risk of virus transmission in hepatitis B and C and human retrovirus via transfusion of labile blood derivatives. *Transfus. Clin. Biol.* 1996-3 : 13-18.
76. - Niederhausera C, Mansouri Taleghania B, Graziana M. Blood donor screening: how to decrease the risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus?. *SWISS MeD Wkly* 2008;138: 134-141
77. - Marie-Louise Michel. Immunopathogénèse et approches vaccinales thérapeutiques de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B Volume 18, numéro 1, Janvier-Février 2014
78. - Lok ASF, Heathcote J, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: Workshop. *Gastroenterology* 2001; 120:1828-1853.
79. - Pol S. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Presse Med* 2006; 35: 308-316.
80. - Liang T, Hasegawa K, Rimon N, Wands J, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324:1705-9.
81. - Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-52.
82. - Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009; 373 : 582-59
83. - Hui CK et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401.
84. - European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 167-85.
85. - Yim HJ, Lok ASF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173-81
86. - Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006 ; 6 : 130.
87. - Rizzetto M, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut.* 1977-18: 997 - 1003.
88. - Mason WS, Burrell CJ, Casey J, Gerlich WH, Howard CD, Newbold J, Taylor JM, et al.
89. - Delta virus. In : Fauquet CM, Maniloff J, Desselberger U, Ball AL, eds. *Virus taxonomy*. 8th report of the international committee on taxonomy of viruses. London: Elsevier Academic Press, 2005: 735-
90. - Zarski, J. P., B. Bohn, A. Bastie, J. M. Pawlotsky, M. Baud, F. Bost-Bezeaux, J. Tran van Nhieu, J. M. Seigneurin, C. Buffet, and D. Dhumeaux. Characteristics of patients with dual infection B and C viruses. *J Hepatol* 1998-28: 27-33.
91. - Pantxika Bellecave, Jérôme Gouttenoire, Markus Gajer, Volker Brass, *Hepatitis B and C Virus Coinfection A Novel Model System Reveals The Absence of Direct Viral interference*
92. - Piroth L, Pol S, Lacombe K, Miaillhes P, Rami A, Rey D, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 1006-12.
93. - Ioannou GN et al. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013 ; 57 : 249-57.
94. - Gilson RJ et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997;11:597-606.
95. - Hadziyannis SJ, vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 617-24.

96. - Beasley RP. Hepatitis B virus. The major aetiology of hepatocellular carcinoma. *1988*;61:1942-1956.
97. - Block TM, and al.: Molecular viral oncology of hepato carcinoma. *Oncogene* 2003, 22:5093-5107.
98. - Kan M, Gerlich W. Structure and molecular virology, 3rded. Oxford: Blackwell, 2005:149-80.
99. - Jeantet D, and al. Cloning and expression of surface antigens from occult chronic hepatitis B virus infections and their recognition by commercial detection assays *J Med Virol* 2004; 73: 508-515
100. - Pawlotsky J.M. Molecular diagnosis of viral hepatitis *Gastroenterology* 2002; 122: 1554-568
101. - Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Pawlotsky JM. Performance of the Cobas Ampliprep/Cobas Taqman (CAP/CTM) real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2008; in press.
102. - Sertoz RY, Erensoy S, Pas S, Akarca VS, Ozgenc F, Yamazhan T, Ozacar T, et al. Comparison of sequence analysis and Inno-Lipa HBV DR line probe assay in patients with chronic hepatitis B. *J Chemother* 2005; 17: 514-20
103. - Kramvis A, Kew M, François G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine* 2005; 23: 2409-23
104. - Nafa S., Ahmed S., Tavan D., Pichoud C., Berby F., Stuyver L., and al. Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B *Hepatology* 2000; 32: 1078-1088
105. - Laras A et al. Intrahepatic levels and replicative activity of covalently closed circular hepatitis B virus DNA in chronically infected patients *Hepatology* 2006; 44: 694-702
106. - Chevaliez et al., JFV 2015. Performances des Tests Rapides Sang total veineux déposé sur DBS.
107. - Fattovich G, Rugge M, Brollo L, Pontisso P, Noventa F, Guido M: Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 1986, 6:167-172
108. - Denis F et al.: *Hepadnaviridae*. Virus de l'hépatite B (HBV). In *Virologie humaine*. Edited by Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigne-Lafeuille H. Paris: ESTEM; 2003: 293-306
109. - Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-93.
110. - Boursier J et al. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver int* 2009; 1507-1515.
111. - Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, Cariti G, Colombo M, Craxi A, et al. Treatment of chronic hepatitis B: update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop. *Dig Liver Dis* 2011;43(4):259-65.
112. - Hui A, Chan H, Wong V, Liew C, Chim A, Chan F, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple non invasive predictive model. *Am J gastroenterol* 2005; 100: 616.
113. - Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup EL, Haaser M, and al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C *Gastroenterology* 2005; 128: 343-350
114. - Boursier J et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013; 57: 1182-91.
115. - Véronique Grando-lemaire, Farhad Kazemi, Jean-claude Trinchet. Facteurs prédictifs de l'évolution vers la cirrhose au cours des maladies chroniques du foie *Revue du praticien* 2005, 55 p 1533-1538
116. - Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ. Natural history of chronic hepat B: what exactly revealed? *Liver Int* 2012; 32: 1333-41.
117. - Pineau P, Tiollais P. La vaccination : atout majeur dans la lutte contre le cancer du foie induit par le virus de l'hépatite B. *Pathologie Biologie* 2010; 58:444-453.
118. - Degos F. Vaccination contre l'hépatite B. *Presse Med* 2006; 35:347-352
119. - ol S. Vaccin anti hépatite B et neuropathie: polémique et désinformation. *Presse Med* 2009; 38: 519-523
120. - Pawlotsky JM, Virus de l'hépatite C et réponse immunitaire. *Gastroent Clin Biol* 2001;25:B123-B133.
121. - Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-42.
122. - Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
123. - Shepard CU, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-67.
124. - Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl1):S35-46
125. - Manouni C, Bouasria H. Surveillance et choix du traitement antiviral en fonction de la situation biochimique, sérologique et virologique chez 128 patients porteurs d'hépatite virale B chronique. XV^{èmes} journées d'Afrique d'hépatogastroentérologie- communication orale- Décembre, 2012
126. - *Clinical Microbiology and Infection* 2011 European Society of Clinical Microbiology, CMI, 17, 107-115
127. - Nicot T., Rogez S., Deniz F. Epidemiology of hepatitis C in Africa. *Gastroenterol Clin Biol* 1997. ; 21(8-9):596-606.
128. - Berkane S et al hépatite C en Algérie : Caractéristique Epidémiologique, Etude Rétrospective Multicentrique D'une Cohorte Nationale Avec Infection VHC Chronique , De 2007 à 2013.
129. - Breban et Al. *J Viral Hepatitis*, 2012

130. - Emiroglu N. Who Data Presented At Hepatitis B And C Summit Conférence October 2010
131. - Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis A or B. *N Engl J Med* 1975; 292:767-770296
132. - Albert Lasker Award for Clinical Medical Research (2000) Lasker Foundation, consulté le 20.02.2008
133. - Choo Q, Kuo G, Weiner A, Overby L, Bradley D, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, vol. 244, n° 4902, 1989, p. 359-62.
134. - Kuo G et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, vol. 244, n° 4902, 1989, p. 362-4.
135. - Choo, Q. L., K. H. Riehman, J. H. Han, K. Berger, C. Lee, C. Dong, C. Gallegos, D. Coit, R. Medina-Selby, P. J. Barr, and et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 2451-5.
136. - Ralf Bartenschlager ; Francois P ; Volker L and Patrice A. Trends in Microbiology February 2011, Vol. 19, No. 2
137. - Asselah T, Martinot M, Boyer N, Marcellin P. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C: implications cliniques. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24: 175-84
138. - Pawlotsky *et al.* Relation ship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1995; 171 : 1607-10.
139. - Pawlotsky JM, De Gendt S, Beaucourt S, *et al.* Worldwide spread of hepatitis C virus genotype 3a among intravenous drug users. *Hepatology* 1998; 28 : 563A.
140. - Pybus OG, Charleston MA, Gupta S, Rambaut A, Holmes EC, Harvey PH. The epidemic behavior of the hepatitis C virus. *Science* 2001; 292 : 2323-5.
141. - Dubois F, Desenclos Jc, Mariotte N, Goudeau A. Hepatitis C In Distribution Risk Factors. *Hepatology* 1997 ; 25 : 1409 -6.
142. - Wolfram H, « hépatologie clinique », Paris :flammarion, édition 2, 2002, 2148p (p858-860)
143. - Pillonel J, Legrand D, Sommen C, Laperche S. Surveillance des donneurs de sang et risque résiduel de transmission VIH, l'HTLV, VHC et VHB par transfusion en France 2008-2010. N° thématique. Don de sang : surveillance du risque infectieux et sécurité transfusionnelle. *BEH*, N° 39-40, 2012.
144. - Francois M, Dubois F, Brand D, et al. Prevalence and significance of hepatitis C virus (HCV) viremia in HCV antibody-positive subjects from various populations. *J Clin Microbiol* 1993;31(5):1189.
145. - Sutton AJ, Edmunds WJ, Sweeting MJ, Gill ON. The cost effectiveness of screening and treatment for hepatitis C in prisons in England and Wales: A cost-utility analysis. *J. Viral Hepatitis*. 2008;15(11):797-808.
146. - Terrault NA, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013; 57:881-9.
147. - Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36:S106-S113.
148. - Lot F, Miguères B, Abiteboul D. Contaminations professionnelles par le VIH et le VHC chez le personnel de santé, France, point au 31 décembre 2004. *Bull Epidémio* 2005 ; 236 : 115-6.
149. - Yazdanpanah Y, et al. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure ; a European case-control study. *Clin Infect Dis* 2005;41 : 1423-30.
150. - Cacoub P, Halfon P, Rosenthal E, Bailly F, Sadr FB, Benhamou Y, et al. Care of hepatitis C virus infection in human immunodeficiency virus-infected patients: modifications in three consecutive large surveys between 2004 and 2009. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 230-7.
151. - McKie A and al. Novel methods for the detection of microbial antibodies in oral fluid. *Lancet Inf Dis* 2002 ; 2 : 18-24.
152. - E. Delarocque et al. Les modes de transmission du virus de l'hépatite C : approches méthodologiques: Modes of hepatitis C virus transmission: methodological approaches *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. Volume 54, Supplement 1, July 2006, Pages 5-14
153. - Jean-Pierre Zarski , Claude Souvignet. Physiopathologie de l'infection virale C. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* Vol 26, N° HS 2 - mars 2002pp. 154-162
154. - Jacobson IM, Davis GL, El-Serag H, Negro F, Trépo C. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:924-33.
155. - Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006;3(2):47-52.
156. - Moradpour D, Blum HE. Virus hepatitis. *Ther Umsch*. 2011;68:175-81
157. - John I. Gallin and Anthony S. Fauc. Biomedical Research Reports – Hepatitis C – Series Editors
158. - Kanzler S et al. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor- β . *J Viral Hepatitis* 2001 ;8:430-7
159. - Marcellin P, Asselah T, Boyer N: Fibrose And Disease Progression In Hepatitis C. *Hepatology*, 36(5 Suppl): S47-S56
160. - Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, Bozza A, Sacco L, Tosti ME, et al. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population : a survey in a southern Italian town. *J Hepatol* 2000 ; 33 : 116-20.

161. - Thomas DL, Strathdee SA, Vlahov D. Long-term prognosis of hepatitis C virus infection. *JAMA* 2000 ; 284 : 50-6.
162. - Farci P, H. J. Alter, D. Wong, R. H. Miller, J. W. Shih, B. Jett, and R. H. Purcell. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991;325:98-104. [162] Alter M.J. et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*. 1999 ; 341(8):556-62.
163. - Wiese, M., F. Berr, M. Lafrenz, H. Porst, and U. Oesen. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study *Hepato* 2000- 32: 91-6.
164. - Villano S.A. et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology*. 1999;29(3):908-14
165. - Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ, Ishak KG, et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: a National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001;33:455-463. 524-374
166. - Trépo C, Merle P, Zoulim F. Hépatites Virales B et C. 1ère édition. Paris : John Libbey Eurotext, 2006. 245 p.
167. - Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J, Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34(5):730-9.
168. - Hezode C et al « impact of smoking on histological liver lesion in chronic hepatitis C », *C Gut*, 2003, 52: 126-129
169. - Schuppan D. « Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins ». *Semin Liver Dis* 1990, 10 : 1-10
170. - BIssell DM, « sex and hepatic fibrosis », *Hepatology*, 1999, 29: 988-999
171. - Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. « Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression ». *Am J Gastroenterol* 2002, 97: 2408- 2414
172. - Peters MG, Terrault NA. « Alcohol use and hepatitis C ». *Hepatology* 2002, 36: S220-225
173. - Degos F, « Hepatitis C and alcohol », *J Hepatol*, 1999, 31: 113-118
174. - Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C et al. « Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C ». *Hepatology* 2001, 34: 121-125
175. - Fontana RJ, Lok AS « Non-invasive monitoring of patient with chronic hepatitis C », *Hepatology*, 2002, 36: S54-56
176. - Ghany MG, Kleiner DE, DOO E, et al « Progression of fibrosis chronic hepatitis C » *Gastro ent*, 2003, 124:97-103
177. - Marcellin P, Asselah T, Boyer N, «Fibrosis, disease progression in HVC », *Hepatal*, 2002, 36: S 47-56
178. - Lackner C et al. Comparison and validation of simple non-invasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005 ; 41 : 1376-82.
179. - Halfon P, Renou C, Deydier R et al. « Accuracy of hyaluronic acid level of predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus ». *Comp hepatol*, 2005; 46 :1-7
180. - De Lédinghen V et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 ; 41 : 175-9.
181. - Poynard T et al. Overview of diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (Fibrotest[®], HCV Fibrosure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Hepatal* 2004 ; 3 : 8
182. - Cales P., Oberti F., Michalak S., Hubert-Fouchard L, Rousselet M.C., Konate A., and al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis *Hepatology* 2005 ; 42 : 1373-1381.
183. - El-Serag H.B. et al. Extra-hepatic manifestations of hepatitis C among US veterans. *Hepatology*. 2002;36(6):1439-45
184. - Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's Lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1723-32.
185. - Cacoub P., Terrier B., Sene D. Manifestations extra-hépatiques liées au virus de l'hépatite C. In : Marcellin P. Asselah T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 :295-308.
186. - Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les VHB ou de l'hépatite C. 2014
187. - Vogel M, et al. German Hepatitis Group Hep-Net. Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV-positive individuals-experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection. *Clin Infect Dis* 2009; 49:317-9.
188. - Danta M, Brown D, Bhagani S, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*; 2007- 21:983-91.
189. - D'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Antinori A, De Luca A, Mussini C, et al. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 : 612-22.
190. - Asselah T. Hépatite chronique C et stéatose. *Hépatogastro* 2005 ; 2(12) : 106-12.
191. - Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;29:328-33

192. - Mehta SH et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:50-6.
193. - Salmela PL, Sotaniemi EA, Niemi M, Mäentausta E. Liver function tests in diabetic patients. *Diabetes care* 1984 ; 7 : 248-54.
194. - Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Validation par le Collège de la Haute autorité de santé (HAS), mai 2014. www.has-sante.fr
195. - Bouvier et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification : a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology* 2002 ; 36 : 211-8.
196. - Courouce AM, Le Marrec N, Razer A et al. «Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period» *Transfusion* 2000; 40:1198-2012
197. - Vermehren J, Colucci G, Gohl P, Hamdi N., Ihab Abdelaziz A., Karey U., Thamke D., «Development of a second version of the cobas ampliprep/cobas taqman hepatitis C virus quantitative test with improved genotype inclusivity» *Journal of clinical microbiology* sept 2011 ; Vol 49 n°9 : 3309-3315
198. - Tremaux P, « Etude du génome complet du virus de l'hépatite C par séquençage de nouvelle génération : mise au point et applications », Thèse faculté de pharmacie Grenoble, 2015
199. - Ohno H, Terazawa S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 744-50
200. - Wedemeyer H et al. Therapeutic vaccine IC41 as late add-onto standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *Vaccine* 2009 ; 27 :5142-5151.
201. - Muriel Vray (Institut Pasteur) et Stefan Wiktor (Organisation Mondiale de la Santé) : Fardeau des hépatites virales et tendances épidémiologiques dans le monde en développement(mai 2015).
202. - Perz JF et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology*, 2006, 45:529-38.
203. - Ben Khélifa H, Gorgi Y, Sfar I, Hssairi M, Ayed K. Prévalence du portage chronique des virus B, D et C en Tunisie. Enquête Nationale. Xème Congrès de la Société Tunisienne de Gastroentérologie. Livre des résumés 2006 ; p 30 :A 23
204. - Saadi.Berkane. Etude prospective anatomoclinique des Hépatites Chroniques Virales de l'adulte.Thèse pour le diplôme de Doctorat d'Etat en Sciences Médicales. Alger,juin 2003
205. - Asselah H et al. Hépatites chroniques virales B et C en Algérie.Notre expérience a propos d'une série 2653 cas 6ème congrès Maghrébo-Français de médecine interne Oran mai 2013.
206. - Saadi.Berkane, et al. Hepatitis B and C in Mediterranean and Balkan Countries.(2012) .
207. - B. Bencheikh el feggoun.Le point sur l'hémophile en l'an 2000.Thèse DEMS 2006
208. - La prévalence des hépatites virales B et C au niveau des CHU d'Annaba. M Bouzrara, K Amoura, M Dekhil. CHU Annaba CIGH 2015. *Batna J Med Sci* 2015;2:94-110
209. - A. Nebab Prévalence et facteurs de risque de transmission des HVB et C chez les couples en 2008 wilaya d'Alger *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, Volume 62, Issue null, Pages S176-S177
210. - Amani N. Evolution des patients porteurs d'infection chronique post HVC sous traitement par bithérapie pégylée.Thèse de doctorat en sciences médicales, Faculté de médecine d'Oran, 2015.
211. - Mohamoud YA, Mumtaz GR, Riome S, Miller D, Abu-Raddad LJ.The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis. *BMC infectious diseases*. 2013;13:288
212. - Douggui Mohamed Hédi Hôpital FSI La Marsa,Tunisie ;les hépatites virales état des lieux en Tunisie 2015-2016
213. - Fatima A. Fadlalla, Yousra A. Mohamoud, Ghina R. Mumtaz, Laith J. Abu-Raddad. The Epidemiology of Hepatitis C Virus in the Maghreb Region: Systematic Review and Meta-Analyses Published: March 24, 2015 .
214. - Gorgi Y, Yalaoui S, Ben Nejma HL, et al. Detection of hepatitis C virus in the general population of Tunisia.*Bull Soc Pathol Exot* 1998;91:177.
215. - Triki H. Epidémiologie des virus des hépatites B, C et Delta dans la population générale et les cirrhoses hépatitiques en Tunisie. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*. 1994;71(3-4):403-6.
216. - Benjelloun S, Bahbouhi B, Sekkat S, Bennani A, Hda N, Benslimane A. Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups. *Research in virology*. 1996;147(4):247-55.
217. - Ezzikouri S, El Feydi AE, Afifi R, El Kihal L, Benazzouz M, Hassar M, et al. MDM2 SNP309T>G polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma: a case-control analysis in a Moroccan population. *Cancer detection and prevention*. 2009;32(5-6):380-5.
218. - Warda et al.Prevalence and risk factors of hepatitis B and C virus infections among the general population and blood donors in Morocco. *BMC Public Health* 2013, 13:50
219. - The Polaris Observatory HCV Collaborators;Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. www.thelancet.com/gastrohep

221. - Daw MA, El-Bouzedi A. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C infection in Libya: results from a national population based survey. *BMC infectious diseases*. 2014.
222. - Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2006:112 p.
223. - Fyad. A, Lecture – Restitution des travaux Algériens sur les hépatites virales professionnelles présentés à l'occasion des travaux de la SAMT, 1 ères journées régionales sur les hépatites virales professionnelles, ITSP 5-6 Mai 1999.
224. - BenAlia Bouafif N et al. Hétérogénéité de l'HVB transmission in Tunisia : Risk Factors for infection and chronic carriage before introduction a universal program vaccine. 28(2010) 3301-3311
225. - Mrani S, et al. Epidémiologie de l'infection par les hépatites virales B et C. *Cah Med* 2002;4:87-88
226. - Djeriri K. ; Laurichesse H. ; Merle J et al. Occupational medicine (Oxford) Y. 2008 ; 6: 419-424.
227. - Boulaajaj K, Younes Elomari Y, Elmaliki B et al. Infections virales : VHC, VHB et VIH chez les hémodialyses, CHU Ibn-Rohd, Casablanca. *Néphrologie & Thérapeutique* 2005 ; 1 : 274–284
228. - Atitar I, Achour J, Amrani L et al. Prevalence of hepatitis B and C markers in high risk hospitalized patients in Morocco. *Viral hepatitis / Arab Journal of Gastroenterology* 2009; 10: 61–71
229. - Fatima Baadi La séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région de Marrakech. 2016. Thèse de médecine
230. - Chakib. A. Prévalence marqueurs sériques l'hépatite virale B chez l'enfant marocain. *Cah Med*. 2005 ; 88 (7) : 30-31
231. - Mrabet M et al. Prévalence des marqueurs sérique des hépatites B et C des donneurs de sang CTS des forces armées royales. *HMI – MED – V rabatte (1995-1998)*. La gazette de la transfusion 1999 ,157 :54 64
232. - Mifdal H, el maliki B, Benchenni N, dépistage et risque résiduel en transfusion sanguine au centre national de transfusion sanguine de Casablanca. Premier symposium international de virologie. Marrakech 2003 ; 2 : 5 -10
233. - Maalem Lynda. Indications thérapeutiques aux différents stades évolutifs des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B ». Thèse de doctorat en sciences médicales, Faculté de médecine d'Oran, 2015.
234. - Zemour L. Epidémiologie et estimation de l'impact sanitaire des hépatites virales B et C. Thèse de doctorat en sciences médicales, Faculté de médecine d'Oran, 2017.
235. - N. Aqodad, et al. Prévalence des AC anti HCV de l'Ag HBS chez des donneurs de sang à Guelmin au Sud du Maroc *Revue marocaine des maladies de l'appareil digestif* vol9/avril 2011
236. - A. Sbai, W. Baha, H. Ougabrai, T. Allalia, et al, Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B et l'évaluation des facteurs de risque au Maroc, 2012.
237. - B. Adouani, R. Alami, A. Laouina, N. Bouhlal, A. Benahadi, S. et al., Hépatite B chez la population des donneurs de sang au Maroc : comparaison de la prévalence de l'Ag HBs chez les différentes catégories de donneurs, a CRIS de Rabat, Rabat, Maroc, 2011
238. - André F. Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa. *Vaccine* 2000; 18, 20-22.
239. - Konaté Anselme. Epidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite B en Afrique, Mali 2012
240. - Goldstein ST et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *International Journal of Epidemiology*, 2005, 34:1329–39.
241. - Fdil mohamed. Aspects épidémiologique et thérapeutique de l'hépatite chronique virale C Introduction: L'hépatite virale C. Fes (Maroc) 2016
242. - Safer L, Ben Chaabene N, Melki W, Saffar H. Épidémiologie des hépatites virales en Tunisie. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2006 Sep;54(4):377–80.
243. - Khmmaj Abdulatif, Habas Elmukthar, Azabi Massoud. Frequency of hepatitis BC and HIV viruses among blood donors in Libya. *Libyan J Med*. 2010;5:5333
244. - Hannachi N, Boughammoura L, Marzouk M, Tfiha M, Khlif A, Soussi S, et al. Le risque infectieux viral chez le polytransfusé: Séroprévalence de sept agents viraux dans le centre tunisien. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*. 2011;104(3):220–5.
245. - Meryem Sekkat Prévalence de l'Ag Hbs chez les femmes enceintes : résultats préliminaires d'une étude prospective menée au CHU Hassan II Fès Maroc A propos de 156 cas Session: Juillet 2010
246. - Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining
247. - HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 2009; 27(47): 6550-7.
248. - Benbekhti S. Hépatites virales chroniques B et C, CHU Tlemcen « 2001-2009 », Communication orale au 6ème congrès de médecine interne. Oran, 10-12 Mai 2013
249. - Kitab B, Essaid El Feydi A, Afifi R et al. Hepatitis B genotypes/subgenotypes and MHR variants among Moroccan chronic carriers. *Journal of Infection* 2011 ; 63 : 66-

250. - Ayed Z, Houinato D, Hocine M, Ranger-Rogez S, Denis F. Prevalence des marqueurs sériques des virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang et les femmes enceintes en Algérie. *Bulletin de la Société de pathologie exotique* (1990). 1995;88(5):225–8.
251. - Romano L, Paladini S, Tagliacarne C et al. The changing face of the epidemiology of type A, B, and D viral hepatitis in Italy, following the implementation of vaccination. *Vaccine* 2009; 27, 3439–3442.
252. - Mammeri A, Aspects Épidémiologiques, Cliniques Et Evolutifs Des Hépatites Virales C. Dans La Région D'ANNABA. Thèse Soutenue Publiquement Le 23-12-2012.
253. - Mejri S, Salah AB, Triki H, Alaya NB, Djebbi A, Dellagi K. Contrasting patterns of hepatitis C virus infection in two regions from Tunisia. *J Med Virol* 2005 ;76:185-93.
254. - A. Benouda et al. Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite-C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie - Vol 57 - N° 5 ;P. 368-372 - juillet 2009
255. - Patrice Cacoub et al. Etude épidémiologique et virologique des infections par le virus de l'hépatite C au Maroc. *GECEB*, Vol 24N°2 ;mars 2000.
256. - la CIGH 2015. Batna *J Med Sci* 2015;2:94-110 Épidémiologie de l'hépatite C au niveau de L'EPH Ibn Zohr à Guelma, Algérie Bouzenzen Infectiologie, EPH Ibn Zohr, Guelma
257. - Acharki M. benaissa A. Étude de la réponse à terme des patients atteints d'hépatite virale d'hépatite virale C traités par bithérapie. Thèse de médecine Rabat 2002,
258. - Noudrine A, traitement de l'hépatite chronique C expérience de service gastroentérologie CHU Hassan 2 Fès 2006,
259. - Denis F, Aussel L, Ranger S, Martin P, Itoua-N'Gaporo A, Frommel D, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among patients with leprosy in several African countries and the Yemen. *J Med Virol* 1994;43:1-4.
260. - Kutrani H, El-Gatit A, Shekhteryea A, El-Gitait Y, Sudani O, Akoub S. Demographic factors influencing hepatitis B and C infection in Benghazi, Libyan Arab Jamahiriya. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2007;13(1):85–97.
261. - Yang J, Luo Q, Zhang C et al. Study on HBV Vertical Transmission via the in vitro Fertilization (IVF) Technique. *J Reprod Contracept*. 2009; 20: 73-
262. - T. Stroffolini et al. Characteristics of liver cirrhosis in Italy: results from multicenter national study *Digestive and Liver Disease* 36 (2004) 56–60
263. - Thierry Nicot, Sylvie Rogez, François Denis. Épidémiologie de l'hépatite C en Afrique *GECEB*
264. - Hallam NF, Fletcher ML, Read SJ, Majid AM, Kurtz JB, Rizza CR. Low risk of sexual transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol* 1993;40:251-3
265. - Tahan V, Karaca C, Yildirim B, Bozbas A, Ozaras R, Demir K, et al. Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol* 2005;100:821–824.
266. - Hutin YJF, Hauri AM, Armstrong GL. Use of injections in health care settings worldwide, 2000: literature review and regional estimates. *BMJ* 2003;327:1075–1079
267. - Gunson RN et al. hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003 ; 27 : 213-30
268. - Alexandra Septfon. Prévalence hospitalière des hépatites B et C chroniques mortalité associée en France 2004-2011
269. - Kao J.H, Chen D.S. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2, 395-403.
270. - Kim YS, Ahn YO. Factors associated with intrafamilial transmission of hepatitis B virus infection in Korea. *J Korean Med Sci*. 1993 December; 8(6): 395–404.
271. - Lobato C, Tavares-Neto J, Rios-Leite M et al. Intrafamilial prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: epidemiologic and biomolecular study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:863–868.
272. - Lin CL, Kao JH. Intrafamilial transmission of hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:765–766
273. - Salvadori M, Rosso G, Carta P et al. Donors Positive for Hepatitis B Core Antibodies in Nonliver Transplantations. *Transplantation Proceedings* 2011; 43: 277–279.
274. - Thiolet JM. Analyse du risque infectieux lié à la non stérilisation entre patients des porte-instruments rotatifs en soins dentaires. Rapport de l'INVS, Saint-Maurice. 15 mai 2009.
275. - Jafari S, Buxton JA, Afshar K. Tattooing and Risk of Hepatitis B: A Systematic Review and Meta-analysis. *Revue canadienne de santé publique* 2012; 103: 207-2012.
276. - Ayé MO, Moktar MM. Épidémiologie de l'hépatite C en Mauritanie. *J Afr Hepato Gastroenterol* 2007; 3-4: 141-142.
277. - Frank C, Mohamed MK, Strickland GT. The role of parenteral anti-schistosomal therapy in the spread of hepatitis C in Egypt. *Lancet* 2000; 355: 877-9
278. - Broutin S, Bouton V, Sinègre M, Marcellin P. Histoire naturelle et diagnostic de l'hépatite C. *J Pharm Clin* 2006;25(1):49-56
279. - Lalla Meryam Abouamrane. Hépatite virale C. 2009 université Cadi Ayyad. Maroc

280. - Az-Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen négative chronic hépatitis B. Natural history and treatment, *Semin liver Dis* 2006 ; 26 : 130-141
281. - Zarski JP, Marcellin P, Leroy , Trepo C, Samuel D, Ganne Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France : predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006 ; 45 : 343-346.
282. - Aceti A, Taliani G, De Bac C, Sebastiani A. Anti-HCV false positivity in malaria. *Lancet* 1990; 336: 1442-3.
283. - Denis F, Aussel L, Ranger S, Martin P, Itoua-N'Gaporo A, Frommel D, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among patients with leprosy in several African countries and the Yemen. *J Med Virol* 1994; 43: 1-4.
284. - Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015; 61(1): 77-87.
285. - Bennani A, El-Turk J, Benjelloun S, Sekkat S, Nadifi S, Hda N et al. HCV génotypes in Morocco.
286. - Ntagirabiri R, Poveda JD, Mumana A, Ndayishimiye H. Genotypes and subtypes of hepatitis C virus in Burundi: a particularity in sub-Saharan Africa. *Pan Afr Med J* 2014 Ntagirabiri R
287. - N. Khendriche et H. Hidouchi. Genotypage de l'hépatite C. Université M'hamed Bougara de Boumerdes. 2016
288. - Oumar Traore ; Nourdin Aqodad . Profil épidémiologique de l'hépatite virale B chronique au CHU HASSAN II Fès maroc 2016
289. - Niederau C, Lange S, Heintges T, et al. Prognosis of chronic hepatitis C : results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998 ; 28 : 1687-95.
290. - Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. 1989; 1(8643): 889-93.
291. - Manal Rhezali , K. Krati. profil étiologique de la cirrhose- faculté de médecine et de pharmacie Marrakech.
292. - Asma Ouakaa Survie chez le cirrhotique Tunisien. *la Tunisie médicale*-2010 vol 88(011) P : 804-808.
293. - Miaillhes P, Trepo C. L'histoire naturelle de l'infection virus de l'hépatite C. *Med Mal Infect* 2000; 30(Suppl1): 8-13.
294. - Buffet C. Marqueurs biologiques sériques et dépistage des hépatites virales. *Rev Prat* 1995; 45: 168-73.
295. - Khan AToure E S. Aspects épidémiologiques, étiologiques, cliniques et thérapeutiques de la cirrhose à l'hôpital national de Niamey. Thèse Méd, Bamako, 2008.
296. - Maiga S. Place de l'HVC dans les hépatopathies chroniques au Mali. Thèse Méd, Bamako, 2001; 118
297. - Mwangi J, Gatei D G. Hepatitis B; hepato carcinoma liver cirrhosis in Kenya. *East Afr Med J* 1993; 70(4): 34-36.
298. - Janssen HL, Giovanna Fattovich, Maurizio Pantalena Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis : A cohort study of 297 patients. *American J. of Gastroenterology*, vol. 97, n° 11, 20
299. - Mohsen AH, Easterbrook PJ. Impact of human immunodeficiency virus on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients *gut* 2003 ; 52 (7) : 1035-8
300. - Castera L, Pauwels, Levy V G. Indicateurs pronostiques chez les malades atteints de cirrhose admis en service de réanimation. *Gastro enterol Clin Biol* 1996; 20: 263-268.
301. - Vignon K. Aspects thérapeutiques des ascites cirrhotiques dans le service d'hépatogastro-entérologie du Centre National Hospitalier et universitaire (CNHU) Cotonou. Thèse Méd, Bénin, 2003; 1079.
302. - D'onofrio M et al. Accuracy of Ultrasound in the detection of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Radiol. Méd (Torino)* 2005 Oct; 110 (4): 341-8.
303. - Karoui S, Hamzaoui S, Sahli F, Matri S, Boubaker J, Filali A. Mortalité au cours des cirrhoses: prévalence, causes et facteurs prédictifs. *Tunis Med* 2002; 80 (1): 21-25.
304. - Nahum Mendez Sanchez, Juan R. Aguilar-Ramirez, Angel Reyes Etiology of liver cirrhosis in Mexico *Annals of hepatology* 2004 ; 3 : january-march : 30-33
305. - P. Calès, C. Pilette, V. Croquet, E. Vuillemin, F. Oberti Diagnostic cirrhose du foie EMC 200 7-034-B-10
306. - Saley M. Prévalence des hépatopathies chroniques à l'hôpital national de Niamey. Aspects épidémiologies, cliniques, para cliniques et étiologiques, Thèse Méd, Niamey, 2004; 1074.
307. - Benhamou J P, Erlinger S. Maladie du foie et des voies biliaires. Paris: Flammarion, 2000: 223p.
308. - Sawadogo Windyam et al. etude des aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, etiologiques et evolutifs de la cirrhose du foie dans le département de médecine du chuss de bobo-dioulasso. Burkina faso.
309. - anders JB, Walters JRF , Davis PA 20year prospective study of cirrhosis *Br Med J* 1989 ; 282 ; 263-3
310. - Damigo G, et al. Survival prognosis indicators in decompensated cirrhosis *Dig Dis Sci* 1996 ; 31 ; 468-75
311. - Pariente A. Décompensation ascitique. *Gastro enterol clin Biol* 2006; 30: 870-874.
312. - R. Moirand, Y. Deugnier Prise en charge et surveillance de la cirrhose EMC 200 7-034-B-12
313. - Keita N. Intérêt de l'échographie dans le diagnostic de la cirrhose Thèse Méd, Bamako, 2003; 34
314. - Schneider F, Chapuis L, Gillet M, Leyvraz S, Schneider P, Meuli R. Détections des lésions focales hépatiques malignes. Comparaison de l'échographie, de la porto tomodynamométrie tardive et de l'imagerie par résonance magnétique. *Gastroenterol clin biol* 1999; 23: 105-113.

315. - Bonnard P, Sombie R, Lescure F. Comparison of Elastography, Serum Marker Scores, and Histology for the Assessment of Liver Fibrosis in Hepatitis B Virus (HBV)-Infected Patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg* 2010 March; 82 (3): 454–458.
316. - Diallo F. Intérêt de l'endoscopie digestive haute dans le diagnostic de la cirrhose Thèse Méd, Bamako, 1999; 81.
317. - Frédéric Oberti, MD, Pascal Burtin MD, Moussa Maig, MD, Gastroesophageal endoscopic signs of cirrhosis : independent diagnostic accuracy, interassociation, and relationship to etiology and hepatic dysfunction The american Society for Gastrointestinal Endoscopy 1998
318. - Mbaye P S, Diallo A, Renaudineau Y, Haudrechy D, Sane M, Michel G et al. Virus de l'hépatite C et hépatopathie chronique à Dakar: Etude cas témoins *Med Trop (Mars)* 2000; 60(1): 47-2.
319. - Gilles Pelletier Cirrhose et complications *Revue du praticien* 2005, 55 p1135-1138
320. - Sylvie Naveau, et al. Epidémiologie naturelle de la cirrhose *Rev. praticien* 2005, 55 p1527-1532
321. - Pierre Deltenre, Philippe Mathurin. Principes de prise en charge des complications des malades cirrhotiques. *Revue du praticien, volume 55, 2005*
322. - Conférence de consensus Complications de l'hypertension portale chez l'adulte *Rev Mal Resp* 2004; 21: 644-51
323. - Giovanna Fattovich, Tommaso Stroffolini Hepatocellular carcinoma in cirrhosis ; incidence and risk factors *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50
324. - Belli, L. S., C. Zavaglia, A. B. Alberti, F. Poli, G. Rondinara, E. Silini, E. Taioli, L. de Carlis, M. Scalapogna, D. Forti, G. Pinzello, and G. Ideo. Influence of immunogenetic background on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2000-31:1345-50.
325. - Martinot-Peignoux, M. et al Hepatitis C virus Genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. *The GEMHEP. J Viral Hepat* 1999-6: 435-43.
326. - Laetitia Fartoux, Etiologies des cirrhoses et spécificités de leur traitement *Revue du praticien* 2005, volume 55, 1539
327. - Susana Lopez Etiology of liver cirrhosis : an histological appraisal *Gastroenterol clin Biol* 2000
328. - Perret J, et al. HBS Ag and antibodies to hepatitis C virus in complicated chronic liver disease in Gabon: A case control study. *Gastro enterol clin Biol* 2002; 26 (2): 131-135.
329. - M. Dembele, I. Maiga. Etude de l'antigène HBs et des anticorps anti-virus de l'hépatite C au cours des hépatopathies chroniques dans des services hospitaliers à Bamako, Mali *Bull Soc Pathol Exot*, 2004, 97, 3, 161-164
330. - S D Ryder. Progression of hepatic fibrosis in hepatitis C : a prospective repeat liver biopsy study *Gut* 2004; 53: 451-455
331. - Angelo Sangiovanni, Gian Maria Prati The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus : a 17 years cohort study of 214 patients *Hepatology volume 43, n° 6, 2006*
332. - Hézode C et al. Daily cannabis as a risk factor for progression of fibrosis hepatitis C. *Hepatology* 2005;42(1):63–71.
333. - Masson AL, Lau JYN, Hoang N *et al* Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999 ; 29 : 228-333.
334. - Koretz RL, Abberly HL, Coleman E, et al. Non-A non-B post-transfusion hepatitis. *Ann. Int med.*, 1993, 19 : 105-115.
335. - Habersetzer F., Trepo C. Traitement des hépatites virales B *Encycl. Med. Chir. (Paris), Hépatol*, 1994, 7-015 B80 : 1-7
336. - Loubna elouardi. Aspects épidémiologiques, thérapeutiques des hépatites au Maroc. université anta diop dakar
337. - Diarra M et al. Aspects évolutifs de la maladie cirrhotique dans un service d'hépatogastroentérologie au Mali. *Mali Médical* 2010 Tome 25.1.
338. - Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995;40:1805-15.
339. - El Younsi M. Histoire naturelle de la cirrhose du foie: pronostic et complications. *Esp Med* 2006; 13 (129): 375-378.
340. - Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli R, Buzzelli G, Casini- Raggi V. Long course and prognosis factors of virus induced cirrhosis of *the Liver*. *Am J Gastroenterol* 1997;92:66-72.
341. - Hand WL, Vasquez Y. Risk factors for hepatitis C on the Texas–Mexico border *Am J Gastroenterol* 2005;100:2180–5
342. - Medhat A, Shehata MA, Magder LS, Mikhail N, Abdel-baki L, Nafeh M et al. Hepatitis C in a community in upper Egypt : risk factors for infection *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2002;66(5):633–8
343. - Martinez-Bauer E et al; Hospital admission as a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain Spanish Acute HCV Study Group. *Journal of Hepatology*, 2008, 48, 20-27
344. - Derdabi Omar. Genotypes du virus de l'hépatite B au Maroc : Répartition géographique ; différents aspects et corrélations. *CHU Ibn Sina de Rabat ; Thèse de doctorat*
345. - Benzernadji AH ; Merouani Nihed. Le mode de transmission de l'hépatite B. *Faculté des Frères Mentouri département biologie constantine.* 2016

ANNEXES

ANNEXE I
HÉPATOPATHIES CHRONIQUES VIRALES

Fiche Épidémiologique

Diagnostic : 1. Hépatite B 2. Hépatite C |__|

Nom

Prénom :

Age : |__|

Sexe : |__|

Service d'origine :

Lieu de naissance :

Résidence

Adresse,

Tél : |__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Origine : citadine, Rurale |__|

Conditions socio économiques : 1. bonnes, 2. moyennes, 3. mauvaises..... |__|

• Profession exposée 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Accident d'exposition au sang 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Séjour en milieu hospitalier 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Intervention chirurgicale 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Transfusion : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Polytransfusé : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Avortement spontané : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Interruption volontaire de grossesse : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Accouchement difficile : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Vaccination de masse : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Scarification-Tatouage-Persing : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Injections : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Soins dentaires : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Usage d'auto piqueurs : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Séjour en milieu carcéral : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Sexualité

-partenaires multiples : 1. Oui, 2. Non..... |__|

-Homosexualité : 1. Oui, 2. Non..... |__|

-Rapports non protégés : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Contage familial : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Sérologie du conjoint : 1. Positive, 2. Négative..... |__|

• Alcoolisme : 1. Oui, 2. Non..... |__|

• Date de diagnostic : |__|__|__|__|__|

• Circonstances du diagnostic :

• Dépistage : 1. Systématique, 2. Cibé, 3. Diagnostique, 4. Hypertansaminasémie..... |__|

• Signes cliniques ou biologiques d'hépatopathie chronique

.....

ANNEXE II
HÉPATOPATHIES CHRONIQUES VIRALES
Fiche clinique

Nom prénom :.....

Motif de consultation/Hospitalisation :.....

Histoire de la maladie :.....

.....

Antécédents :.....

Personnels :.....

Familiaux :.....

Signes fonctionnels :.....

1. *Asthénie , 2. Fièvre, 3. Troubles digestifs mineurs*
2. *Troubles de la conscience*
3. *Douleurs de l'hypochondre droit*

Examen clinique :

Peau 1. érythrose palmaire, 2. Angiomes stellaires, 3. CVC..... |__|

Foie.....

Iflèche hépatique,

Consistance,

Surface,

Bord antérieur.....

Splénomégalie :

Caractère sexuels :

Autres

Complication

Hémorragie digestive (RVO)

1^{ère} hémorragie :..... |__|__|__|__|__|

Récidives : 1. *Décompensation oedémato-ascitique*, 2. *Nombre de décompensations* :.....

Facteur déclenchant

Evolution : 1. Bonne, 2. récidive, 3. ascite réfractaire |__|

Infection du liquide d'ascite

Carcinome Hépato-Cellulaire (CHC).....

Encéphalopathie.....

Ictère

ANNEXE III
HÉPATOPATHIES CHRONIQUES VIRALES
Fiche d'Explorations

- I- Explorations biologiques**
- Aminotransférases (3 dosages espacés de plus de 3 mois).....
 - Bilirubine.....
 - Phosphatases alcalines.....
 - G.G.T.....
 - Taux de prothrombine.....
 - Facteur V.....
- II- Explorations sérologiques.....**
- VIH
 - Anticorps anti VHD.....
 - Anticorps anti HBC
 - Antigène HBS.....
 - Ag Hbe
 - Anticorps anti VHC
- III- Explorations Virologiques**
- PCR : quantitative qualitative
 - Génotype
- IV- Exploration Morphologiques**
- 1- Echographie abdominale :
 - 2- Fibroscopie OGD
 - 3- Statut histologique (score METAVIR)
 - 4- Laparoscopie

ANNEXE IV
HÉPATOPATHIES CHRONIQUES VIRALES
Fiche d'ÉVOLUTION

À SIX MOIS

Ascite : 1. lame, 2. Moyenne, 3. Abondante.....
 Encéphalopathie---stade (1,2,3)

Nouveaux signes (0,1)

Préciser :.....

TP :.....Albumine :.....Bilirubine :.....CP :.....AFP :.....

Ionogramme sanguin (0,1)

K+ |_|_| Na+ |_|_| Cl- |_|_| Ca+ |_|_|

Echographieabdominale

Autres :.....

A neuf mois :.....

Poids : en kgs |_|_|

Température : |_|_|

Foie :

Hépatomégalie (0,1)--flèche hépatique :

LMC: cm |_|_|

A DOUZE MOIS

Ascite---1 :lame-2 :Moyenne-3 :Abondante

Encéphalopathie---stade (1,2,3)-

Nouveaux signes:(0,1)

Préciser :

Albumine : |_|_|_| Bilirubine |_|_|_| CP |_|_|_| AFP |_|_|_|

Ionogramme sanguin (0,1)

K+ |_|_| Na+ |_|_| Cl- |_|_| Ca+ |_|_|

Echographie abdominale :

Autres :

Décès : (0,1).....

Date

Délais (débutde la maladie)

Délais (diagnostic)

Circonstance : 1. CHC, 2.IHC, 3. HD 4.Infection, 5- Autres

ANNEXE V

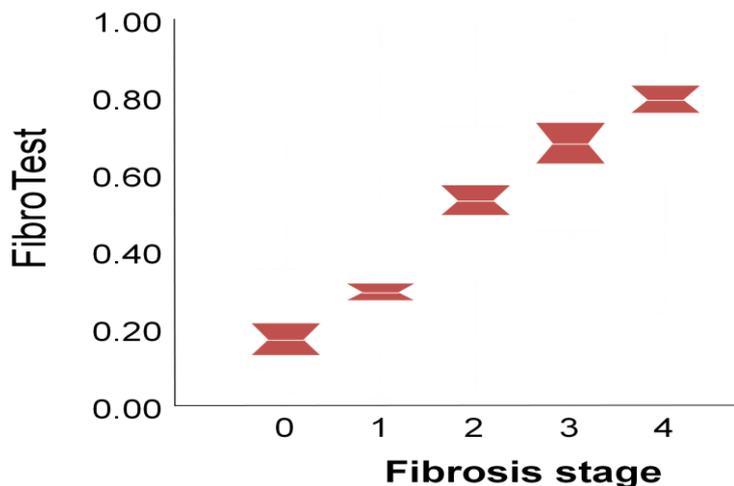
Score de Metavir

Le score MétaVir apprécie deux éléments : l'activité (A0 à A3) et la fibrose (F0 à F4). Ses avantages sont qu'il est linéaire, qu'il dissocie clairement l'activité et la fibrose, et que sa reproductibilité intra- et inter-observateurs est excellente pour l'évaluation de la fibrose et satisfaisante pour celle de l'activité nécrotico-inflammatoire.

Activité nécrotico-inflammatoire : A			
	Nécrose intralobulaire		
	Absente ou minime	Modérée	Sévère
Nécrose périportale			
Absente	A0	A1	A2
Minime	A1	A1	A2
Modérée	A2	A2	A3
Sévère	A3	A3	A3
Absence d'activité nécrotico-inflammatoire			A0
Activité nécrotico-inflammatoire minime			A1
Activité nécrotico-inflammatoire modérée			A2
Activité nécrotico-inflammatoire sévère			A3
Fibrose : F			
Absence de fibrose portale et périportale			F0
Fibrose portale et périportale sans septums			F1
Fibrose portale et périportale avec de rares septums fibreux			F2
Fibrose portale et périportale avec de nombreux septums fibreux			F3
Cirrhose			F4

ANNEXE VI

Actitest : Idem + ALAT (6 marqueurs)



FibroTest	Expected Fibrosis
0.75-1.00	F4
0.73-0.74	F3-F4
0.59-0.72	F3
0.49-0.58	F2
0.32-0.48	F1-F2
0.28-0.31	F1
0.22-0.27	F0-F1
0.00-0.21	F0

Poynard, Clin Chem 2004; 50:1344

Il s'agit d'un **score biologique** de fibrose hépatique qui se calcule à partir de **cinq paramètres** sériques:

- Haptoglobine
- Apolipoprotéine A1
- Bilirubine totale- Gamma-glutamyl-transpeptidase
- α 2-macroglobuline

Il est ajusté selon l'âge et le sexe et varie de 0 à 1.

Pour la prédiction de fibrose significative (METAVIR > F2), la performance diagnostique est d'environ 80%.

Une correspondance entre la valeur du score et le stade de fibrose a été établie

ANNEXE VII / FibroScan® ELASTOGRAPHIE IMPULSIONNELLE



Le Principe Les dispositifs des Fibroscan



Technique qui permet de déterminer deux paramètres physiques dans le foie : la dureté du foie (exprimée en kilo pascal : kPa) et l'atténuation ultrasonore (exprimée en décibel par mètre : dB/m) sans pénétrer à l'intérieur du corps humain. L'examen est sans douleur et rapide. En pratique, un capteur à ultrasons, monté sur un système vibrant, génère une onde basse fréquence (50 Hertz) entre les côtes, à la surface de la peau. Le geste est généralement comparé à une « pichenette ». Cette technique (VCTE) est la seule qui mesure l'élasticité à une fréquence prédéterminée et contrôlée (50 Hz). La mesure obtenue permet ainsi de quantifier la dureté du foie : plus le foie est dur, donc fibreux, plus la propagation de l'onde est rapide. La vitesse de propagation de l'onde sismique est mesurée par ultrasons par le Transducteur et dépend de la dureté de l'organe qu'elle traverse. La mesure obtenue permet de quantifier la dureté du foie : plus il est dur, donc fibreux, plus la propagation de l'onde est rapide.

Le patient est allongé sur le dos, le bras droit relevé derrière la tête. Le médecin applique un gel à base d'eau sur la peau au niveau du foie, puis réalise les mesures sur le côté droit, par voie intercostale en positionnant la sonde perpendiculairement à la surface de la peau. Lors de la mesure, le patient perçoit une légère vibration, totalement indolore, au niveau de la peau.

Il est conseillé d'attendre 2 à 3h avant d'effectuer un examen Fibro Scan. L'examen comprend 10 mesures successives.

— **Avantages**⁽⁷⁾⁽¹⁾ : Un examen non invasif, dont la durée n'excède pas 5 à 10 minutes, qui peut être réalisé par un personnel médical ou paramédical préalablement formé, et dont le résultat est immédiatement disponible, sa simplicité, sa rapidité, sa reproductibilité et son acceptabilité par les patients

— **contraintes**⁽⁸⁾ : Les résultats du Fibro Scan[®] doivent toujours être interprétés en fonction du contexte clinique et en prenant en compte les facteurs confondants qui peuvent être source de surestimation comme l'hypertransaminasémie la cholestase et l'insuffisance cardiaque⁽⁷⁾⁽²⁾. Le rôle de la stéatose reste débattu car les résultats sont contradictoires^{(7)(3), (7)(4)}. L'examen doit être effectué à jeun car la prise alimentaire expose à des risques de faux positifs^{(7)(3), (7)(5)}.

La principale limite du Fibro Scan[®] est son applicabilité qui est beaucoup moins bonne que celle des marqueurs sanguins (80 % versus 95 %). En effet, on observe un taux d'échec de l'ordre de 4% et de résultats non fiables de 15 à 16 %⁽⁷⁾⁽⁶⁾. L'applicabilité est moins bonne en cas d'obésité, d'ascite et de manque d'expérience de l'opérateur. La qualité des mesures influence les performances diagnostiques^{(7)(7), (7)(8)}.

ANNEXE VIII

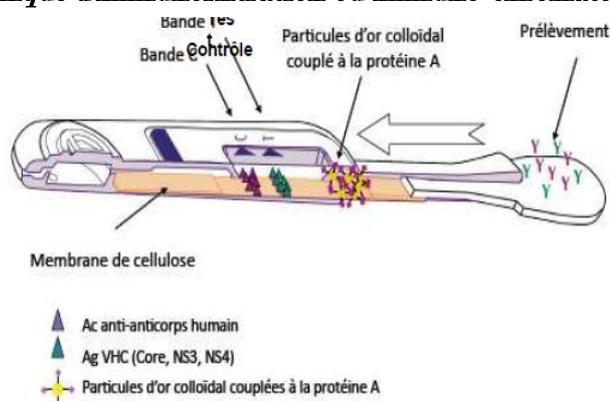
Tests rapides d'orientation diagnostique

Dispositif diagnostique médical utilisable de façon unitaire (ou en petite série)

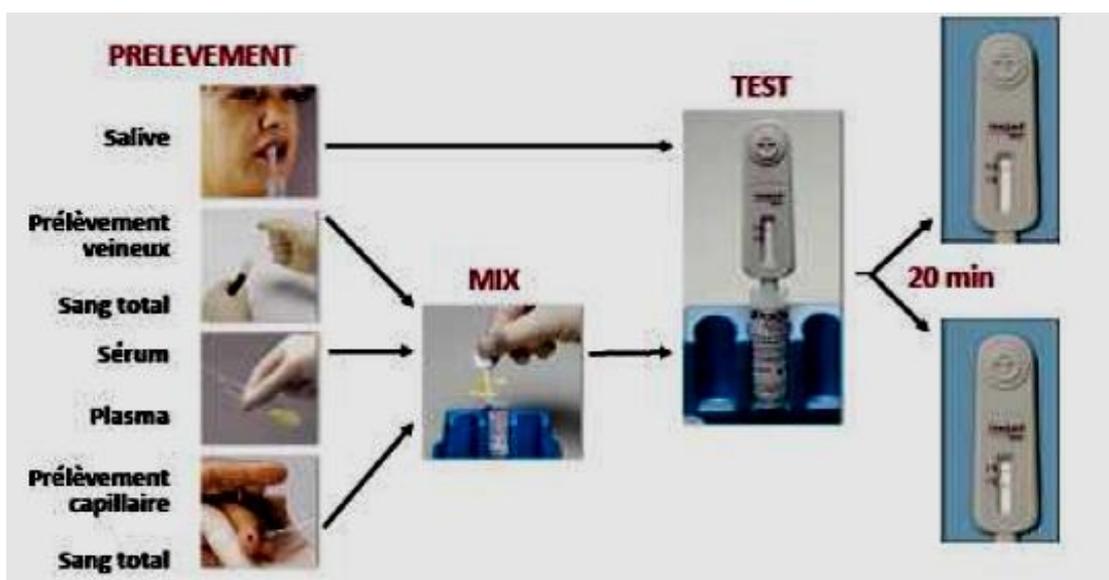
- Résultat rapide < 1 heure
- Ne nécessitant pas de procédure automatisée
- Possibilité de rupture de la chaîne du froid

Matrices biologiques:

- Sang total (capillaire)
- Salive (liquide cravulaire)

• **Intérêt du buvard (DBS)****Principe du test****Technique d'immunofiltration ou immuno-chromatographie**

Test simple à réaliser exemple : Le système OraQuick HCV (OraSure)

INTERPRETATION

D'après CHEVALIEZ S

ANNEXE IX

Point of care testing « le diagnostic au lit du malade »

1. Tests immunologiques (ex : savonnette) :

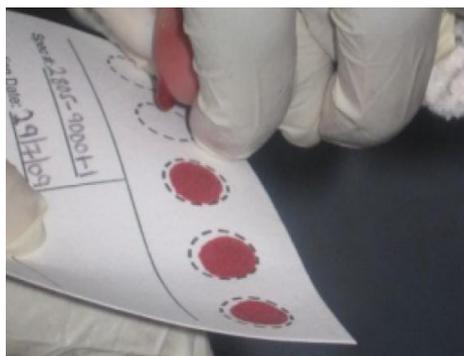
- **Principe** : méthodes immunochromatographiques ou d'immunocapture

- **Matrice** : plasma, sang total, salive

2. Tests non immunologiques (Buvards) :

- **Principe** : Détection voire quantification du génome viral, détection des Ac et Ag

- **Matrice** : plasma, sang



Matrices utilisables

— **Sang veineux capillaire** : sang non décanté avec globules rouges et plasma, en général sang capillaire ou veineux non centrifugé. Ne peut être conservé

— Le papier filtre serait une alternative

(Contrôle, biologie moléculaire...)

— **Sérum ou plasma** : recueil après centrifugation en milieu spécialisé - utilisable pour tous les autres tests, idéal pour conservation, traçabilité (Méthode de référence)

— **« Salive »** : recueil standardisé entre gencive et lèvre inférieure : liquide crévical



Avantages des PCOT ?

- ⊗ Réalisables sur place (cabinet médical, urgences , CDAG, prison, centre d'accueil)
- ⊗ Utilisation de **diverses matrices** : salive, sang total capillaire (alternative au prl sanguin)
- ⊗ **Améliorer le dépistage** des hépatites virales en facilitant l'**accessibilité** aux structures de soins de **certaines populations** (marginalisées, sans protection sociale)
- ⊗ **Réduire la transmission virale** dans des populations à Risque
- ⊗ Promouvoir le **diagnostic des hépatites virales B et C** dans les **pays en développement**
- ⊗ Promouvoir la **vaccination contre le VHB**

ANNEXE ADN du VHB X : Tests de quantification
Test Méthode Région Intervalle linéaire de Quantification Disponibilité

<i>Test</i>	<i>Méthode</i>	<i>Intervalle linéaire de Quantification</i>
<i>Ultra-Sens Hbv Digene Hybrid-Capture Digene Corp, Gaithersburg Usa</i>	<i>Amplification Du Signal (Hybridation)</i>	<i>4700 A 5,7x10⁷ Copies/MI</i>
<i>Versant Hbv Dna 3.0 Assay (Bdna) (Bayer Diagnostics Usa)</i>	<i>Amplification Du Signal (Hybridation)</i>	<i>3000 A 108 Copies/MI</i>
<i>Amplicor Hbv Monitor* (Roche Molecular Systems Usa)</i>	<i>Amplification De La Cible (PCR Manuelle)</i>	<i>103 A 4x10⁶ Copies/MI</i>
<i>Cobas Amplicor Hbv Monitor* (Roche Molecular Systems Usa)</i>	<i>Amplification De La Cible PCR Semi-Automatisée</i>	<i>200 A 2x10⁵ Copies/MI</i>
<i>Cobas Taqman Hbv Ivd (Roche Molecular Systems Usa)</i>	<i>Amplification De La Cible PCR En Temps Réel</i>	<i>35 A 6x10⁸ Copies/MI</i>

Source : PAWLOTSKY JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology, 2002, 122, 1554-1568.

** La limite supérieure de quantification n'étant pas suffisamment haute, la dilution au 1/10ème ou au 1/100ème des échantillons est nécessaire.*

Quantification du VHB

Les progrès de la biologie moléculaire ont conduit au développement de tests avec une limite de détection de plus en plus basse (< 100 copies/ml). Ces techniques sont basées sur l'amplification du signal après une hybridation moléculaire ou une amplification de la cible (PCR-TMA). Les tests de quantification de l'ADN du VHB actuellement disponibles dans tableau I. Un effort de standardisation de la quantification de l'ADN-VHB a été récemment menée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et devrait permettre de définir un facteur de conversion pour chaque technique afin d'uniformiser les comptes rendus de résultats.

Annexe XI

Score d'ISHAK

Activité	
A. Nécrose périportale ou périseptale	
Absente	0
Minime (focale, autour de quelques espaces portes)	1
Minime/modérée (focale, autour de la plupart des espaces portes)	2
Modérée (continue, autour de moins de la moitié des espaces portes)	3
Sévère (continue, autour de plus de la moitié des espaces portes)	4
B. Nécrose confluente	
Absente	0
Focale	1
Nécrose centrolobulaire dans quelques zones	2
Nécrose centrolobulaire dans la plupart des zones	3
Nécrose centrolobulaire et quelques ponts nécrotiques porto-sus-hépatiques	4
Nécrose centrolobulaire et nombreux ponts nécrotiques porto-sus-hépatiques	5
Nécrose panlobulaire ou multilobulaire	6
C. Nécrose focale, apoptose, inflammation focale	
Absente	0
Un foyer ou moins à l'objectif x10	1
Deux à quatre foyers à l'objectif x10	2
Cinq à dix foyers à l'objectif x10	3
Plus de dix foyers à l'objectif x10	4
D. Inflammation portale	
Absente	0
Minime, quel que soit le nombre d'espaces portes atteints	1
Modérée, quel que soit le nombre d'espaces portes atteints	2
Modérée/marquée, dans tous les espaces portes	3
Marquée, dans tous les espaces portes	4
Fibrose	
Absente	0
Expansion de quelques espaces portes, avec ou sans courts <i>septa</i> fibreux	1
Expansion de la plupart des espaces portes, avec ou sans courts <i>septa</i> fibreux	2
Expansion de la plupart des espaces portes, avec quelques ponts porto-portes	3
Expansion portale avec de nombreux ponts porto-portes et porto-sus-hépatiques	4
Nombreux ponts porto-portes et porto-sus-hépatiques avec quelques nodules	5
Cirrhose probable ou constituée	6

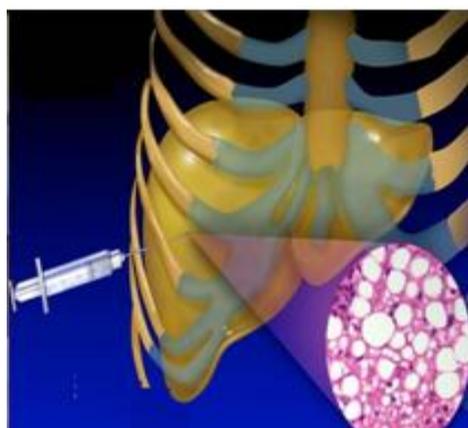
ANNEXE XII PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE

Description de la technique de la Ponction Biopsie du Foie

- Détermination du groupe sanguin. - TP et FNS avec taux de plaquettes - **TELETHORAX de FACE**
- ECHOGRAPHIE ABDOMINALE RECENTE : **ELIMINER UNE CONTRE INDICATION**
- MALADE A JEUN PENDANT AU MOINS 6 HEURES : POSE D'UN ACCES VEINEUX. - LA BIOPSIE EST REALISEE PAR UN MEDECIN EXPERIMENTE.
- Type d'aiguille utilisée : de type aspiratif (Menghini) ou (HEPAFIX).

REPERAGE ECHOGRAPHIQUE PREALABLE DU POINT DE PONCTION

Le malade est placé en décubitus dorsal, le bras droit en abduction maximale. Les limites du foie sont déterminées par la percussion et la palpation. Le point de ponction est confirmé par l'échographie. Après désinfection de la peau (alcool iodée), infiltration plan par plan à l'aide d'un anesthésique local (lidocaïne à 1%) jusqu'à la capsule de Glisson, l'aiguille passant au bord supérieur de la côte inférieure. Une petite incision cutanée est effectuée au bistouri. L'aiguille à biopsie est introduite dans l'espace intercostal, puis le patient bloque sa respiration au cours du temps expiratoire. L'aiguille de Menghini est adaptée à une seringue partiellement remplie de sérum physiologique; la dépression est effectuée lorsque l'aiguille est dans l'espace intercostal, puis l'aiguille est rapidement enfoncée dans le foie sur une profondeur de 3 à 3,5 cm. Le conditionnement : le fragment biopsique est immédiatement immergé dans le formol à 10%. Le malade est gardé sous surveillance régulière pendant 6 heures, puis libéré le lendemain.



— *Limites de la PBH*

La biopsie hépatique est réalisée dans la majorité des cas par voie trans pariétale et parfois par voie trans jugulaire ou au cours d'une laparotomie ou d'une laparoscopie.

Les limites de ce geste sont la nécessité de réaliser un bilan pré biopsie, ses contre-indications, ses complications, son coût et les contraintes pratiques qu'il engendre. La possibilité de faux négatifs lorsque la biopsie est fragmentée ou de petite taille en moyenne de 15 mm représente seulement 1/50 000 de la masse hépatique (en particulier si elle passe à travers un nodule de régénération) et de rares faux positifs quand la fibrose est surestimée par une biopsie sous-capsulaire [702,703]. L'existence d'une cirrhose est un facteur de risque de fragmentation de la biopsie [704].

Interprétation réalisée habituellement par des scores semi quantitatifs

En pratique courante, il n'y a pas de recommandations consensuelles sur l'utilisation d'un score en particulier. Le plus utilisé est le score Métavir validé dans les hépatites virales chroniques et étendu aux hépatites auto-immunes. Le score de Knodell et le score d'Ishak sont souvent retrouvés dans la littérature. Il n'existe pas de tableau de correspondance consensuel permettant de « passer » d'un score à l'autre.

Complications : mineures (douleurs, malaise vagal, *collapsus*) [706,707] ou majeures [706,707] :

- Hématome symptomatique intra-hépatique et/ou sous-capsulaire dans 0,35 % à 0,5 % des cas
- Hémorragie intra-péritonéale dans 0,11 % des cas – Hémobilie dans 0,06 % des cas
- Infections : angiocholite, bactériémie – péritonite biliaire dans 0,22 % des cas. – Pneumothorax dans 0,35 % des cas, hémothorax dans 0,18 % des cas, pleurésie dans 0,21 % des cas – Ponction d'autres organes voisins entre 0,09 % et 0,19 % des cas. – Emphysème sous-cutané dans 0,014 % des cas. – Fistule artério-veineuse dans 5,4 % des cas. – Autres : choc allergique, fistule bilio-pleurale, fistule veino-biliaire, rupture d'aiguille, *sepsis*. – Décès : sa fréquence est de 1 à 3/10 000 biopsies environ

ANNEXE XIII
SCORE DE CHILD & PUGH*

Calcul des points

	01 point	02 points	03 points
Encéphalopathie	absente	confusion	Coma
Ascite	absente	modérée	Importante
Bilirubine	< 35 µmol/l	35-60 µmol/l	> 60 µmol/l
Albumine	> 35 g/l	28-35 g/l	< 28 g/l
Prothrombine	> 50 %	40 – 50 %	< 40%

Points attribués et survie dans la cirrhose toutes cause confondues

	01 point	02 points	03 points
	Classe (*)	Survie à 1 an %	Survie à 2ans %
5-6	A	95	90
7-9	B	80	70
10-11	C	45	38

- * Pour chaque malade, on calcule un score en additionnant les points. La classe A correspond aux patients ayant un score de 5 ou 6 ; La classe B aux patients ayant un score de 7, 8 ou 9 ; la classe C aux patients ayant un score ≥ 10

(S)ABREGE D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE ET DE CHIRURGIE DIGESTIVE

3ème édition - Partie « Connaissances » - © par la CDU-HGE - Editions Elsevier-Masson - Septembre 2015

ANNEXE XIV

Scores histologiques hépatiques de l'hépatite chronique B et C

D'après Pawlostky et Dhumeaux ^[186], les scores histologiques les plus couramment utilisés dans

le cadre de l'hépatite chronique virale B et C sont le score de Knodell, le score Metavir et le score d'Ishak. Il n'existe pas de tableau de correspondance consensuel permettant de « passer » d'un score à l'autre (HAS 2016).

Score de Knodell

Nécrose périportale +/- nécrose en pont		Nécrose intra-lobulaire		Inflammation portale		Fibrose	
Absente	0	Absente	0	Absente	0	Absente	0
Minime	1	Minime	1	Minime	1	Fibrose portale et périportale	1
Modérée	3	Modérée	3	Modérée	3	Ponts fibreux	3
Marquée	4	Marquée	4	Marquée	4	Cirrhose	4
Modérée avec nécrose en pont	5						
Marquée avec nécrose en pont	6						
Multilobulaire	10						

ANNEXE XV

Instruction ministérielle N° 002 /MSPRH/DP du 21 mars 2006 relative à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite virale B et C en milieu de soins



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
 MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

N° *002* MSPRH/MIN

21 MAR 2006

Instruction ministérielle du relative à la
 prévention de la transmission du virus de l'hépatite virale
 B et C en milieu de soins

Le sang et les liquides biologiques sont des éléments importants dans la transmission des virus de l'Hépatite virale B (VHB) et de l'Hépatite virale C (VHC) en milieu de soins.

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus particulièrement résistant aux conditions de l'environnement ; il peut rester stable au moins 7 jours sur les surfaces inertes ce qui constitue une source de contamination importante. C'est un virus transmissible par le sang. L'incubation de la maladie est en moyenne de 8 à 12 semaines.

Le sang et les liquides biologiques sont des éléments importants dans la transmission des virus de l'Hépatite virale B (VHB) et de l'Hépatite virale C (VHC) en milieu de soins.

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus particulièrement résistant aux conditions de l'environnement ; il peut rester stable au moins 7 jours sur les surfaces inertes ce qui constitue une source de contamination importante. C'est un virus transmissible par le sang. L'incubation de la maladie est en moyenne de 8 à 12 semaines.

L'infection est le plus souvent modérée ou inapparente ; elle évolue volontiers vers la chronicité, dans ce cas, le patient devient à son tour une source potentielle de contamination.

Bien que la vaccination ait réduit de façon significative l'incidence de l'infection à VHB, il y a lieu de signaler que le dialysé chronique est à haut risque d'infection du fait d'une exposition constante au sang, à l'équipement de dialyse, ainsi qu'à des transfusions ; le patient peut être infecté par le VHB lors d'injection de médicaments ou de solutés contaminés par le sang d'un patient porteur du virus, notamment en cas de mésusage de dispositifs médicaux ou de flacons à usage multiple.

Le virus pénètre dans la circulation sanguine à l'occasion d'une ponction vasculaire, d'une injection ou d'un prélèvement. Les dispositifs médicaux, les surfaces inertes, le chariot de soins, ainsi que les mains du personnel soignant peuvent être contaminés à partir d'un sujet infecté. Le virus peut être transmis au patient réceptif par des voies multiples, telles que les mains du personnel soignant, les mains de patients infectés, les objets et dispositifs médicaux partagés. La fréquence des expositions au sang liées à des piqûres d'aiguilles est un facteur de risque majeur de contamination professionnelle par le VHB.

Bien que le vaccin contre l'hépatite virale B soit disponible et obligatoire, le risque de contamination existe pour certaines catégories non ou mal vaccinées. Environ 30 % des soignants non immunisés et exposés à une aiguille creuse souillée par du sang AgHBs+ et AgHBe+ seront contaminés.

Les modalités de contamination ont clairement mis en évidence les effets négatifs de l'acte de soin non sécurisé et de la transfusion de sang mal contrôlée.

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus génétiquement hétérogène avec un taux de mutation élevé. La prévalence du VHC est plus élevée chez les patients dialysés que dans la population générale. L'incubation de la maladie est de 6 à 7 semaines. L'infection est inapparente dans plus de 60 % des cas. À l'inverse de l'hépatite B, l'hépatite C prend souvent la forme d'une infection chronique (70 %). Seuls 20 % des patients éliminent spontanément le virus. Un patient peut être infecté par le VHC lors d'injection de médicaments ou de solutions contaminées

par le sang d'un patient porteur du VHC, notamment en cas de mésusage de dispositifs médicaux ou de flacons à usage multiple.

Le VHC, virus relativement résistant et stable dans l'environnement, pénètre dans la circulation sanguine d'une personne à l'occasion d'une ponction, d'une injection, d'un prélèvement, d'un partage d'objets souillés (rasoirs, brosse à dents) entre patients positifs et négatifs, ou lors de la contamination des surfaces de l'environnement et des mains du personnel soignant.

La contamination dans une unité d'hémodialyse se fait lors de la contamination interne du générateur de dialyse par le sang d'un patient dialysé précédemment (capteurs de pression, circuit dialysat).

La transmission nosocomiale en dehors de l'unité de dialyse, est réalisée lors d'autres soins nécessités par le patient. Ce mode est également à prendre en compte. La transmissibilité du VHC en milieu de soins est relativement faible lors des expositions professionnelles par rapport au VHB. Le taux moyen de séroconversion après exposition percutanée au VHC, a pu être estimé à 2,1 % avec des taux variant entre 0 % et 6 %. La transmission nosocomiale des infections par les virus des hépatites B et C est établie. Le développement de soins en milieu extra hospitalier constitue aussi une autre cause de dissémination des virus des hépatites.

Il a été noté dans tous les audits hospitaliers qu'il n'y a aucune bonne pratique admise pour la qualité des soins, la sécurité des produits sanguins et dérivés ainsi que dans le traitement et l'élimination des déchets des activités de soins à risque infectieux (DASRI).

A cet effet, je vous demande d'appliquer strictement les mesures de prévention de la transmission nosocomiale des hépatites virales B et C. Ces manquements engagent la responsabilité des intervenants à tous les niveaux jusqu'au prestataire de l'acte. Ces mesures doivent permettre

1/ L'application systématique et stricte des protocoles de l'hygiène des mains, de la décontamination et du bio nettoyage afin de sécuriser tous les actes invasifs dans le respect des bonnes pratiques universelles en matière de prévention et de sécurité du matériel de soins et de diagnostic.

2/ L'application des procédures validées de stérilisation et de désinfection des dispositifs médicaux.

3/ L'application et le respect des règles de la sécurité transfusionnelle avec en particulier, le dépistage des maladies transmissibles par le sang (VHB- VHC- HIV).

4/ La sécurité de tout acte dentaire en appliquant les bonnes pratiques universelles en matière de soins dentaires avec application stricte des protocoles de nettoyage, désinfection et stérilisation du matériel.

Les modalités de contamination ont clairement mis en évidence les effets négatifs de l'acte de soin non sécurisé et de la transfusion de sang mal contrôlée.

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus génétiquement hétérogène avec un taux de mutation élevé. La prévalence du VHC est plus élevée chez les patients dialysés que dans la population générale. L'incubation de la maladie est de 6 à 7 semaines. L'infection est inapparente dans plus de 60 % des cas. À l'inverse de l'hépatite B, l'hépatite C prend souvent la forme d'une infection chronique (70 %). Seuls 20 % des patients éliminent spontanément le virus. Un patient peut être infecté par le VHC lors d'injection de médicaments ou de solutions contaminés par le sang d'un patient porteur du VHC, notamment en cas de mésusage de dispositifs médicaux ou de flacons à usage multiple.

Le VHC, virus relativement résistant et stable dans l'environnement, pénètre dans la circulation sanguine d'une personne à l'occasion d'une ponction, d'une injection, d'un prélèvement, d'un partage d'objets souillés (rasoirs, brosse à dents) entre patients positifs et négatifs, ou lors de la contamination des surfaces de l'environnement et des mains du personnel soignant.

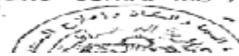
La contamination dans une unité d'hémodialyse se fait lors de la contamination interne du générateur de dialyse par le sang d'un patient dialysé précédemment (capteurs de pression, circuit dialysat).

La transmission nosocomiale en dehors de l'unité de dialyse, est réalisée lors d'autres soins nécessités par le patient. Ce mode est également à prendre en compte. La transmissibilité du VHC en milieu de soins est relativement faible lors des expositions professionnelles par rapport au VHB. Le taux moyen de séroconversion après exposition percutanée au VHC, a pu être estimé à 2,1 % avec des taux variant entre 0 % et 6 %. La transmission nosocomiale des infections par les virus des hépatites B et C, est établie. Le développement de soins en milieu extra hospitalier constitue aussi une autre cause de dissémination des virus des hépatites.

Il a été noté dans tous les audits hospitaliers qu'il n'y a aucune bonne pratique admise pour la qualité des soins, la sécurité des produits sanguins et dérivés ainsi que dans le traitement et l'élimination des déchets des activités de soins à risque infectieux (DASRI).

A cet effet, je vous demande d'appliquer strictement les mesures de prévention de la transmission nosocomiale des hépatites virales B et C. Ces manquements engagent la responsabilité des intervenants à tous les niveaux jusqu'au prestataire de l'acte. Ces mesures doivent permettre :

- 1/ L'application systématique et stricte des protocoles de l'hygiène des mains, de la décontamination et du bio nettoyage afin de sécuriser tous les actes invasifs dans le respect des bonnes pratiques universelles en matière de prévention et de sécurité du matériel de soins et de diagnostic.
- 2/ L'application des procédures validées de stérilisation et de désinfection des dispositifs médicaux.
- 3/ L'application et le respect des règles de la sécurité transfusionnelle avec en particulier, le dépistage des maladies transmissibles par le sang (VHB- VHC- HIV).
- 4/ La sécurité de tout acte dentaire en appliquant les bonnes pratiques universelles en matière de soins dentaires avec application stricte des protocoles de nettoyage, désinfection et stérilisation du matériel.
- 5/ L'élimination, après tri à la source, des déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI) conformément aux protocoles validés.
- 6/ La prévention des Accidents d'Exposition au Sang (AES) en respectant les protocoles de protection ce qui permet d'éviter la transmission des maladies virales sériques en particulier la transmission du VHB et du VHC. En plus de la vaccination contre l'Hépatite B, la méthode de base de la lutte contre les AES demeure le respect des précautions standard.



Ces mesures sont simples à mettre en œuvre: elles nécessitent des investissements financiers acceptables et diminuent de manière sensible la contamination par le VHB et le VHC. Elles préviennent à *priori* le risque d'infection nosocomiale chez le patient et le risque de contamination professionnelle chez le soignant par le virus des hépatites B et C.

L'organisation et la planification des soins doivent intégrer, à chaque phase de prise en charge d'un patient, les impératifs liés à la prévention du risque infectieux et au confort du patient, depuis son accueil, jusqu'à son départ de l'unité de soins. Ce sont les anomalies dans l'organisation des soins, qui sont fréquemment identifiées, lors de l'analyse des circonstances de survenue de cas groupés d'infections par VHB et VHC ; il est cité à titre d'exemple le partage de matériel entre les patients, le non respect des procédures pour l'hygiène des mains, le port d'une même paire de gants non changée entre des contacts avec plusieurs patients, le bio nettoyage défectueux par non application de la technique des deux seaux, le manque d'entretien des locaux et des surfaces.

A cet effet, il vous est demandé d'appliquer rigoureusement les précautions d'hygiène contenues dans le référentiel donné en annexe

Un rapport trimestriel retraçant l'état d'avancement de l'application de la présente instruction est à transmettre aux services concernés de l'administration centrale (Direction de la Prévention).

وزير الصحة و السكان و إصلاح المستشفيات



ANNEXE XVI

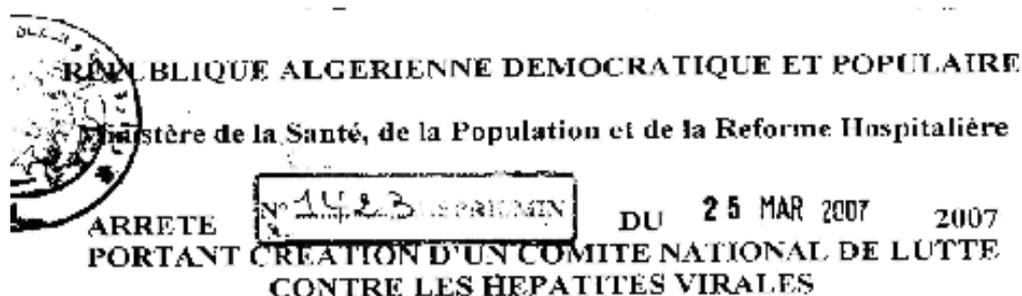
Textes réglementaires relatifs à l'hépatite B, l'hépatite C

- 01- Instruction N° 000009/MSPRH/SG du 04 avril 2012 Obligation de l'utilisation de l'appareil de stérilisation de type autoclave dans les cliniques et cabinets de chirurgie dentaire privés
- 02- Instruction N° 00034/MSPRH/SG du 02 novembre 2010 relative à l'amélioration de la prise en charge des malades atteints d'hépatites virales chroniques B et C
- 03- Instruction N°001 MSPRH/MIN du 04 août 2008 relative à la gestion de la filière d'élimination des déchets d'activités de soins
- 04- Arrêté N° 2786 /MSPRH/DP du 11 février 2008 fixant les modalités d'organisation et de fonctionnement ainsi que les normes techniques et sanitaires des établissements de santé privé de type ambulatoire de chirurgie dentaire
- 05- Instruction N° 018 du 27 janvier 2007 relative à la prise en charge de l'association « femme rhésus négatif et grossesse »
- 06- Arrêté du 05 juillet 2007 fixant le calendrier de vaccination obligatoire contre certaines maladies transmissibles
- 07- Décision ministérielle N°1302 /MSPRH/MIN du 27 mai 2007 fixant la liste des membres du comité national de lutte contre les hépatites virales
- 08- Arrêté N°1423 /MSPRH/MIN du 25 mars 2007 portant création d'un comité national de lutte contre les hépatites virales
- 09- Circulaire ministérielle N°14 /SP/ministre/MSPRH du 27 janvier 2007 relative à l'exécution d'une étude nationale séro-épidémiologique sur le portage des hépatites virales B et C chez les hémodialysés
- 10- Direction de la pharmacie N° 532 /MSPRH/DP/2006 Assurer la prise en charge des malades atteints d'hépatite B et C
- 11- Instruction ministérielle N° 002 /MSPRH/DP du 21 mars 2006 relative à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite virale B et C en milieu de soins
- 12- Note N° 1884/MSPRH/DP du 25 juillet 2005 Création et installation d'une commission ADHOC pour la lutte contre les hépatites B et C
- 13- Instruction N° 12 MSPRH/DSS/2005 : Prise en charge médicamenteuse de l'hépatite C
- 14- Instruction N° 1355 MSPRH/DP du 06 juin 2005 relative à la prévention des accidents avec exposition au sang (AES) en milieu de soins
- 15- Direction de la prévention N° 1797/MSPRH/DP/2005 : AS plan d'intervention d'urgence de lutte contre les hépatites virales B et C
- 16- Instruction ministérielle N° 4074 MSPRH/DP du 03 décembre 2002 Introduction de la vaccination contre l'hépatite B dans le programme élargi de vaccination
- 17- Instruction ministérielle N°19 du 19 novembre 2002 relative à la prévention des hépatites virales, du VIH et des accidents d'exposition au sang en pratique dentaire
- 18- Instruction ministérielle N°14 du 10 septembre 2002 relative à l'obligation de la vaccination contre l'hépatite virale B
- 19 - Instruction N° 573 /MSP/DP du 13 décembre 2000 : Protocole d'hygiène hospitalière pour la prévention des maladies virales dans les centres d'hémodialyse. (Hépatites virales et HIV).
- 20- Arrêté ministériel du 28 octobre 2000 fixant le calendrier de vaccination obligatoire contre certaines maladies transmissibles
- 21- Instruction N° 06 /MSP/DSS du 14 avril 1997 relative au protocole d'hygiène hospitalière pour la prévention des maladies virales dans les centres d'hémodialyse. (Hépatite B, C et HIV)

- 22- Instruction N° 540 du 22 décembre 1987 relative à la prévention du risque d'hépatite virale en milieu hospitalier.

ANNEXE XVII

Annexe 3 : Arrêté N°1423 /MSPRH/MIN du 25 mars 2007 portant création d'un comité national de lutte contre les hépatites virales



Le Ministre de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière :

- Vu la loi N° 85-05 du 26 du 26 Djounada El Oual 1405 correspondant au 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, modifiée et complétée ;
- Vu le décret présidentiel N° 05-161 du 22 Rabie EL Aouel 1426 correspondant au 01 mai 2005 portant nomination des membres du gouvernement ;
- Vu le décret exécutif n° 96-66 du 7 Ramadhan 1416 correspondant au 27 janvier 1996 fixant les attributions du Ministère de la Santé, de la Population,
- Vu le décret exécutif n° 05-428 du 5 chaoual 1426 correspondant au 7 novembre 2005 portant organisation de l'administration central du Ministère de la Santé , de la Population et de la réforme hospitalière,

ARRETE :

Article 1^{er} :

Il est créé, auprès du Ministre chargé de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière un comité national de lutte contre les hépatites virales , dénommé ci-après le « Comité ».

Article 2 :

Le comité est un organe consultatif permanent.

Article 3 : Le siège du comité est fixé au Ministère chargé de la santé

Article 4 :

Le comité a pour mission de proposer toute mesure susceptible de concourir à l'élaboration d'une stratégie nationale et d'un plan national en matière de lutte contre les hépatites virales

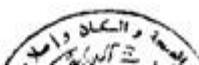
A ce titre, il est chargé notamment :

a/ Dans le domaine de la lutte contre les hépatites virales :

- d'identifier l'ampleur du problème en matière de morbidité, de mortalité et des complications liées aux hépatites
- de proposer un programme national de prévention et de lutte contre les hépatites
- de formuler des propositions sur l'organisation et la coordination des actions de prise en charge des malades atteints d'hépatites ou de leurs complications,
- d'élaborer une méthodologie de dépistage et de surveillance des hépatites permettant de connaître précisément les facteurs de risques liés à ces maladies.
- de contribuer à l'évaluation des résultats des actions de santé entreprises dans le cadre des missions sus citées.

b/ Dans le domaine de la formation

- d'améliorer les capacités du personnel de santé dans la prise en charge de ces maladies par la formation continue de ces personnels,
- d'élaborer des recommandations et des protocoles validés à diffuser à tous les acteurs impliqués,
- de proposer toutes actions à même de développer l'Information, l'Education et la Communication (IEC) à l'adresse des catégories de personnes concernées.



Article 5 :

Le comité est présidé par le Ministre chargé de la santé ou son représentant. Il est composé :

1/ Au titre de l'administration centrale du MSPRH

- Le Directeur de la Prévention ou son représentant
- Le Directeur des Services de Santé ou son représentant
- Le Directeur des Finances et des Moyens ou son représentant
- Le Directeur des ressources humaines ou son représentant
- Le Directeur de la Planification et de l'équipement ou son représentant
- Le Directeur de la Pharmacie ou son représentant

**2/ Au titre des établissements placés sous tutelle du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière :**

- du Directeur Général de l'Institut National de Santé Publique ou son représentant
- du Directeur de l'Ecole Nationale de Santé Publique
- du Directeur Général de l'Institut Pasteur d'Algérie ou son représentant
- du Directeur Général de la Pharmacie Centrale des Hopitaux ou son représentant
- du Directeur Général de l'agence Nationale du Sang ou son représentant
- du Directeur de l'Agence Nationale de Documentation de la Santé

3/ Au titre des experts

- Des praticiens Hospitalo-Universitaires et de santé publique

Article 6 : La liste nominative des membres du comité est fixée par décision du Ministre chargé de la Santé.

Article 7 : Le comité peut faire appel, en cas de besoin à toute personne jugée compétente pour l'aider dans sa tâche

Article 8 : Le comité peut, en cas de besoin, sur proposition de son président, constituer des groupes de travail sur d'autres aspects de lutte contre les hépatites

Article 9 : Le comité se réunit régulièrement sur convocation de son président à la Direction de la Prévention du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

Article 10 : Le secrétariat du comité est assuré par la Direction de la prévention du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

Article 11 : Le comité élabore et adopte son règlement intérieur

Article 12 : Le comité adresse au Ministre chargé de la santé un rapport annuel d'activité

Article 13 Le présent arrêté sera publié au bulletin officiel du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

25 MAR 2007 Le Ministre de la santé, de la population et de la réforme hospitalière



وزير الصحة والسكان وإصلاح المستشفيات

عيساتو

ANNEXE XVIII

CERTIFICAT MEDICAL PRENUPTIAL ALGERIEN

(Etabli en application des dispositions de l'ordonnance 05-02 du 27 février 2005 et du Décret exécutif n°06-154 du 11 mai 2006 portant code de la famille)

Je soussigné, Docteur

Nom et Prénoms

Docteur en médecine

Exerçant à

Adresse

Certifie avoir examiné en vue du mariage

Né (e) le

Demeurant à

C.I.N. n°

Etablis le présent certificat après avoir procédé à un examen clinique complet et pris connaissance des résultats des examens suivants:

Groupage ABO + Rhésus.....

Déclare en outre, avoir :

- Informé l'intéressé(e) des résultats des examens cliniques et des actions de nature à prévenir ou à réduire le risque pour lui (elle), son conjoint ou sa descendance;
- Attiré l'attention de la future épouse des risque d'une éventuelle rubéole qui peut être contractée au cours de la grossesse;
- Insisté sur les facteurs de risque pour certaines maladies.

Ce certificat est délivré à l'intéressé (e), en mains propres, pour servir et valoir ce que de droit.

Fait à :.....le :.....

ANNEXE XIX

INSTRUCTION N° 02 DU 17 février 2016 RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE DE L'HEPATITE VIRALE C



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLICQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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

المديرية العامة للمصالح الصحية و إصلاح المستشفيات
DIRECTION GENERALE DES SERVICES DE SANTE ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

INSTRUCTION N° 02 DU 17 FFV 2016 RELATIVE A LA PRISE EN
CHARGE DE L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE «C»

Destinataires

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

En communication à Mesdames et Messieurs les Directeurs des :

- Etablissements Hospitaliers
- Etablissements Hospitaliers Spécialisés
- Etablissements Publics Hospitaliers
- Etablissements Publics de Santé de Proximité

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

Sur le plan épidémiologique, l'Algérie est considérée comme une zone géographique de moyenne endémicité de l'hépatite virale chronique «C». Le génotype '1' est le plus fréquent avec un taux de 72%.

La conséquence de l'infection à virus C est la fibrose qui peut aboutir à la cirrhose et ses complications (Insuffisance hépatocellulaire, hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, ascite, carcinome hépatocellulaire).

Cette évolution peut être prévenue par l'éradication virale grâce à un traitement efficace. Jusqu'en 2011, l'association Interféron Pégylé et la Ribavirine (RBV) pendant 24 ou 48 semaines était le traitement de choix de l'hépatite virale chronique «C». De nouveaux régimes thérapeutiques sont actuellement disponibles, comme le SOFOSBUVIR, nouvelle molécule produite en Algérie, qui permettent un meilleur taux de réponse au traitement avec une meilleure tolérance et une durée de traitement plus courte.

ANNEXE XX

INSTRUCTION N° 09 17.04.2016 RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE DE L'HEPATITE VIRALE C



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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

000009

7 NOV 2016

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

Destinataires

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

En communication à Mesdames et Messieurs les Directeurs des :

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

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

En complément de l'instruction numéro « 2 » du 3 février 2016, relative à la prise en charge des patients atteints d'hépatite virale chronique «C» et faisant suite aux recommandations de la journée mondiale contre les hépatites, l'introduction du nouveau protocole thérapeutique sans interféron associé deux nouvelles molécules « SOFOSBUVIR-LEDIPASVIR » dont l'indication est préconisée pour tous les patients quelque soit le stade de la fibrose.

Dans ce cadre, il vous est demandé de :

1. mettre en œuvre les dispositions de cette instruction et de veiller à l'application de ce présent protocole thérapeutique (annexe I) à travers l'ensemble des services hospitaliers identifiés pour le diagnostic, la prise en charge thérapeutique, le suivi référentiel et l'évaluation des nouvelles thérapeutiques administrées aux patients atteints d'hépatite virale chronique 'C' selon le « Cahier Dossier » du malade joint à la présente instruction.

ANNEXE XXI

CONSEILS A DONNER AU PATIENT A LA SUITE DE L'ANNONCE DU DIAGNOSTIC DE L'HEPATITE C

- À chaque patient, pour limiter la progression de l'atteinte hépatique
- *Abstention de la prise d'alcool.*
 - *Discuter avec un son équipe soignante avant de prendre tout nouveau médicament ou produit naturel.*
 - *Avoir de saines habitudes de vie, incluant le maintien d'un poids santé.*
- À chaque patient, vaccins
- *Recevoir les vaccins contre le virus de l'hépatite A (VHA) et le virus de l'hépatite B (VHB) s'il est non immun ainsi que les vaccins contre le pneumocoque et l'influenza, en plus de compléter son immunisation de base.*
- À chaque patient, pour réduire le risque de transmission
- Ne pas donner de sang, d'organes, de tissus, ni de sperme.
 - Ne pas partager de drogues ni de matériel de préparation, d'injection ou d'inhalation de drogues. Ne pas partager les articles d'hygiène personnelle (brosse à dents, rasoir, coupe-ongles ou paire de ciseaux, notamment).
 - Couvrir soigneusement toute coupure ou plaie ouverte et se débarrasser en toute sécurité de tout objet contaminé par du sang.
 - En présence de sang (menstruations ou pratiques sexuelles où le risque de traumatisme est élevé), utiliser un condom avec tous ses partenaires sexuels et pour tout type de relations sexuelles, qu'elles soient vaginales ou anales.
 - Informer ses partenaires séropositifs pour le VIH des risques plus importants de leur transmettre le VHC pendant des relations à risque. La transmission sexuelle du VHC est démontrée en ce qui concerne les HARSAH vivant avec le VIH lorsqu'ils ont des relations anales non protégées par un condom, qu'ils s'adonnent à des pratiques sexuelles où le risque de contact sang à sang ou de lésions des muqueuses est plus élevé, ou qu'ils ont une ITS ulcéraire.
 - Si le patient a une co-infection par le VIH, lui recommander d'utiliser un condom avec tous ses partenaires sexuels et pour tout type de relations sexuelles, qu'elles soient vaginales, anales ou oro-génitales.
 - S'assurer de conditions stériles au moment du tatouage ou du piercing et ne pas prêter ni emprunter des bijoux de perçage.
- À la femme infectée en âge de procréer
- *Lui mentionner que le risque de transmission périnatale est de 4,3 %* et qu'il augmente en cas de co-infection par le VIH**.*
 - *Lui dire que l'allaitement n'est pas contre-indiqué, mais qu'une évaluation est suggérée si un mamelon saigne ou présente des crevasses.*
 - *L'inviter à informer son équipe soignante de sa grossesse, le cas échéant.*

ANNEXE XXII

VIVRE AVEC L'HÉPATITE B CHRONIQUE AU QUOTIDIEN

Lorsqu'on est atteint d'une hépatite B chronique, il est important de modifier son quotidien, de préserver son entourage d'une éventuelle contamination et d'adapter son activité professionnelle à son état de santé.

Comment protéger votre entourage du virus VHB ?	<p>Il existe un vaccin efficace contre l'hépatite B permettant de prévenir l'infection</p> <p>incitez votre entourage à se faire dépister ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▸ Incitez votre entourage qui n'est pas atteint par le VHB à discuter de l'intérêt d'être vacciné avec leur médecin traitant.
Il est important d'adopter des mesures pour éviter la fibrose du foie	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Des règles d'hygiène de vie et une alimentation équilibrée font partie du traitement de l'hépatite B chronique. ▸ <i>Arrêtez la consommation d'alcool ;</i> ▸ <i>arrêtez de fumer ;</i> ▸ <i>perdez du poids en cas de surpoids ;</i> ▸ <i>essayez de maintenir normal le taux de sucre et de graisses dans le sang</i>
Si votre entourage n'est pas vacciné contre l'hépatite B ou immunisé contre le VHB, vous risquez de le contaminer par :	<ul style="list-style-type: none"> ▸ le contact direct avec votre sang ; un rapport sexuel ; le partage ou la manipulation de seringues et de matériel d'injection ou de « sniff » ; ▸ le partage d'objets de toilette en contact avec le sang : rasoir, brosse à dents, ciseaux, coupe-ongles, pince à épiler, bijoux de piercing, boucles d'oreilles, etc. ▸ la grossesse et/ou l'accouchement (transmission du VHB d'une mère contaminée à son nouveau-né) ; le tatouage, l'acupuncture et le piercing réalisés sans les règles d'hygiène nécessaires (le matériel doit être à usage unique ou stérilisé à l'autoclave). partenaires sexuels ▸ En revanche, le VHB ne se transmet ni par la nourriture, ni par l'eau, ni par l'utilisation commune de toilettes.
pour empêcher leur contamination ;	<p>Se protéger, protéger l'entourage ; Se protéger par les préservatifs</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Ne pas partager d'objets à risque : brosse à dents, coupe-ongles, matériel médical... Si vous êtes atteint d'une hépatite B chronique, vous ne pouvez pas donner votre sang ou votre sperme.
Activité professionnelle et hépatite B chronique	<ul style="list-style-type: none"> ▸ <i>Si vous exercez une activité professionnelle, un arrêt de travail peut vous être prescrit en cours d'évolution de votre hépatite B. Sa durée dépendra de votre état de santé et des éventuels effets secondaires de votre traitement.</i> ▸ <i>Une adaptation de reprise du travail peut être envisagée : mi-temps thérapeutique sur une courte période, adaptation du poste de travail...</i> ▸ <i>En cas d'arrêt de plus de 30 jours, une visite de pré-reprise auprès du médecin du travail est obligatoire</i>
<i>Pour un suivi de qualité, une surveillance est indispensable</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Respecter la fréquence des consultations et des prises de sang ■ Pratiquer les examens prescrits par son médecin afin de déceler les éventuelles complications et définir les mesures à prendre pour les éviter

**LISTES DES FIGURES ET TABLEUAX ,LISTES
DES ABREVIATIONS**

Acronymes et abréviations

A	Adénine
ADNe	Acide désoxyribonucléique
complémentaire	ADNccc
covalentement clos	ADN circulaire
AES	Accidents d'Exposition au Sang
AFP	Alphafœtoprotéine
ALAT	Alanine Aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le
Marché ARN	Acide Ribo-Nucléique
ARN pg	Acide Ribo-Nucléique
prégénomique	ASAT Aspartate Amino Transferase
BCP	Promoteur basal du core
CERBA	Centre de Recherche Biomoléculaire Piédro
Annigoni CD81	Cluster de Différenciation 81
CLDN	Claudine
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CHU	Centre hospitalo universitaire
CMSC	Centre Médical Saint Camille
CNTS	Centre National de Transfusion
Sanguine DR2	Direct repeat
DAA	Direct-acting Antiviral Agent
dGTP	Désoxyguanosine triphosphate
ELISA	Enzyme linked immunosorbent
assay G	Guanine
GGT	Gamma-glutamyl- transpeptidase
GAG	Glycosaminoglycane
HDL	High Density Lipoproteins
HLA	Human Leucocyte Antigen
HVRI	Hyper-Variable Region (Région hyper
variable) IFN	Interféron
IFN λ1pegylé	Interféron pegyle lambda-1
IRES	Internal Ribosomal Entry
Site	
IgM	Immunoglobuline type M
IRES	Internal Ribosome Entry Site
IRM	Imagerie par résonance magnétique
Kd	Kilodalton
LAM	Lamivudine
LTC	Lymphocyte T Cytotoxique
NS	Protéine Non Structurale
NASH	Hépatite stéatosique non
alcoolique. NIH	National Institutes of Health
NANBH	Hépatite non A non B
NUC	Analogues nucléosidiques ou
nucléotidiques	ORF Open Reading Frame
OMS	Organisation mondiale de santé
POCT	Point-of-care testing
PEG	Polyéthylène glycol
PCR	Polymerase Chain Reaction
PKR	Protein kinase R
PVVIH	Personne vivant avec virus de l'immunodéficience humaine

RE	Reticulum endoplasmique
LDL	Low Density Lipoproteins
RVS	Réponse virologique soutenue
rLDL	Récepteur des LDL
RT-PCR	Real Time PCR
STAT-C	Specifically Targeted Antiviral Therapy for
Hepatitis C SPRINT-1	Serine protease inhibitor therapy-1
SR-B1	Human Scavenger Receptor class B type 1
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SRB1/Cla-1	SR-B1 Scavenger Receptor class B type 1
RFLP	Restriction fragment length
polymorphism	TAHA Traitement Antirétroviraux
Hautement Actifs	TGF B Transforming Growth Factor
B	
TDM	Tomodensitométrie
TGO	Transaminase Glutamino-
Oxaloacétique. TGP	Transaminase Glutamyl-
Pyruvique TROD	Tests rapides d'orientation
diagnostique TMA	Transcription-mediated
amplification UI	Unités internationales
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VHCcc	VHC en culture cellulaire
VHCLP	VHC-Like Particles
VHCpp	VHC pseudo-particles
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLDL	Very Low Density Lipoproteins

Liste des tables et figures

Figure	Titre.....	Page
Fig.01	Distribution géographique de l'HBV dans le monde.....	4
Fig.02	Prévalence de l'Ag HBS dans le monde en 2006.....	5
Fig.03	Prévalence de l'Ag HBS en Europe, en 2009.....	6
Fig.04	Analyse phylogénétique des souches humaines et simiennes de virus de l'hépatite B	9
Fig.04a	Représentation schématique et en ME d'une particule virale du VHB	10
Fig.04b	Schéma du virion du VHB.....	10
Fig.04c	Structure des particules virales du VHB en M E.....	11
Fig.05	Organisation du génome du VHB et phase de lecture.....	11
Fig.06	Cycle de réplication du VHB	12
Fig.07	Répartition géographique des génotypes du virus de l'hépatite B dans le monde.....	13
Fig.08	Hépatite virale B et passage à la chronicité.....	16
Fig.09	Algorithme du risque de transmission Mère à l'enfant.....	17
Fig.10	Réponse lymphocytaire au VHB.....	18
Fig.11	Histoire naturelle de l'infection par le VHB.....	19
Fig.12	Marqueurs et histoire naturelle de l'hépatite B chronique.....	21
Fig.13	Représentation du VHD en microscopie électronique	23
Fig.14	Cinétique des marqueurs virologiques au cours d'une hépatite B aiguë	30
Fig.15	Cinétique des marqueurs virologiques au cours d'une hépatite B chronique	32
Fig.16	Méthodes d'évaluation de la fibrose	32
Fig.17	Stades de fibrose selon la classification de Métavir.....	33
Fig.18	Cartographie de la prévalence du virus de l'hépatite C.....	38
Fig.19	Répartition des personnes infectées par le VHC dans le monde	40
Fig.20	Prévalence de l'hépatite C dans le monde, en 2002	40
Fig.21	Estimation de la Prévalence de l'hépatite C en 2011 (OMS).....	41
Fig.22	Incidence mensuelle de l'hépatite virale C, Année 20140	42
Fig.23	Arbre phylogénétique schématique des genres et principaux virus des <i>flaviviridae</i>	46
Fig.24	Représentation schématique du HCV	47
Fig.24a	Le génome du Virus de l'hépatite C (HCV).....	47
Fig.24b	Structure du génome et fonctions des protéines virales du HCV.....	47
Fig.25	Cycle de réplication du virus du VHC.....	48
Fig.25a	Génotypes du virus de l'hépatite C	48
Fig.25b	Répartition phylogénétique mondiale.....	49
Fig.25c	Arbre phylogénétique des souches virales du VHC.....	50
Fig.26	Distribution Mondiale des génotypes du VHC.....	50
Fig.27	Distribution des génotypes du VHC dans le Maghreb et le moyen orient.....	51
Fig.28	Schéma général de la réponse immunitaire adaptative anti-VHC	54
Fig.29	Histoire naturelle et prise en charge de l'hépatite C.....	55
Fig.30	Profil clinique et virologique de l'hépatite C aigue.....	56
Fig.31	Profil sérologique d'une hépatite C progressant vers la chronicité.....	57
Fig.32a	Histoire naturelle de l'infection par le VHC	60
Fig.32b	Evolution de l'infection par le VHC.....	60
Fig.33	Facteurs associés à la progression de la fibrose et VHC.....	62
Fig.34	Lésions histologique Hépatite chronique.....	63
Fig.35	Lésions histologique Hépatite chronique virale C	63
Fig.36	Equivalence de fibrose en stade de Métavir généré par FibroMètre	65

Fig.37	Tropisme et manifestations liées au VHC	67
Fig.38	Les examens et surveillance en cas AC anti HCV positifs.....	75
Fig.39	Algorithme de la démarche diagnostic d'une hépatite C aigue.....	76
Fig. 40	Répartition des patients selon l'âge et le portage de l'AgHBs et l'AC anti VHC.....	100
Fig. 41	Répartition des hépatites virales B et C selon l'année du diagnostic.....	101
Fig. 42	La répartition des patients est hétérogène, plusieurs cas d'hépatites virales B et C....	102
Fig. 43	Répartition de la population d'étude selon les trois centres.....	102
Fig. 44	Répartition des patients selon le mode de découverte.....	105
Fig. 45	Répartition des patients selon les antécédents pathologiques personnels.....	105
Fig. 46	Aspects évolutifs des patients porteurs d'hépatites virales B et C.....	107
Fig. 47	Répartition selon le mode découverte de l'infection par le VHB.....	109
Fig. 48	Répartition des patients avec une Hépatite B chronique selon l'année du diagnostic	109
Fig. 49	Répartition selon l'âge et le sexe des 453 hépatites chroniques B.....	111
Fig. 50	Répartition des patients avec hépatite B selon le mode de transmission.....	114
Fig. 51	Les principaux signes de l'échographie abdominale des patients avec une hépatite virale B	116
Fig. 52	Répartition des patients avec une hépatite B chronique selon la charge virale	119
Fig. 53	Corrélation entre la charge virale et la cytolysé chez les patients avec hépatite B chronique	119
Fig. 54	Corrélation statut HBe et la cytolysé des patients avec une hépatite B chronique.....	120
Fig. 55	Corrélation entre tranches d'âge et fibrose chez les patients avec hépatite B chronique	121
Fig. 56	Répartition des patients avec hépatite C selon l'âge et le sexe.....	125
Fig. 57	Répartition des patients selon l'année du diagnostic	127
Fig. 58	Répartition des patients avec hépatite C selon les Facteurs de risque de transmission	131
Fig. 59	Répartition des patients avec hépatite C selon les signes d'appel.....	132
Fig. 60	Répartition des patients selon le score d'activité et de fibrose de METAVIR.....	135
Fig. 61	Répartition des patients selon le Génotype.....	136
Fig. 62	Répartition des patients selon les sous types des génotypes du VHC.....	137
Fig. 63	Infection au VHC selon les résultats de l'échographie abdominale.....	137
Fig. 64	Répartition des patients avec hépatite C selon la charge virale.....	138
Fig. 65	Répartition des patients selon la charge virale du VHC.....	138
Fig. 66	Répartition des cirrhoses selon l'année du diagnostic	143
Fig. 67	Répartition des patients avec cirrhose post virale B,C selon l'âge et le sexe	145
Fig. 68	Répartition des patients cirrhotiques selon le lieu de naissance.....	145
Fig. 69	Répartition des patients cirrhotique post virale B,C selon les co morbidités	147
Fig. 70	Répartition des hépatites chroniques au stade de cirrhose.....	147
Fig. 71	Répartition des patients avec cirrhose post virale B& C selon les facteurs de risque..	148
Fig. 72	Répartition des patients cirrhotiques selon l'Ag HBe.....	151
Fig. 73	Répartition des patients cirrhotique selon les résultats de l'échographie abdominale	151
Fig. 74	Stadification des patients cirrhotiques selon le score de Child et Pugh	153
Fig. 75	Complications des patients avec cirrhoses post viral B et C.....	153
Fig. 76	Répartition des patients avec cirrhose post virale B et C selon l'hémorragie digestive	154
Fig. 77	Létalité par année des patients de la cohorte	158
Fig. 78	Survie par année des patients de la cohorte.....	159
Fig. 79	Répartition des cas incidents de VHC déclarés en Algérie 2006-2010	161
Fig. 80	Répartition des cas incidents de VHC par wilaya, 2006-2010	162
Fig. 81	Séroprévalence de l'hépatite C au Maroc, selon l'âge et du sexe.....	166
Fig. 82	Prévalence du VHC en Afrique du Nord (Baha et al 2013).....	168
Fig. 83	Cas incidents de l'hépatite B déclarés, en Algérie 2006-2010.....	172

Fig. 84	Cas incidents de l'hépatite B déclarés par wilayas ; Algérie 2006-2010.....	172
Fig. 85	Prévalence de l'hépatite B en Tunisie 2015-2016.....	174
Fig.86	Prévalence de l'hépatite B au Maroc 1995-2005.....	175
Fig.87	Répartition par sexe des cas incidents des hépatites B.....	180
Fig. 88	Répartition par âge des cas incidents des hépatites B.....	181
Fig. 89	Répartition par sexe des cas incidents de VHC en Algérie.....	182
Fig. 90	Répartition par âge des cas incidents de VHC	183
Fig. 91	Prévalence des AC Anti VHC ÂGE (année) en Tunisie	184
Fig.92	Modes de contaminations par le VHC dans un hôpital de l'Oregon Etats-Unis - 2013 199	199
Fig. 93	Les différents génotypes du VHC retrouvés en Algérie.....	205
Fig. 94	Génotypes VHC chez les patients chroniques au Maroc	206
Fig. 95	Répartition des Génotypes au Maghreb.....	207

Tableau	Titre.....	Page
Tableau 01	Evolution de la prévalence de l'AgHbs chez le donneur de sang.....	7
Tableau 02	Enquête régionale 6 Wilayas Est de l'Algérie (2006).....	8
Tableau 03	Marqueurs des infections à VHB	31
Tableau 04	Composition des scores biologiques de fibrose	33
Tableau 05	Molécules ayant une activité anti-virale B et autorisation de mise sur le marché	35
Tableau 06	Répartition selon le nombre de personnes contaminées par continents.....	38
Tableau 07	Estimation de la prévalence de l'infection VHC dans le Monde par région 2010..	41
Tableau 08	Taux de prévalence spécifiques de l'hépatite C selon les wilayas.....	43
Tableau 09	Taux de prévalence selon les classes modales d'âge.....	43
Tableau 10	Taux de prévalence spécifiques de l'hépatite C selon le génotype.....	43
Tableau 11	Prévalence du génotype 2 du Virus de l'Hépatite C Algérie*(N = 512)	44
Tableau 12	Prévalence des AC anti-VHC dans les pays du Maghreb.....	44
Tableau 13	Répartition du taux de prévalence de l'hépatite C au Moyen Orient.....	45
Tableau 14	Tests sanguins les plus étudiés dans l'hépatite chronique C	66
Tableau 15	Manifestations extra-hépatiques et infection par hépatite C, avec leur prévalence	70
Tableau 16	Facteurs impliqués la fibrogénèse accélérée au cours d'hépatite C chronique	71
Tableau 17	Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage des anticorps anti-VHC.....	73
Tableau 18	Les classes des antiviraux directs.....	77
Tableau 19	Proportions des marqueurs du VHB et du VHC en fonction de l'âge.....	99
Tableau 20	Répartitions des 1413 hépatites virales B et C.....	100
Tableau 21	Répartition des hépatites virales B, C selon le sexe.....	101
Tableau 22	Prévalence du VHB et du VHC en fonction du sexe	101
Tableau 23	Facteurs de risque de transmission du VHC et VHB (N=1413).....	103
Tableau 24	Répartition des patients selon les circonstances de dépistage ciblé	104
Tableau 25	Répartition des patients selon les circonstances de découverte.....	105
Tableau 26	Principaux signes clinique d'appel des hépatites B et C delà population d'étude.	106
Tableau 27	Répartition des patients selon les transaminases.....	106
Tableau 28	Répartition des patients selon le taux des P.AL et la GGT.....	107
Tableau 29	Répartition des patients selon le taux de l'albuminémie et le TP.....	107
Tableau 30	Répartition des patients avec hépatite B selon les circonstances de découverte....	108
Tableau 31	Répartition des patients avec hépatite B selon le dépistage professionnel.....	109
Tableau 32	Prévalence des patients avec une infection au VHB selon le sexe	110
Tableau 33	Prévalence de l'infection au VHB par âge de la population d'étude.....	110
Tableau 34	Répartition des patients hépatite B selon les habitudes toxiques.....	112
Tableau 35	Répartition des patients avec hépatite B selon le lieu de naissance.....	112
Tableau 36	Les facteurs de risque des patients avec une infection virale B.....	113
Tableau 37	Principales chirurgies chez les patients avec infection virale B.....	114
Tableau 38	Principaux antécédents Médico-chirurgicaux des patients avec hépatite B	115
Tableau 39	Les motifs d'appel chez les patients avec infection au VHB.....	115
Tableau 40	Répartition des patients avec une hépatite B chronique selon l'Activité et la Fibrose	116
Tableau 41	Répartition des patients selon le taux de bilirubine.....	117
Tableau 42	Répartition des patients selon la Gamma GT.....	117
Tableau 43	Répartition des patients selon Les phosphatases alcalines.....	117
Tableau 44	Répartition des patients avec hépatite virale B selon le TP.....	118
Tableau 45	Répartition des patients selon le taux des transaminases.....	118
Tableau 46	Répartition des patients selon le statut HBe et la charge virale.....	120

Tableau 47	Répartition des patients selon le sexe et la fibrose.....	121
Tableau 48	Répartition des patients selon le diabète et la fibrose.....	121
Tableau 49	Répartition des patients selon l'alcoolisme et la fibrose	122
Tableau 50	Répartition des patients selon l'alcoolisme et la fibrose	122
Tableau 51	Répartition des patients selon statut HBe et Fibrose	123
Tableau 52	Répartition des patients selon la charge virale et la fibrose	123
Tableau 53	Les principaux facteurs prédictifs de cirrhose post virale B.....	124
Tableau 54	Répartition des patients avec hépatite C selon le Sexe.....	124
Tableau 55	Répartition des patients selon les tranches d'âge	124
Tableau 56	Répartition des patients selon le lieu de naissance.....	126
Tableau 57	Répartition des patients avec hépatite C selon les Habitudes Toxiques.....	127
Tableau 58	Principales Affections associées chez les patients atteints d'hépatite C.....	128
Tableau 59	Répartition des patients hépatite C selon les circonstances de découverte	128
Tableau 60	Répartition des cas selon le dépistage ciblé Professionnel.....	129
Tableau 61	Répartition des cas selon les circonstances de découverte.....	129
Tableau 62	Les facteurs de risque potentiels des patients avec infection virale C.....	130
Tableau 63	Principales interventions chirurgicales chez les patients avec infection virale C	130
Tableau 64	Répartition des patients avec hépatite C selon le mode de contamination nosocomial	131
Tableau 65	Répartition des patients infectés au VHC et motifs de consultation.....	132
Tableau 66	Répartition des patients avec une hépatite c selon la symptomatologie	133
Tableau 67	Répartition des patients avec une hépatite c selon le taux de bilirubine.....	133
Tableau 68	Répartition des patients avec hépatite C selon la gamma GT	133
Tableau 69	Répartition des patients avec hépatite C selon la gamma GT	133
Tableau 70	Répartition des patients avec une hépatite C selon les PAL.....	134
Tableau 71	Répartition des patients avec une hépatite C selon le TP	134
Tableau 72	Répartition des patients avec hépatite C selon les transaminases.....	134
Tableau 73	Répartition des patients avec hépatite virale chronique C, activité et Fibrose....	134
Tableau 74	Répartition des patients selon le score d'Activité de METAVIR	135
Tableau 75	Répartition des patients avec hépatite C chronique selon le score de MÉTAVIR	135
Tableau 76	Répartition des génotypes chez les Patients avec hépatite C chronique.....	136
Tableau 77	Relation entre l'âge des patients avec hépatite C et le degré de fibrose hépatique	139
Tableau 78	Répartition selon le sexe des patients avec hépatite C et les lésions de fibrose.....	139
Tableau 79	Corrélation entre diabète et lésions histologique chez les patients infectés au VHC	140
Tableau 80	Répartition des patients avec infectés au VHC alcoolisme et fibrose hépatique .	140
Tableau 81	Répartition des patients avec hépatite C selon la cytolyse et la fibrose hépatique	140
Tableau 82	Répartition des patients avec hépatite C selon la charge virale et la fibrose.....	141
Tableau 83	Répartition des patients avec hépatite chronique C, fibrose et génotypes du VHC	141
Tableau 84	Répartition des patients selon les génotypes/sous types du VHC et fibrose hépatique	142
Tableau 85	Principaux facteurs prédictifs de cirrhose chez les patients avec hépatite C.....	143
Tableau 86	Répartition des patients avec cirrhose post virale B et C selon le sexe.....	144
Tableau 87	Statistiques descriptive pour chaque sexe chez les patients cirrhotiques.....	144
Tableau 88	Répartition des patients avec cirrhose post virale B & C selon le service d'origine	146
Tableau 89	Répartition des patients cirrhotique selon la cytolyse.....	149
Tableau 90	Répartition des patients cirrhotiques selon la valeur TP.....	149
Tableau 91	Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de la bilirubine.....	150
Tableau 92	Répartition des patients cirrhotiques selon la valeur de la GGT	150
Tableau 93	Répartition des patients cirrhotique selon le taux des PAL.....	150
Tableau 94	Répartition des patients cirrhotiques selon les données de la Fibroscopie OGD.	152

Tableau 95	Répartition des patients cirrhotique selon la classification de Child et Pugh.....	152
Tableau 96	Répartition de l'ascite chez les patients cirrhotique.....	155
Tableau 97	Répartition de l'encéphalopathie hépatique chez les patients cirrhotiques.....	155
Tableau 98	Répartition de l'ictère chez les patients cirrhotiques	155
Tableau 99	Répartition du carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques.....	156
Tableau 100	Complications survenues au cours du suivi hors décès en et score de Child Pugh	156
Tableau 101	Complications au cours du suivi hors décès et année du suivi.....	156
Tableau 102	Les causes du décès survenues au cours du suivi en fonction de l'année	157
Tableau 103	Répartition des patients selon les principales circonstances de décès.....	158
Tableau 104	Les facteurs de risques de Fibrose trouvés dans l'analyse multi variée	159
Tableau 105	Comparaison de la Séroprévalence d'hépatites C notre étude et études algériennes	163
Tableau 106	La prévalence du VHC selon divers groupes de population en Tunisie.....	164
Tableau 107	La prévalence du VHC selon divers groupes de population au Maroc en 1995....	165
Tableau 108	Prévalence des AC anti –VHC chez la population générale marocaine.....	165
Tableau 109	Prévalence de l'Hépatite C de notre étude et ceux de du Maghreb.....	168
Tableau 110	Charge de morbidité de l'hépatite dans le monde.....	171
Tableau 111	Séroprévalence des hépatites B de notre étude et les autres études de l'Algérie ...	173
Tableau 112	Prévalence de l'Hépatite B de notre étude et ceux des Pays du MAGHREB.....	175
Tableau 113	Séroprévalence des Hépatites B & C : notre série et certains pays d'Afrique et l'Asie	177
Tableau 114	Prévalence de l'Hépatite B et C : notre étude et certains pays d'Europe, et d'Amérique	177
Tableau 115	Sources d'acquisition du virus de l'hépatite C.....	193
Tableau 116	Modes probables de contamination du VHB : notre série et autres séries nationales	194
Tableau 117	Modes probables de contamination du VHB : notre série et séries Maghrébines	195
Tableau 118	Modes probables de contamination du VHC : notre série et autres séries nationales	196
Tableau 119	Modes probables de contamination du VHC : notre série avec les séries étrangères	197
Tableau 120	Modes probables de contamination du VHC : notre série avec les séries maghrébines	198
Tableau 121	Distribution globale des génotypes du VHC à Alger 2016.....	205
Tableau 122	Aspects para cliniques de l'hépatite chronique B : notre série et séries nationales	208
Tableau 123	Aspects para cliniques des patients VHB : notre série et séries maghrébines.....	208
Tableau 124	Aspects para cliniques des patients VHC : notre série et séries nationales.....	209
Tableau 125	Aspects para cliniques des patients VHC : notre série et séries Maghrébines.....	210
Tableau 126	Causes des cirrhoses hépatiques en Amérique du Nord	214
Tableau 127	Fréquence des cirrhoses virales : notre série et Maghreb et Europe.....	222
Tableau 128	Cirrhoses virales B & C : notre série et les cirrhoses virales des pays d'Afrique...	222

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction

L'Algérie est classée comme un pays de moyenne endémicité avec un taux de prévalence respectivement pour l'hépatite B et C qui varie entre 2 et 8 %, responsables d'hépatites chroniques évoluant vers la cirrhose et le cancer primitif du foie. Notre étude a pour objectif principal d'estimer la prévalence de l'hépatite B et de l'hépatite C ainsi que les facteurs de risques de transmission de ces hépatites dans l'ouest Algérien de 2009 à 2015.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et transversale de type prospectif, de l'ouest Algérien intéressant trois principaux centres : les services d'Hépatogastroentérologie CHU Tlemcen, EHU Oran, CHU Sidi Bellabés. L'étude a porté sur 1413 personnes avec des sérologies positives de 2009 à 2015, ayant bénéficié d'une évaluation clinique, virologique, morphologique et histologique par le score de métavir, déterminant les facteurs prédictifs de cirrhose, objectifs secondaires de notre travail.

Résultats

La prévalence de l'hépatite B dans l'ouest est de 2,96% [IC 95%:1,2-4,62] et l'hépatite C de 4,56% [IC 95%:2,17-5,32]. Les facteurs de risque les plus probables de contraction du VHB, et du VHC : soins dentaires, chirurgie, injections avec seringues en verre, tatouages, piercings, et séjours hospitaliers. Sur le plan épidémiologique, l'âge moyen des patients est de $41,3 \pm 14,9$ dans l'infection virale B, un *sex-ratio* de 1,43. Pour l'hépatite C, elles représentent 72,5% des hépatites, un *sex-ratio* de 0,78, l'âge moyen est de $50,6 \pm 14,3$ ans. Pour les hépatites chroniques C, 96 cas avec fibrose minime (\leq A1F1), 240 cas avec des lésions modérées à sévères ($>$ A1F1), alors que pour les chroniques B on a enregistré 56 cas avec des lésions minimales de fibrose (\leq A1F1) contre 76 cas de lésions modérées à sévères ($>$ A1F1). Chez les porteurs d'hépatites virales B et C, les facteurs favorisants et prédisposant à l'évolution cirrhogène : âge $>$ 45 ans, diabète, alcool, augmentation des ALAT transaminases, hépatite B à virus sauvage et charge virale élevée.

Conclusion

Les hépatites virales un véritable fardeau pour la santé publique dans notre pays. En dépit des mesures prises, d'autres mesures urgentes doivent être déployées avec ardeur axées sur le dépistage massif. La vaccination contre l'hépatite B doit être fortement recommandée et élargie.

Mots clés

Prévalence, VHB, VHC, cirrhose, Facteurs de risque, Soins dentaires, Tatouage, Fibrose, vaccination.

ABSTRACT

Introduction

Algeria is classified as country of endemic average with a prevalence rate for hepatitis B and C, responsible for chronic hepatitis evolving towards the cirrhosis and the primitive cancer of the liver, which varies between 2 and 8 %. Our study has main objective to estimate prevalence as well as the risk factors of transmission in the Algerian between 2009 and 2015.

Materials and methods

A descriptive, retrospective and transverse study of interesting Algerian-west in three main centers: the services of Hépatogastroentérologie CHU Tlemcen, EHU Oran, CHU Sidi Bellabés. The study concerned 1413 people with viral serology B and C positive, having benefited from a clinical, virologic, morphological and histological evaluation by the métavir score, the secondary objective is to identify factors of cirrhosis.

Results

We estimated prevalence of the hepatitis B in the Algerian West at 2,96 % [IC 95% :1,2-4,62] and hepatitis C : 4,56 % [IC 95% :2,17-5,32]. The most likely risk factors such as, the dental treatment, surgical, injections with glass syringes, tattoos, piercing, and hospital environment. Average age of patients is of 41,29 ± 14,85 years. sex ratio 1,43. For viral hepatitis C, 72,5 % of, sex ratio 0,78. Mean age is 50,57 years ± 14,027. Chronic hepatitis C 96 cases with a small fibrosis A1F1, 240cas with moderate hurts has sévères > A1F1, while for the chronic hepatitis B : 56 cases with hurts =A1F1 minimes of fibrosis; 76 case of moderate hurts > A1F1. Carrier's of viral hepatitis Bet C factors and Predisposing to cirrhosis : age beyond 45 years, diabetis, alccol consumption, an increase of transaminases ALAT, a hepatitis B wild virus and a high viral load

Conclusion

Viral hepatitis represents a real burden for the public health in our country. In spite of the measures taken by the concerned authorities, other urgent fearless measures must be the screening massive of the infections by the viruses. Vaccination against the hepatitis B must be strongly recommended and widened.

Keywords:

Prevalence, VHB, VHC, cirrhosis, Risk factors, Dental treatment, Tattoo, Fibrosis, vaccination