République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique
Université Dr. Yahia Farès de Médéa
Faculté des Sciences
Département des sciences de la nature et de la vie

Mémoire présenté afin de l'obtention du diplôme

Master en biologie

Option : Immunologie et Maladies Infectieuses

Estimation de la Prévalence des Hépatites Virales dans la Ville de Médéa

Présenté Par les étudiantes :

Nadia ABDELAZIZ

Chahrazed KHOUDRIA

Maroua ADALI

Soutenu publiquement le 08 Juillet 2019 devant le Jury :

- Pr. OUMOUNA Mustapha : Professeur à l'université de Médéa — Promoteur
- Dr. ATSAMNIA Djamel : Maitre de conférence B à l'université de Médéa — Président
- Dr. HOCEINI Amina : Maitre de conférence B à l'université de Médéa — Examinatrice
- Mr. BEREKIA Missoum : Assistant/Doctorant à l'université de Médéa — Examinateur
- Mlle. ELHASSANI Mouna : Assistante/Doctorante à l'université de Médéa — Co-promotrice

Année Universitaire 2018/2019

Remerciements

Nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir accordé santé, courage et la volonté pour accomplir ce modeste travail.

Nous tenons également à remercier nos encadreurs Pr. OUMOUNA et Melle. ELHASSANI pour l'aide et l'assistance qu'ils nous ont fournis afin de nous permettre de mener à bien et à terme ce mémoire de fin d'études, et qu'il nous soit permis de leurs exprimer notre profonde reconnaissance.

Nous exprimons notre grand respect aux honorables membres de jury qui ont accepté d'évaluer ce travail.

A tout le personnel médical du service d'hépato-gastroentérologie de l'hôpital de Médéa.
Un grand Merci au Docteur ZITOUNI pour son aide à recueillir ces données.

Nous sommes également reconnaissantes envers :Tout nos enseignants et enseignantes de la science de la nature et de la vie en générale, et de la spécialité immunologie et maladies infectieuse en particulier, Merci pour tout les efforts fournis pour nous.
Nous tenons tout simplement à exprimer notre profonde gratitude a tous ceux qui nous ont soutenus de prés ou de loin durant tout notre cursus et espérant que ce mémoire servira de guide pour les promotions à venir.

Dédicace

Je tiens à dédier ce mémoire :

A Dieu tout puissant, le présent travail est le fruit de ta miséricorde.
A celle qui m'a donné la vie, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont elle ne cesse de me combler, à ***ma mère****.*
A celle qui m'encourage et ne cesse pas de formuler des prières à mon égard, de me soutenir, à ***ma belle mère****.*

A mes chers pères décédés
Que leurs âmes soient au Paradis

A mes très chers frères Mohamed et Mehdi
A mes sœurs Soumia, Fatima, Latifa et Selma
A mes belles sœurs Souhila et Khadidja
Pour leur soutien moral tout au long de mes études.
A mon marie
Qui m'a aidé et supporté dans les moments difficiles.
A tous mes neveux et nièces
A mes chères amies Chahrazed et Maroua
Pour leurs entente et leurs sympathie.
A tous mes enseignants, mes amies
A toute ma famille et ma belle famille
A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

ABDELAZIZ Nadia

Dédicace

Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude :

A mes parents *pour l'éducation qu'ils m'ont prodigué, avec tous les moyens et au prix de toutes les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard, pour le sens du devoir qu'ils mon enseigné depuis mon enfance.Pour leur soutien moral tout au long de mes études*

A ma chère sœur Ahlem*.*

A mes chères frères Mohamed*, Abd El Ghani et Anes.*

A mon Mari *qui m'a aidé et supporté dans les moments difficiles.*

A mes chères amies Hadjer, Nadia et Chahrazed *pour leurs ententes et leurs sympathies.*

A tous mes enseignants, mes amies

A toute ma famille

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment

ADALI Maroua

Dédicace

Je dédie ce travail :
A ma chère mère
A mon cher père
Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler
pour que je puisse atteindre mes objectifs.
A mes frères
A ma chère sœur et son marie
Pour leur soutien moral tout au long de mes études.
A mes deux grands-mères et mon grand-père
A qui je souhaite une bonne santé
A mes chers oncles
Pour leur indéfectible soutien et leur patience infinie.
A mon chère fiancé et sa famille
Qui m'a aidée et supportée dans les moments difficiles.

A mes chers amis

Pour leur aide, support et surtout leur humour

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes

côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études.

A toute ma famille

A mes cher trinôme Maroua et Nadia

Pour son entente et sa sympathie.

Et à toute la famille KHOUDRIA

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit

Possible, je vous dis merci.

KHOUDRIA Chahrazed

Résumé

Résumé :

Les hépatites virales correspondent à des inflammations hépatiques plus ou moins sévères liées à une infection virale.De nombreuses études de prévalence ont été réalisées, en particulier au cours de ces 40 dernières années, en zones tropicales. Elles ont montré que l'hépatite à virus A (VHA) est très commune, mais pose peu de problèmes de morbidité, et que les hépatites à virus B (VHB) et à virus C (VHC) constituent un problème majeur de santé publique et depuis Mai 2010, les hépatites sont considérées comme la quatrième priorité de santé publique à l'échelle mondiale par l'OMS, après l'infection à VIH/Sida, le paludisme et la tuberculose.

L'objectif de ce travail est, l'analyse des données épidémiologiques sur les cas d'Hépatites A, B et C déclarés au niveau du service d'épidémiologie au l'hôpital Mohamed BOUDIAF de la wilaya de Médéa durant la période 2013-2018 et au niveau de laboratoire privé ZITOUNI durant la période 2011-2018 pour les hépatites B et C et 2014-2018 pour l'hépatite A.

Le nombre des atteintes d'hépatite A selon le sexe 18 hommes et 17 femmes chez l'hôpital et 200 hommes et 163 femmes chez laboratoire ZITOUNI. La tranche d'âge la plus
Touchée est [20-30[ans chez l'hôpital et [10-20[chez le laboratoire ZITOUNI. Une valeur maximale en 2016 au niveau d'hôpital et une valeur maximale en 2017 au niveau de laboratoire ZITOUNI.

Le nombre des atteintes d'hépatite B selon le sexe 102 hommes et 44 femmes chez l'hôpital et 133 hommes et 138 femmes chez laboratoire ZITOUNI. Le tranche d'âge le plus Touché plus de 70 ans chez l'hôpital et [20-30[chez laboratoire ZITOUNI. une valeur maximale en 2014 au niveau d'hôpital et une valeur maximale en 2015 au niveau de laboratoire ZITOUNI.

Le nombre des atteintes d'hépatite C selon le sexe 83 hommes et 25 femmes chez l'hôpital et 23 hommes et 21 femmes chez laboratoire ZITOUNI. Le tranche d'âge le plus Touché plus de 70 ans chez l'hôpital et le même chez laboratoire ZITOUNI. une valeur maximale en 2016 au niveau d'hôpital et une valeur maximale en 2015 au niveau de laboratoire ZITOUNI.

Mots clés : Hépatite Virale, VHA, VHB, VHC, Epidémiologie, Prévalence

Abstract :

Viral hepatitis relates to a relatively severe hepatic inflammation related to a viral infection. In the last 40 years, many prevalence studies have been conducted in tropical areas that have shown that hepatitis A virus (HAV) is very common but with low morbidity, and that hepatitis B virus (HBV) and virus C (HCV) is a major public health problem and since May 2010, viral hepatitis is considered the fourth highest global public health priority by the World Health Organization (WHO), after HIV / AIDS, malaria and tuberculosis.

This work's objective is to make an analysis of the epidemiological data of Hepatitis A, B and C cases declared at the epidemiology service of Mohamed BOUDIAF hospital of Medea during the period between 2013 and 2018 and at ZITOUNI private laboratory in the period between 2011 and 2018 for hepatitis B and C and between 2014 and 2018 for hepatitis A.

Results of data collected from the hospital showed that 18 men and 17 women were HAV-infected, the most affected age group is [20-30 [and a maximum value was registered in 2016. Moreover, the Zitouni Lab data analysis showed that 200 men and 163 women were hepatitis A positive, the most affected age group is [10-20 [and a maximum value that was registered in 2017.

Regarding HBV infection, results from the hospital revealed 102 men and 44 women were innfected, the most affected age group is that of elderly people (more than 70 years old) and a maximum value was registered in 2014. The Zitouni Lab data analysis showed that 133 men and 138 women were HBV-positive, the most affected age group is [20-30[and a maximum value was registered in 2015.

Analysis of the Hospital data revealed that 83 men and 25 women were infected by HCV,the most affected age group is that of elderly people (more than 70 years old) and a maximum value was registered in 2016. The Zitouni Lab data analysis showed that23 men and 21 women were HCV-positive, the most affected age group is the elderly people and a maximum value was registered in 2015.

Keywords : Viral Hepatitis, HAV, HBV, HCV, Epidemiology, Prevalence.

الملخص:

يعتبر التهاب الكبد الفيروسي التهابا كبديا حادا مرتبطا بالعدوى الفيروسية. أجريت العديد من الدراسات حول انتشار المرض ، خاصة في الأربعين سنة الماضية ، في المناطق المدارية. حيث أثبتت أن الإصابة بفيروس الالتهاب الكبدي

(ا) شائعة جدًا ، لكن معدل الوفيات منخفض ، وأن فيروسات الالتهاب الكبدي الوبائي فيروس (سي) و (بي) تمثل خطرا يهدد الصحة العامة.

منذ مايو 2010 ، يعتبر التهاب الكبد رابع أهم أولويات الصحة العامة في العالم من قبل منظمة الصحة العالمية ، بعد فيروس نقص المناعة البشرية / الإيدز والملاريا والسل .
الهدف من هذا العمل هو تحليل البيانات الوبائية عن حالات التهاب الكبد الوبائي(ا) و (بي) و(سي) المعلنة على مستوى مستشفى محمد بوضياف بولاية المدية خلال الفترة 2013-2018 وعلى مستوى مختبر زيتوني خلال الفترة 2011-2018 بالنسبة للفيروس (بي) و (سي) وخلال الفترة 2014-2018 بالنسبة للفيروس (ا).

عدد حالات الإصابة بالتهاب الكبد الوبائي(ا) حسب الجنس 18 رجلاً و 17 امرأة في المستشفى و 200 رجل و 163 امرأة في مختبر زيتوني.

الفئة العمرية الأكثر إصابة بهذا الفيروس هي [20-30[في المستشفى و [10-20 [في مختبر زيتوني.
سجلت القيمة الحدية العظمى للإصابة بهذا الفيروس سنة 2016 بالنسبة للمستشفى و سنة 2017 بالنسبة لمختبر زيتوني.

عدد حالات الإصابة بالتهاب الكبد الوبائي(بي) حسب الجنس 102 رجلاً و 44 امرأة في المستشفى و 133 رجل و 138 امرأة في مختبر زيتوني.

الفئة العمرية الأكثر إصابة بهذا الفيروس هي فئة الأعمار الازيد من 70 عاما في المستشفى و [20-30 [في مختبر زيتوني.

سجلت القيمة الحدية العظمى للإصابة بهذا الفيروس سنة 2014 بالنسبة للمستشفى و سنة 2015 بالنسبة لمختبر زيتوني.

عدد حالات الإصابة بالتهاب الكبد الوبائي(سي) حسب الجنس83 رجلاً و 25 امرأة في المستشفى و 23 رجل و 21 امرأة في مختبر زيتوني.

الفئة العمرية الأكثر إصابة بهذا الفيروس هي فئة الأعمار الازيد من 70 عاما في المستشفى و مختبر زيتوني.
سجلت القيمة الحدية العظمى للإصابة بهذا الفيروس سنة 2016 بالنسبة للمستشفى و سنة 2015 بالنسبة لمختبر زيتوني.

الكلمات المفتاحية : التهاب الكبد الفيروسي ، التهاب الكبد (ا) ،التهاب الكبد (بي) ،التهاب الكبد (سي) ، دراسة الوباء ، انتشار المرض.

Sommaire

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS.

LISTE DES FIGURES.

LISTE DES TABLAUX.

INTRODUCTION.....1

PARTIE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.

CHAPITRE I : ETUDE VIROLOGIQUE.

I.1 Virus de l'hépatite A: 2

I.1.1 GERME :.....2
I.1.2 CYCLE INFECTIEUX DU VHA: 2

I.2 Virus de l'hépatite B :..... 3

I.2.1 GERME :.....3
I.2.2 CYCLE INFECTIEUX DU VHB:.....4

I.3 Virus De L'hépatite C : 6

I.3.1 GERME :.....6
I.3.2 CYCLE INFECTIEUX DU VHC: 7
I.3.2.1 Etapes précoces du cycle cellulaire :.....7
I.3.2.2 Réplication :.....8
I.3.2.3 Assemblage et excrétion des virions :.....8

CHARITRE II : MANIFESTATIONS CLINIQUES ET TRANSMISSION.

II.1 Hépatite A: 10

II.1.1 MANIFESTATIONS CLINIQUES :.....10
II.1.2 TRANSMISSION : 11
II.1.2.1 Incubation :.....12
II.1.2.2 Période de contagiosité : 12
II.1.3 EPIDEMIOLOGIE DE L'HEPATITE A :.....13
II.1.3.1 Prévalence de l'hépatite A dans le monde :.....13

II.2 Hépatite B:..... 13

II.2.1 MANIFESTATIONS CLINIQUES :.....13
II.2.1.1 Hépatite B aigue : 14
II.2.1.2 Hépatite B chronique : 15
II.2.2 TRANSMISSION :.....18

II.2.2.1 La transmission sexuelle : 18
II.2.2.2 La transmission parentérale : 18
II.2.2.3 La transmission horizontale: 19
II.2.2.4 La transmission périnatale: 19
II.2.2.5 Selon les zones géographiques: 19
II.2.3 EPIDEMIOLOGIE DE L'HEPATITE B : 20
II.2.3.1 Prévalence de l'hépatite B dans le monde : 20
II.2.3.2 Prévalence de l'hépatite B en Algérie : 21

II.3 Hépatite C : 22

II.3.1 MANIFESTATIONS CLINIQUES : 22
II.3.1.1 Hépatite C aigue : 22
II.3.1.2 Hépatite C chronique: 24
II.3.2TRANSMISSION : 26
II.3.2.1 Transmission par contact avec du sang infecté : 27
II.3.2.2 Transmission de la mère à l'enfant : 27
II.3.2.3 Transmission par voie sexuelle : 27
II.3.2.4 Transmission lors de l'usage de drogues : 27
II.3.3 EPIDEMIOLOGIE DE L'HEPATITE C : 27
II.3.3.1 Prévalence de l'hépatite C dans le monde : 27
II.3.3.2 Prévalence de l'hépatite C en Algérie : 28

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT.

III.1. Hépatite A : 29

III.1.1 DIAGNOSTIC : 29
III.1.1.1 Diagnostic biologique : 29
III.1.2 TRAITEMENT : 29

III.2 Hépatite B : 30

III.2.1 DIAGNOSTIC : 30
III.2.1.1 Les profils sérologiques des différents tableaux cliniques : 30
III.2.2 TRAITEMENT : 33
III.2.2.1 Traitement prophylactique : 33
III.2.2.2 Traitement par IFNα : 33
III.2.2.3 Traitements antiviraux : 34
III.2.2.4 Immunothérapies en développement : 34
III.2.2.5 La vaccination : 35

III.3 Hépatite C : 37

III.3.1 DIAGNOSTIC : 37
III.3.1.1 Le test de dépistage : 37
III.3.1.2 Le dosage des transaminases : 38
III.3.1.3 La recherche du virus C dans le sang : 38

III.3.2 TRAITEMENT : 38

CHAPITRE IV : REPONSE IMMUNITAIRE .

IV.1 Réponse Immunitaire Contre L'hépatite B : 39

IV.1.1 REPONSE IMMUNITAIRE INNEE : 39
IV.1.1.1 Rôle des cellules NK : 39
IV.1.1.2 Rôle des cellules dendritiques plasmacitoïdes (pDCs): 40
IV.1.2 REPONSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE : 41
IV.1.2.1 Réponse des lymphocytes T CD4+ : 41
IV.1.2.2 Réponse des lymphocytes TCD8+ : 42
IV.1.2.3 Réponse à médiation humorale des lymphocytes B: 43

IV.2 Reponse Immunitaire Contre L'hépatite C : 43

IV.2.1 REPONSE HUMORALE : 44
IV.2.2 REPONSES CELLULAIRES : 44
IV.2.2.1 Réponse cellulaire TCD4 -positive : 44
IV.2.2.2 Réponse cellulaire T cytotoxique (CD8-positive): 45

PARTIE II : ETUDE EXPERIMENTALE

II.1 MATERIELS ET METHODES

II.1.1 MATERIELS : 47
II.1.2 METHODES : 47

II.2 RESULTATS ET DISCUSSION

Hépatite A

II.2.1 RESULTATS : 48

II.2.1.1 Répartition selon les années : 48
II.2.1.2 Répartition en fonction du sexe : 49
II.2.1.3 Répartition selon les tranches d'âge : 51
II.2.1.4 Répartition en fonction de l'âge et le sexe: 53
II.2.1.5 Répartition en fonction de l'année et le sexe : 55
II.2.1.6 Répartition en fonction de l'année et l'âge: 57

II.2.2 DISCUSSION : 59

Hépatite B

II.2.3 RESULTATS : 60

II.2.3.1 Répartition selon les années : 60
II.2.3.2 Répartition en fonction du sexe : 62
II.2.3.3 Répartition selon les tranches d'âge : 64
II.2.3.4 Répartition en fonction de l'âge et le sexe: 66
II.2.3.5 Répartition en fonction de l'année et le sexe : 68
II.2.3.6 Répartition en fonction de l'année et l'âge: 69

II.2.4 DISCUSSION : 72

Hépatite C

II.2.5 RESULTATS : 75

II.2.5.1 Répartition selon les années : 75
II.2.5.2 Répartition en fonction du sexe : 77
II.2.5.3 Répartition selon les tranches d'âge : 78
II.2.5.4 Répartition en fonction de l'âge et le sexe: 80
II.2.5.5 Répartition en fonction de l'année et le sexe : 82
II.2.5.6 Répartition en fonction de l'année et l'âge: 84

II.2.6 DISCUSSION : 87
II.2.7 PREVALENCE DES PATIENTS ATTEINTS DES HEPATITES VIRALES: 89

CONCLUSION..... 90

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

Ac Anti HBs :Anticorps Anti HBs

Ac Anti HBc :Anticorps Anti HBc

Ac Anti HBe :Anticorps Anti HBe

ADCC : Antibody- Dependant Cellular Cytotoxicity

ADN :AcideDesoxyribonucléotide

ADNccc : covalently-closed circular DNA (ADN super enroulé)

AgHBc :AntigèneHBc

Ag HBe :AntigèneHBe

AgHBs :Antigène HBs

Ag HBx :AntigèneHBx

ALAT :AlanineAmino-Transférase

ARN : Acide Ribonucléotide

ASAT :Aspartate Amino-Transférase

Bak :BCL2 Antagonist/Killer

Bax :BCL2 Associated X

Bcl-2: B-cell lymphoma 2

CD : Cluster de Differentiation

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

ELISA :Enzyme-LinkedImmunoSorbent-Assay

Gamma GT : gamma glutamyltranspeptidases .

GITR-L: glucocorticoid-induced tumour-necrosis-factor-receptor-related protein

GM-CSF :Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor

HAV cr-1 :*Hepatitis A* virus cellular receptor 1

HVR : Hyper Variable Region

ICOS-L :Inducible T Cell Costimulator Ligand

IFN :Interféron

IgG :Immunoglobuline G

IgM :Immunoglobuline M

IL :Interleukine

IRES : Internal Ribosome Entry Site

LDLR : Low Density Lipoprotein Receptor

LTc : Lymphocyte T cytotoxique

LTCD4+ :Lymphocyte T CD4+

LTCD8+: Lymphocyte T CD8 +

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Ox40L : Ox 40 Ligand

PCR : polymerase Chain Reaction

pDC :plasmacytoid dendritic cell

RT-PCR : Real Time - polymerase Chain Reaction

SGPT :sérum-glutamyl-pyruvate-*transaminase*

SRB1 :scavenger receptor, class B type 1

TCR : T Cell Receptor .

Th : T helper

TNF : TumorNecrosis Factor

VHA :Virus de l'Hépatite A

VHB: Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus d'Immunodéficience Humain

LISTE DES FIGURES

Intitule des figures		Pages
Figure 1	Structure du VHA.	02
Figure 2	Structure et organisation du VHB.	04
Figure 3	Cycle de réplication du VHB.	05
Figure 4	Structure du VHC.	06
Figure 5	La polyprotéine du VHC.	07
Figure 6	Représentation schématique du cycle deréplicationduVHC	09
Figure 7	Histoire naturelle de l'infection VHA aigue.	11
Figure 8	Prévalence de l'hépatite A dans le monde.	13
Figure 9	Histoire naturelle de l'infection VHB aigue.	15
Figure 10	Pathogenèse des infections VHB, VHC.	18
Figure 11	Histoire naturelle de l'infection VHC aigue.	21
Figure 12	Prévalence de l'hépatite B dans le monde.	24
Figure 13	Histoire naturelle de l'infection VHC chronique.	26
Figure 14	Prévalence relative de chaque génotype du VHC par région GBD (Global Burden of Disease region, définie par l'OMS).	28
Figure 15	L'immunothérapie antivirale: les mécanismes induisant le dysfonctionnement des cellules TCD8+.	35
Figure 16	Les différentes stratégies thérapeutiques à base immunitaire qui contrôlent l'infection par le VHB	37
Figure 17	Le fonctionnement des pDC hépatiques.	41
Figure 18	Les différent types cellulaires du système immunitaires qui sont inclus dans l'élimination de l'infection par le VHB.	42
Figure 19	La réponse immunitaire hépatique contre l'infection par le VHC	46
Figure 20	Répartition des patients de VHA selon les années.	48
Figure 21	Répartition des patients de VHA selon les années.	49
Figure 22	Répartition des patients de VHA selon le sexe.	50
Figure 23	Répartition des patients de VHA selon le sexe**.**	50
Figure 24	Répartition des patients de VHA selon les tranches d'âge.	51
Figure 25	Répartition des patients de VHA selon les tranches d'âge.	52
Figure 26	Répartition des patients de VHA selon l'âge/sexe.	53
Figure 27	Répartition des patients de VHA selon l'âge/sexe.	54
Figure 28	Répartition des patients de VHA selon l'année/sexe.	55
Figure 29	Répartition des patients de VHA selon l'année/sexe.	56
Figure 30	Répartition des patients de VHA selon les tranches l'âge/année**.**	57
Figure 31	Répartition des patients de VHA selon l'âge/année.	58

Figure 32	Répartition des patients de VHB selon les années.	60
Figure 33	Répartition des patients de VHB selon les années	61
Figure 34	Répartition des patients de VHB selon le sexe.	62
Figure 35	Répartition des patients de VHB selon le sexe.	63
Figure 36	Répartition des patients de VHB selon les tranches d'âge.	64
Figure 37	Répartition des patients de VHB selon les tranches d'âge**.**	65
Figure 38	Répartition des patients de VHB selon les tranches d'âge/sexe.	66
Figure 39	Répartition des patients de VHB selon les tranches d'âge/sexe.	67
Figure 40	Répartition des patients de VHB selon les tranches d'âge/années	68
Figure 41	Répartition des patients de VHB selon les tranches d'âge/année	69
Figure 42	Répartition des patients de VHB selon les années/sexe	70
Figure 43	Répartition des patients de VHB selon les années/sexe	71
Figure 44	Répartition des patients de VHC selon les années	75
Figure 45	Répartition des patients de VHC selon les années	76
Figure 46	Répartition des patients de VHC selon le sexe	77
Figure 47	Répartition des patients de VHC selon le sexe	78
Figure 48	Répartition des patients de VHC selon les tranches d'âge	79
Figure 49	Répartition des patients de VHC selon les tranches d'âge	80
Figure 50	Répartition des patients de VHC selon les tranches d'âge/sexe	81
Figure 51	Répartition des patients de VHC selon les tranches d'âge/sexe	82
Figure 52	Répartition des patients de VHC selon les tranches d'âge/années	83
Figure 53	Répartition des patients de VHC selon tranches d'âge/années	84
Figure 54	Répartition des patients de VHC selon les années/sexe	85
Figure 55	Répartition des patients de VHC selon les années/sexe	86
Figure 56	Pourcentage des cas déclarés des hépatites virales.	89
Figure 57	Pourcentage des cas déclarés des hépatites virales.	89

LISTE DES TABLEAUX

Intitule des tableaux		Pages
Tableau 1	Répartition des porteurs de VHA selon les années	48
Tableau 2	Répartition des patients ayant analysé pour le VHA selon les années	49
Tableau 3	Répartition des porteurs de VHA selon le sexe	49
Tableau 4	Répartition des patients ayant analysé pour le VHB selon le sexe	50
Tableau 5	Répartition des porteurs de HAV selon les tranches d'âge	51
Tableau 6	Répartition des patients ayant analysé pour le VHAselon les tranches l'âge	52
Tableau 7	Répartition des porteurs de HAV selonl'âge/sexe	53
Tableau 8	Répartition des patients ayant analysé pour le VHAenfonctiond'âge/sexe	54
Tableau 9	Répartition des cas de HA selonl'année/sexe	55
Tableau 10	Répartition des patients ayant analysé pour le VHAenfonction de l'année/sexe	56
Tableau 11	Répartition des malades de HA selonl'année/âge	57
Tableau 12	Répartition des patients ayant analysé pour le VHAselonl'année/âge	58
Tableau 13	Répartition des patients ayantanalysé pour le VHB selon les années	60
Tableau 14	Répartition des porteurs de VHB selon les années	61
Tableau 15	Répartition des patients ayantanalysé pour le VHB selon le sexe	62
Tableau 16	Répartition des porteurs de VHB selon le sexe	62
Tableau 17	Répartition des patients ayantanalysé pour le VHB selon les tranches d'âge	63
Tableau 18	Répartition des porteurs de VHB selonl'âge	64
Tableau 19	Répartition des patients ayantanalysé pour leVHBenfonction de l'âge /sexe	65
Tableau 20	Répartition des malades de l'hépatite B enfonction de l'âge/sexe	66
Tableau 21	Répartition des pourcentages des casd'hépatite B positifsenfonction de l'âge /années	67
Tableau 22	Répartition des pourcentages des casd'hépatite B positifsenfonction de l'âge /années	68
Tableau 23	Répartition des patients ayantanalysé pour leVHBen function d'années /sexe	69
Tableau 24	Répartition des patients ayantanalysé pour leVHBenfonctiond'années /sexe	70
Tableau 25	Répartition des patients ayantanalysé pour le VHC selon les années	75
Tableau 26	Répartition des porteurs de VHC selon les années	76
Tableau 27	Répartition des patients ayantanalysé pour le VHC selon le sexe	77
Tableau 28	Répartition des porteurs de VHC selon le sexe	77
Tableau 29	Répartition des patients ayantanalysé pour le VHC selon les tranches d'âge	78
Tableau 30	Répartition des porteurs de VHC selonl'âge	79
Tableau 31	Répartition des patients ayantanalysé pour le VHC enfonction de l'âge /sexe	80

Tableau 32 Répartition des malades de l'hépatite C enfonction de l'âge/sexe	81
Tableau 33Répartition des pourcentages des casd'hépatite C positifsenfonction de l'ge/années	82
Tableau 34Répartition des pourcentages des casd'hépatite C enfonction de l'âge / années	83
Tableau 35Répartition des patients ayantanalysé pour le VHC enfonctiond'années / sexe	84
Tableau 36 Répartition des patients ayantanalysé pour le VHB enfonctiond'années/ Sexe	85

Introduction

Introduction :

Les hépatites virales regroupent des infections aux manifestations cliniquestrès différentes suivant le virus en cause. Depuis l'identification il y a un peuplus de 30 ans du premier virus hépatotrope, le virus B, cinq autres virus - A,C, D, E et G - ont été caractérisés et la liste pourrait s'allonger. Bien que, dans une majorité de cas, la primo-infection passe inaperçue, elle peut donner lieu à une hépatite aiguë, parfois même fulminante, et nécessiter une transplantation hépatique. L'évolution vers la chronicité de l'infection par les virus B et C, pouvant conduire au développement d'un carcinome hépatocellulaire, constitue un problème de santé publique majeur, d'autant que les traitements actuellement disponibles sont d'une efficacité limitée. La prévention vaccinale, arme idéale pour lutter contre les maladies infectieuses, ne concerne aujourd'hui que les hépatites A et B.

Le VHC est présent dans toutes les régions du monde mais avec des variations géographiques entre Afrique (5.3%), Amérique (1.7%), Méditerranée Orientale (4.6%), Europe (1%), Asie du Sud-est (2.2%) et Pacifique Occidentale (3,9%). L'OMS a même défini des niveaux de prévalence regroupés comme suit: <1%; 1-2,49 %; 2,5-4,99 %; 5-9,99%et ≥ 10 % **[**1].

L'infection par VHB constitue un véritable problème de santé publique dans plusieurs régions du globe terrestre, par sa fréquence, ses complications et ses conséquences socio-économiques. En effet,5% de la population mondiale sont porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) avec un million de décès par an selon Bougoudogo et al **[**2-3].

Dans ce travail on va se baser sur la réalisation d'une synthèse des connaissancesépidémiologiques des hépatites virales A, B et C.

Ce mémoire présente l'analyse des données épidémiologiques sur les cas des hépatites A, B et C déclarés au niveau de l'hôpital Mohamed BOUDIAF de la Wilaya de Médéa, durant la période 2013-2018, et le Laboratoire privé ZITOUNI, durant la période 2011-2018.

PartieI

Synthèse bibliographique

I

Etude virologique

I.1Virus de l'hépatite A:

L'hépatite A est une infection hépatique virale provoquée par le virus de l'hépatite A (VHA) et est transmise principalement par voie féco-orale le plus fréquemment via des aliments contaminés.

Elle sévit sous forme sporadique ou épidémique. L'hépatite A est dans 99% des cas bénigne ; dans 1 % des cas, chez des personnes plus âgées, elle peut être plus grave, voire fulminante[4].

I.1.1Germe :

Le virus de l'hépatite A (VHA) appartient au genre hépatovirus de la famille des *picornaviridae*. Il est constitué d'un ARN entouré d'une capside protéique et est non enveloppé (figure 1). Il existe un seul sérotype du virus[4].

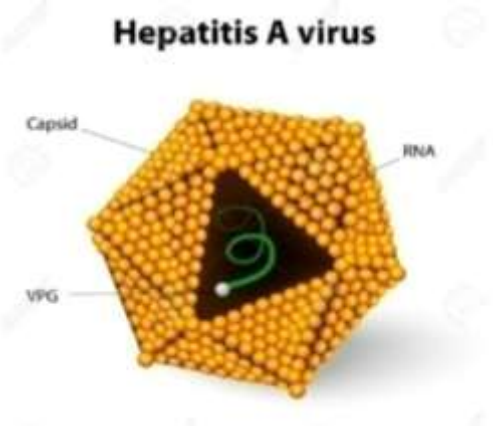


Figure 1: Structure du VHA[5].

I.1.2 Cycle infectieux du VHA:

Le VHA pénètre habituellement dans l'organisme par la voie orale. Sa résistance au pH acide lui permet de traverser l'estomac, après il se répliquerait dans les cellules de l'intestin grêle avant de gagner le foie, où il se multiplie dans le cytoplasme des hépatocytes après son adsorption sur des récepteurs mucine-like HAVcr-1. Les particules virales nouvellement synthétisées sont entraînées dans la circulation générale par le sang des sinusoïdes hépatiques et des veines centrolobulaires, et vers l'intestin par la bile.

L'excrétion du virus dans les selles débute quinze jours environ après l'ingestion du virus, augmente jusqu'à la phase de prodromes, puis diminue rapidement après l'apparition de l'ictère. La phase de virémie a lieu en même temps que l'excrétion fécale et persisterait en moyenne 79 jours après[6].

I.2Virus de l'hépatite B

Le virus de l'hépatite B (VHB) infecte plus de 350 millions de personnes dans le monde et environ 20% des personnes infectées développent une hépatite chronique, pouvant mener à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire[4], ce qui représente un problème majeur de santé publique[8].

- C'est en 1963 que Baruch S. Blum berg et son équipe mirent en évidence, un nouvel antigène nommé : antigène Australie qui réagissait spécifiquement avec des sérums de patients hémophiles américains polytransfusés [9-10].
- Cet antigène, sera ultérieurement associé de façon spécifique à une hépatite post-transfusionnelle dite hépatite B en 1967-1968.
- En 1970 Dane et ses collaborateurs, grâce à la microscopie électronique, identifient des particules, agglutinables par des anticorps spécifiques de l'antigène Australie (particules de Dane)[11].
- L'antigène Australie sera ensuite identifié comme étant la protéine de surface du virus de l'hépatite B, AgHBs.
- En 1976, l'équipe de P. Maupas, de Tours, publie les premiers résultats d'une vaccination contre le VHB utilisant comme source vaccinale l'antigène Australie [12-13].
- En 1985, le premier vaccin mondial obtenu par génie génétique et commercialisé est le vaccin contre l'hépatite B [14-15].

I.2.1 Germe :

Le VHB est un virus à ADN partiellement double brin de la famille des *hepadnaviridae* capable d'infecter les hépatocytes humains [16]. Les virions du VHB sont des particules formées d'une enveloppe extérieure de lipoprotéines contenant des antigènes du virus, à

l'intérieur de l'enveloppe se trouve la nucléocapside virale contenant l'ADN du VHB et la polymérase[17-18] (figure 2).

On retrouve cinq antigènes majeurs composant le VHB :

1- HBs retrouvé au niveau de l'enveloppe et codé à partir de la région préS-S[18-19].

2- HBc retrouvé dans la capside et codé à partir de la région préC-C[19].

3- HBe qui est principalement sécrété, est codé à partir de la région préC-C[20].

4- La polymérase retrouvée dans la nucléocapside , codée à partir de la région P.

5- HBx dont le rôle n'est pas complètement défini, codé à partir de la région X[2].

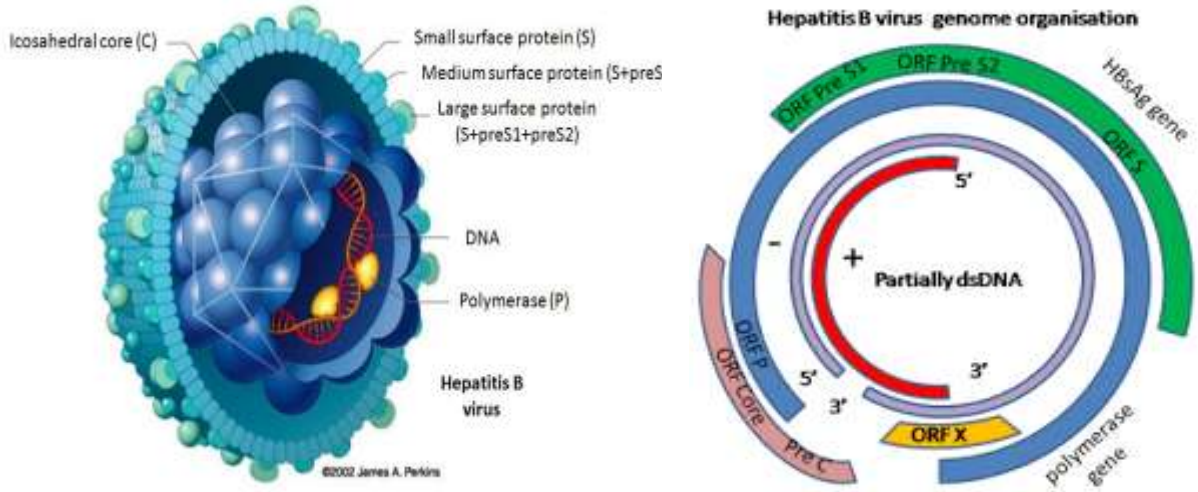


Figure 2 : Structure et organisation du VHB[22].

I.2.2 Cycle infectieux du VHB:

Le cycle de réplication virale du VHB est très complexe (figure 3). Ainsi le VHB est l'un des rares non rétrovirus à utiliser une reverse transcriptase lors de sa réplication. Les particules virales en circulation sont capables de se lier à certains récepteurs cellulaires afin d'être internalisées dans les hépatocytes.

La nucléocapside se retrouve alors dans le cytoplasme et est transportée vers le noyau où elle libère l'ADN viral qui prend alors une forme d'ADN super enroulé (ADNccc), ce qui représente l'une des particularités du cycle du VHB [23-24]. L'ADN viral est alors transcrit en ARN et transporté dans le cytoplasme où il est traduit pour former les différentes protéines virales. Au cours de la formation du virion, l'ARN est incorporé dans la nucléocapside puis

retro-transcrit en ADN viral [25]. Un certain nombre de ces particules sont capables de retourner dans le noyau pour maintenir un pool conséquent d'ADNccc [26].

Néanmoins, la majorité de ces particules de core vont acquérir une enveloppe et être reléguées dans la circulation afin de pouvoir infecter d'autres cellules. En plus des particules virales, les cellules infectées produisent des particules non infectieuses exprimant l'un des antigènes majeurs (Ag HBs) et composées uniquement de l'enveloppe de glycoprotéines [18]. Ces particules représentent la majorité des particules virales produites.

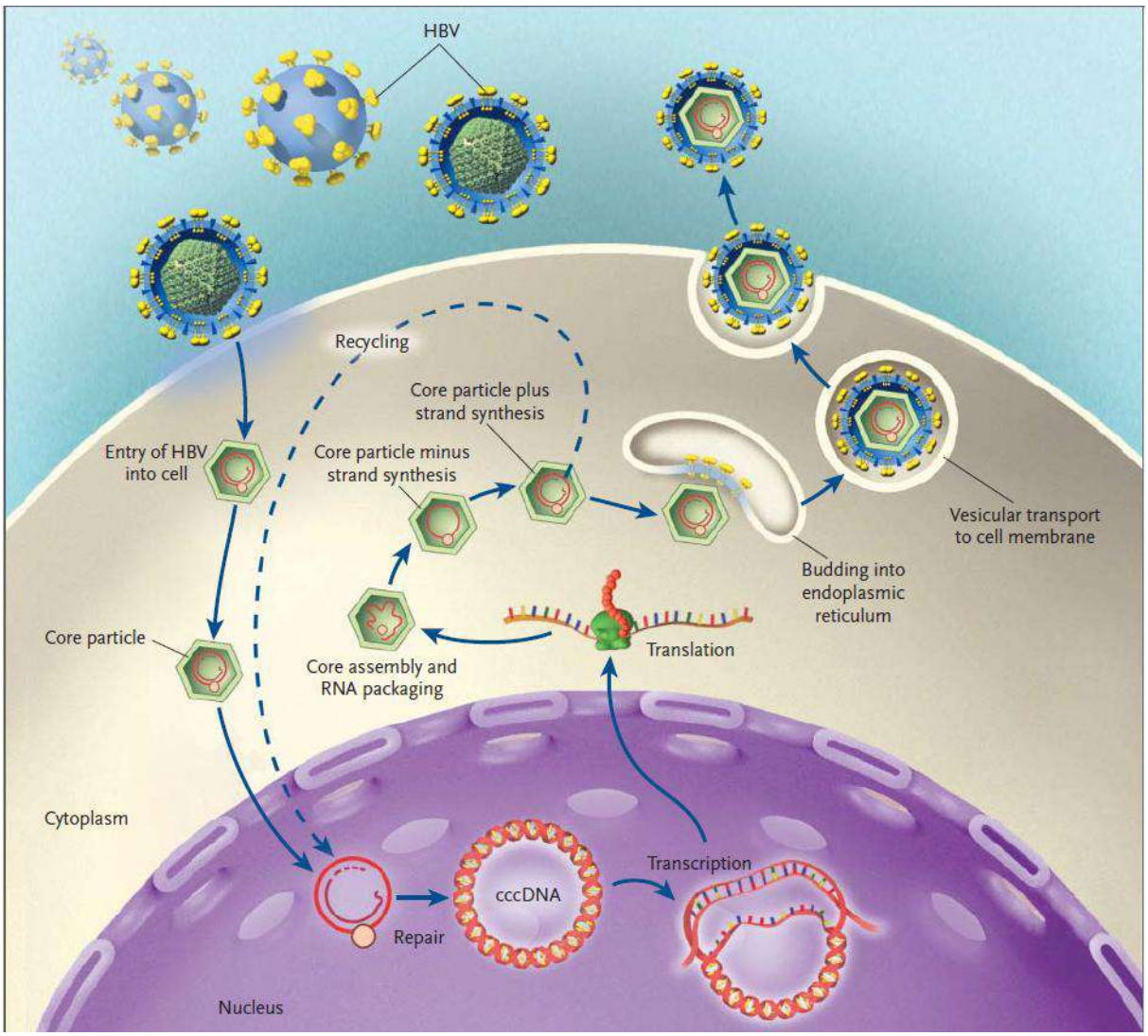


Figure3 : Cycle de réplication du VHB [27].

I.3 Virus de l'hépatite C :

L'hépatite C est une affection hépatique provoquée par un virus à ARN, cette infection constitue un problème majeur de santé publique puisqu'elle touche environ 3% de la population mondiale, soit plus de 170% millions de personnes infectés [28].

- En 1947 les termes hépatite A et hépatite B ont été introduits pour distinguer les hépatites infectieuse (épidémiques) des hépatites sériques (jaunisses) [29].
- Au milieu des années 1970, le Dr Alter a démontré 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 [30-31].
- Dès lors, l'existence d'une troisième forme d'hépatite liée à une infection virale a été suspectée, initialement baptisée hépatite non A non B, sont restés sans résultat pendant une décennie.
- Au début des années 80, cet agent a été caractérisé comme un microorganisme de 50nm de diamètre, possédant probablement une enveloppe lipidique [32-33].
- En 1989 il aura fallu attendre les progrès de la biologie moléculaire pour que le génome du virus responsable des hépatites non-A non-B, devenu depuis le virus de l'hépatite C (VHC), soit entièrement connu [34].

I.3.1 Germe :

Le VHC appartient à la famille des *Flaviviridae*, genre *Hepacivirus***.** L'analyse phylogénique de séquences partielles ou complètes de souches virales isolées dans les cinq continents a permis d'identifier 6 groupes principaux, appelés (génotypes), numérotés de 1 à 6 et plus d'une centaine de (sous types) identifies au sein de chaque génotype par une lettre minuscule (1a,1b,1c, etc.) . Les génotypes diffèrent les uns des autres par 31 à 34% de leur séquence nucléotidique et environ 30 % de leur séquence aminoacidique (figure 4).

Les sous-types diffèrent les uns des autres par 20 à 23 % de leur séquence nucléotidique, avec des différences importantes selon la région du génome considérée [35].

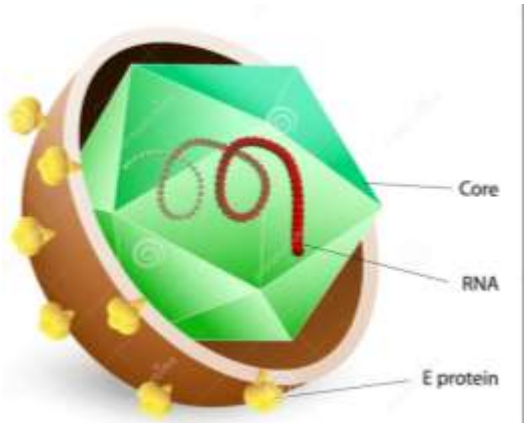


Figure 4 : Structure du VHC[36].

I.3.2 Cycle infectieux du VHC:

I.3.2.1Etapes précoces du cycle cellulaire :

Les étapes précoces du cycle cellulaire du VHC mettent en jeu deux groupes d'acteurs : les protéines de surface du virus et les molécules de surface cellulaire impliquées dans le complexe du récepteur. Les deux glycoprotéines d'enveloppe du VHC, E1 et E2, sont localisées à la surface cellulaire et organisées en complexes hétérodimériques non covalents (figure 4).

Elles jouent un rôle important dans l'entrée virale et la fusion, qui libère le génome viral dans le cytoplasme cellulaire [37-38].

Des régions hypervariables ont été identifiées au sein de ces protéines, dont la région hypervariable 1(HVR1), localisée à l'extrémité N-terminale de la glycoprotéine d'enveloppe E2, qui est une des cibles principales de la réponse neutralisante anti-VHC [39].

La traduction du cadre de lecture ouvert du VHC est sous la dépendance d'une structure ARN repliée localisée dans la région 5' non codante du génome viral, le site interne d'entrée du ribosome (Internal Ribosome Entry Site, ou IRES) (figure5)**.**

Le cadre de lecture ouvert contient 9024 à 9111nucléotides en fonction du génotype viral. Sa traduction aboutit à la production d'une glycoprotéine unique qui est en suite clivée pour donner naissance aux différentes protéines virales, structurales (protéine de capside, glycoprotéines d'enveloppe E1et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B).

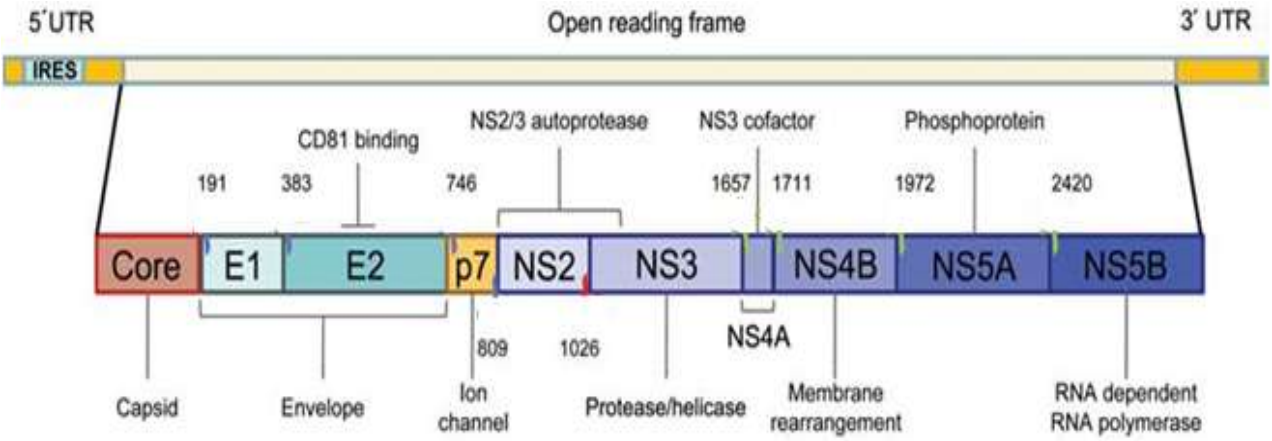


Figure 5 :La polyprotéine du VHC[40].

I.3.2.2 Réplication :

La réplication du VHC (synthèse des ARN viraux génomiques) est assurée par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN virale (protéine NS5B) au sein du complexe de réplication, dont la formation résulte de réarrangements des membranes intracellulaires et qui associe protéines virales non structurales, protéines cellulaires et molécules d'ARN en formation[41] (figure 6).

I.3.2.3 Assemblage et excrétion des virions :

Les étapes tardives du cycle viral sont mal connues. La formation des particules virales est initiée par l'interaction de la protéine de capside avec l'ARN génomique [42-43].

L'assemblage semble avoir lieu au sein du réticulum endoplasmique[44], tandis que les étapes ultérieures de maturation surviendraient à la fois dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi[45] (figure 6) . Les mécanismes d'excrétion des particules virales néoformées ne sont pas connus et font sans doute appel à l'appareil sécrétoire cellulaire.

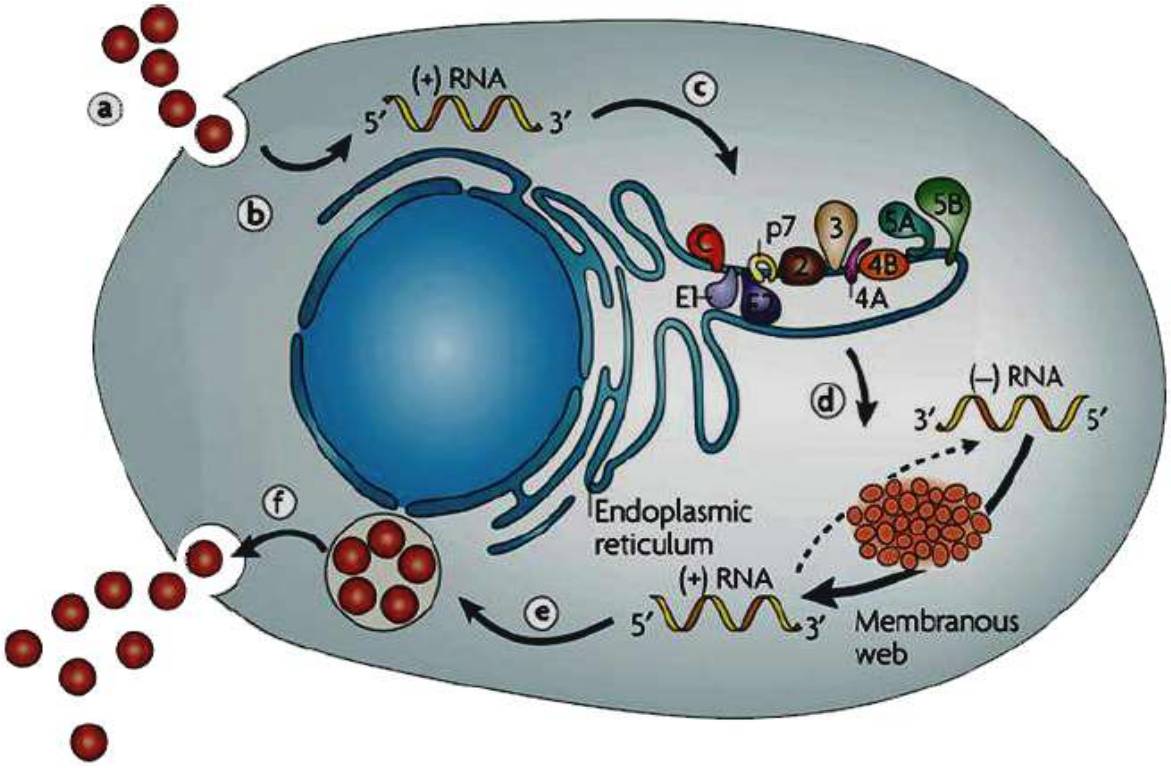


Figure 6 *:* Représentation schématique du cycle deréplicationduVHC[**Moradpouretal.,2007,** Nature ReviewsMicrobiology].

LecyclederéplicationduVHCsedérouleenplusieursétapes.AttachementdesprotéinesE1E2duVHCaveclescandidatsrécepteurs(SRB1,CD81,LDLR…)delacellulecible(a);Décapsidation(b);Traductiondelapolyprotéine(c);Réplicationdugénomeviral(d);Assemblage(e);Maturationetlibérationdesvirions(f).

II

Manifestations Cliniques et Transmission

II.1 Hépatite A:

II.1.1 Manifestations cliniques :

L'hépatite A est une affection aiguë en règle bénigne.

La fréquence et la sévérité des signes cliniques augmentent avec l'âge. Alors que plus de 90% des enfants infectés avant l'âge de 5 ans sont complètement asymptomatiques, 70 à 80 % des adultes infectés présentent une hépatite aiguë avec :

- Fièvre.
- Troubles digestifs.
- Ictère.
- Urines foncées.
- Selles décolorées.
- Augmentation des ALAT (figure7).

L'évolution est le plus souvent spontanément favorable notamment chez l'enfant. La mortalité globale liée à l'infection par le VHA est estimée entre 0,2% et 0,4% des cas symptomatiques mais elle dépasse 2% après 40 ans. Elle est le fait des formes graves subfulminantes ou fulminantes qui s'observent plus fréquemment chez l'adulte et en particulier ceux porteurs d'une hépatopathie chronique sous-jacente. Ces formes graves, qui surviennent aussi au cours de la grossesse, peuvent nécessiter une transplantation hépatique en urgence.

L'hépatite A peut être grave, voire fulminante, particulièrement chez les personnes souffrant d'une maladie hépatique chronique préexistante et les personnes immunosupprimées .

Si l'hépatite A n'évolue jamais vers la chronicité des rechutes apparaissent après une hépatite asymptomatique. [3]

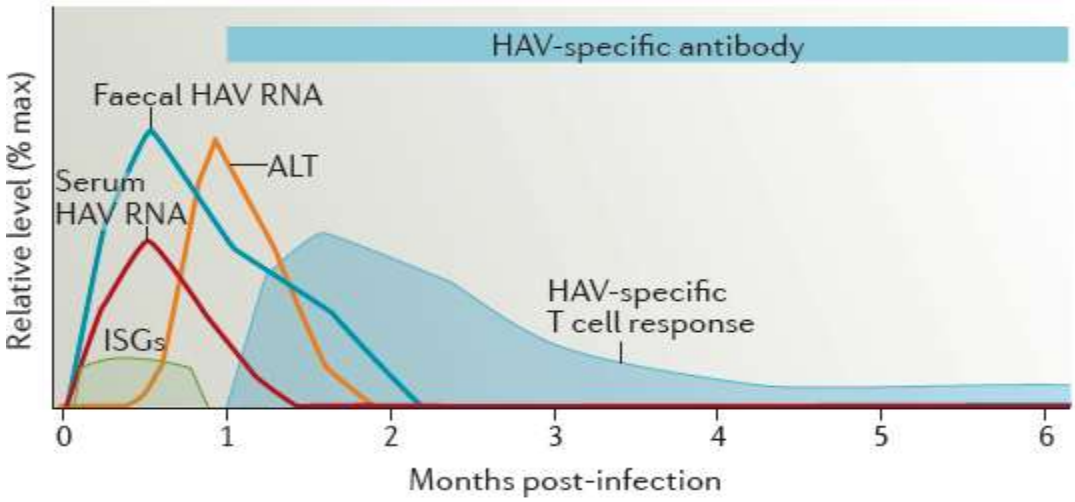


Figure 7 : Histoire naturelle de l'infection VHA aigue[46].

- ***Complications :***

Des cas occasionnels de:

- Encéphalite.
- Syndrome de Guillain-Barré.
- Cholécystite.
- Pancréatite aiguë.
- Anémie hémolytique.
- Purpura thrombocytopénique.
- Arthrite.
- Vasculite.
- Cryoglobulinémie .
- insuffisance rénale aiguë ont été rapportés.

Le taux de létalité de l'hépatite A varie selon l'âge : il est très faible (0,1 %) chez les enfants de moins de 15 ans et s'élève à 12,5 % chez les patients âgés de 60 ans et plus hospitalisés pour l'hépatite A [47].

II.1.2 Transmission :

Le VHA se transmet principalement de personne à personne par voie féco-orale.

Ce mode de transmission est responsable des cas sporadiques et des épidémies communautaires.

La consommation de boissons ou d'aliments souillés, tels que les fruits de mer ou les crudités, est incriminée.

Des transmissions transplacentaires, transfusionnelles et par des rapports sexuels de type génito-anal ont été décrites.

Le VHA peut facilement se transmettre en service de garde et dans les familles, particulièrement en présence d'enfants de moins de 6 ans.

La transmission en milieu scolaire est peu fréquente.

Certaines personnes sont plus susceptibles de contracter l'hépatite A :

- Les personnes qui séjournent dans des régions où l'hépatite A est endémique.
- Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.
- Les utilisateurs de drogues illicites par voie orale, par inhalation ou par injection.
- Les personnes faisant partie des communautés dans lesquelles surviennent des éclosions d'hépatite A ou dans lesquelles l'hépatite A est endémique [47].

Le VHA est excrété dans les selles d'une personne infectée une àdeux semaines avant le début des premiers symptômes et sa concentrationdiminue rapidement après leur apparition.

Le pic d'excrétion du VHA se situe dans la semaine précédant le début des symptômes et correspond à la période de contagiosité maximale.

La baisse de l'incidence chez l'enfant et l'adolescent, liée à la réduction de la circulation du virus, a entraîné une baisse de l'immunité à l'âge adulte, ce qui favorisera théoriquement l'éclosion d'épidémies chez les adultes [47].

II.1.2.1 Incubation :

La période d'incubation est de 15 à 50 jours (de 28 à 30 jours en moyenne). La durée d'incubation varie en fonction de la quantité de virus à laquelle le sujet a été exposé : plus la quantité de virus est grande, plus la période d'incubation est courte.

II.1.2.2 Période de contagiosité :

Le virus est excrété dans les selles deux semaines avant le début de l'ictère jusqu'à au moins 1 semaine après. L'excrétion fécale est brève mais intense mais peut être plus prolongée

(jusqu'à 6 mois) en particulier chez les nourrissons. Le virus est également présent dans le sang durant la même période [4].

II.1.3. Epidémiologie de l'hépatite A :

II.1.3.1 Prévalence de l'hépatite A dans le monde :

Dans le monde, l'hépatite A est associée au manque d'eau potable et au manque de moyens d'assainissement, c'est pourquoi dans certains pays l'hépatite A est endémique.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 1,5 millions le nombre annuel de cas d'hépatite A à l'échelle mondiale. Les taux de séroprévalence les plus élevés sont rapportés en Amérique centrale, en Amérique du Sud, en Afrique, en Inde, au Moyen-Orient et en Asie.

Toute personne n'ayant jamais été infectée ni vaccinée peut contracter l'hépatite A. Des éclosions en service de garde ont été rapportées occasionnellement depuis 1970, mais sont en diminution important [47].

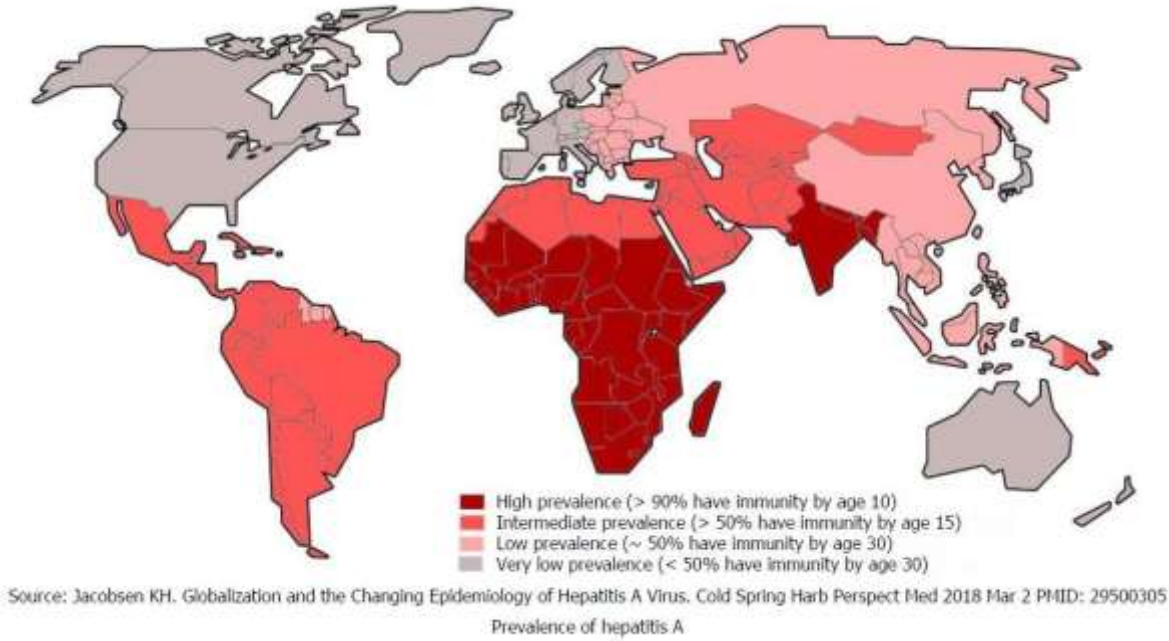


Figure 08: Prévalence de l'hépatite A dans le monde.

II.2 Hépatite B:

II.2.1 Manifestations cliniques :

L'hépatite B est une maladie à long terme. Son évolution est lente et progressive. La sévérité de l'atteinte hépatique observée lors d'une infection par VHB varie fortement selon les individus et notamment en fonction de l'âge au moment de la contamination.

Lors d'une contamination à l'âge adulte, dans plus de 90% des cas, les personnes infectées développent une hépatite aigue très rapidement résolutive grâce au contrôle du système immunitaire. Dans 5% des cas chez l'adulte et 90% des cas chez l'enfant, l'hépatite aigue évolue vers la chronicité [48-49].

En absence de traitement, cette chronicité peut par la suite évoluer en cirrhose hépatique voire hépatocellulaire. En fait, l'évolution vers la chronicité est plus fréquente chez les sujets immunodéprimés (infection VIH, transplantés ou hémodialysés) que chez les sujets immunocompétents.

Etant peu cytolytique, c'est l'intensité variable du conflit entre ce virus et les défenses immunitaires qui détermine la gravité de l'infection et le polymorphisme clinique de l'hépatite B. Les défenses immunitaires mettent en jeu deux mécanismes :

- Les lymphocytes T qui attaquent et détruisent les cellules malades.
- Les lymphocytes B qui synthétisent les anticorps spécifiques neutralisant les virus circulants.

II.2.1.1 Hépatite B aigue :

II.2.1.1.1Incubation :

Après la contamination, l'incubation est longue et peut durer de 30 à 120 jours (en moyenne 10 semaines). En fin de période, des manifestions pseudo-grippales (fièvre, frissons, céphalées, myalgies, douleurs articulaires) et, dans la moitié des cas, de troubles digestifs peuvent être observés.

II.2.1.1.2Phase 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 sériques.

II.2.1.1.3Guérison :

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

II.2.1.1.4 Les formes cliniques de l'hépatite B aigue :

A.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.

B. Hépatite fulminante :

Les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave : hépatites fulminantes ou subfulminantes (0,1% des cas), avec nécrose hépatique massive qui s'accompagne d'un ictère à bilirubine conjuguée, d'une atrophie hépatique avec une transaminasémie très élevée (figure 9) et syndrome hémorragique dû, en partie, au défaut de synthèse des facteurs de coagulation fabriqués par le foie, et en partie à des phénomènes de coagulation intravasculaire.

La mortalité globale est de l'ordre de 80% en l'absence de greffe hépatique. Le VHB est à l'origine de 70% des hépatites fulminantes virales [50].

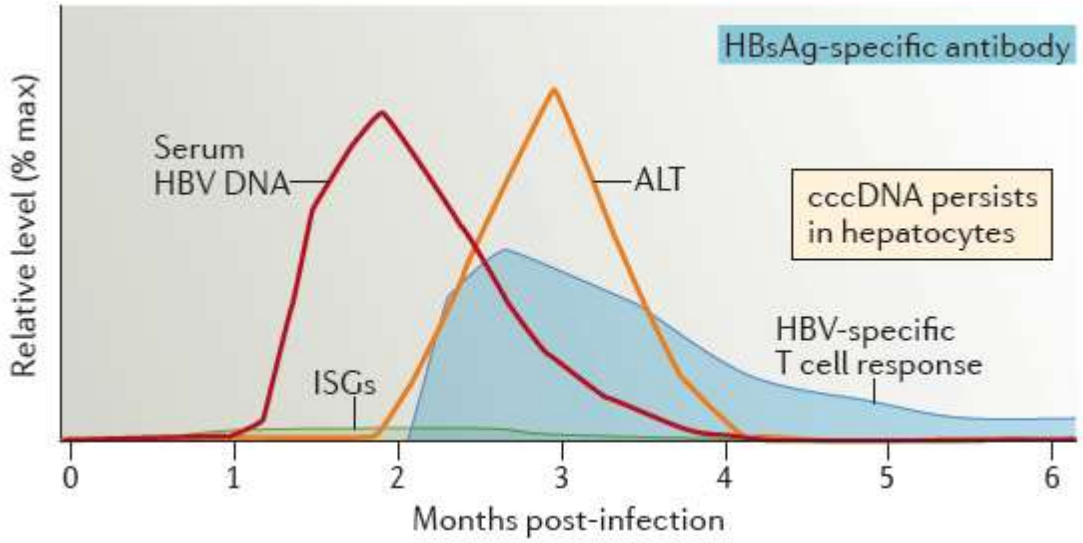


Figure 09: Histoire naturelle de l'infection VHB aigue [46].

II.2.1.2 Hépatite B chronique :

Elle se développe au cours 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 nouveaux-nés infectés ou chez les sujets immunodéprimés ou souffrant de maladies débilitantes.

II.2.1.2.1 Les formes cliniques de l'hépatite B chronique :

a. Immunotolérance :

la phase réplicative ou phase de "tolérance immune" survient le plus souvent suite à une transmission verticale du virus. Elle est caractérisée par l'absence de réaction immunitaire efficace de l'organisme contre le VHB. Elle correspond à une forte multiplication du VHB dans le foie, confirmée par la persistance de l'antigène HBe et HBs et la présence d'une grande quantité d'ADN viral dans le sang. Cette phase de tolérance immune dure plusieurs années. La mise en place de l'hépatite chronique demeure faible, comme témoigne l'élévation modérée des transaminases, lesquelles sont parfois normales. Les lésions hépatiques sont minimes, voire absentes.

b. clairance virale (phase immunoactive) :

Au cours de cette phase la réponse immunitaire adaptative se met en place ce qui conduit à la lyse des hépatocytes infectés. Ce processus peut durer de plusieurs mois à plusieurs années. Une diminution progressive et fluctuante du taux des marqueurs de la réplication virale, est donc observée. Le taux sérique des ALAT augmente et on observe le développement d'une hépatite active avec des lésions histologiques nécrotiques et inflammatoires, puis l'apparition d'une fibrose cicatricielle(figure 9).

c. Stade de porteurs inactifs HBsAg :

La réplication virale est efficacement contrôlée par le système immunitaire de l'hôte de façons spontanée ou sous l'effet conjoint d'un traitement antiviral. La réplication au sein des hépatocytes est donc minime.

Les antigènes viraux sont également très faiblement exprimés, réduisant ainsi la lyse des cellules infectées par les lymphocytes cytotoxiques. Le taux sérique des ALAT se normalise traduisant une absence d'activité inflammatoire hépatique. Le risque de développer une cirrhose ou une CHC est moindre pendant cette phase (figure 9).

d. Réactivation :

Une réactivation virale à partir de copies d'ADNccc persistant dans les noyaux des hépatocytes est toujours possible dans un contexte d'immunosuppression constitutionnelle ou acquise. Cette phase est généralement asymptomatique avec la réapparition d'une nécro inflammation du foie. Elle peut se produire chez des sujets porteurs chroniques en phase de rémission et correspond à la disparition des Ac anti-HBe et à la réapparition de l'AgHBeet de l'ADN VHB dans le sérum. Elles peuvent aussi avoir lieu chez des sujets présent entant un profil sérologique d'hépatite B ancienne résolus. La reprise de la réplication virale peut avoir comme conséquence le développement d'une hépatite chronique "AgHBe négative", ainsi que le développement de lésions hépatiques [50].

II.2.1.2.2Complications de l'hépatite B chronique :

La chronicité de l'infection favorise le développement de maladies sévère du foie comme la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire CHC.

a. Fibrose/cirrhose :

Le risque global de développer une cirrhose au cours d'une hépatite chronique a été évalué entre 15 et 40% . Les complications de la cirrhose sont l'hypertension portale , l'insuffisance hépatocellulaire et le CHC.

Les lésions hépatiques sont en partie dues à la réponse immunitaire médiée par lymphocytes T cytotoxiques (LTc) et les cellules NK. En effet, le VHB n'est pas cytopathique. Une réponse cellulaire dirigée contre les antigènes du VHB se met en place et les lymphocytes T vont éliminer les hépatocytes infectés entrainant ainsi une inflammation puis une nécrose des tissus. Les activités inflammatoire et nécrotique hépatiques prolongées évoluent ensuite vers le développement d'un tissu cicatriciel ou fibrose. Annuellement, 2 à 10% des patients chroniquement par VHB développent une cirrhose (figure 10).

b. Carcinome hépatocellulaire :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur épithéliale développée à partir des hépatocytes. Il représente la forme majoritaire de cancer primitif du foie.

Le CHC est un processus complexe qui comporte probablement plusieurs étapes et un temps de latence important entre l'infection primaire 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.

L'infection virale chronique pourrait jouer un rôle indirect en induisant une réponse immunitaire et une maladie nécro-inflammatoire, favorisant la libération de radicaux oxygénés, de cytokines et de facteurs de croissance. Dans ce contexte, la régénération hépatique serait accompagnée d'un risque accru de lésions de l'ADN et d'altérations génétiques. La survenue d'un certain nombre de CHC sur un foie non pathologique est un argument fort pour affirmer un rôle direct du VHB dans le processus tumoral. Cependant, le ou les mécanisme(s) exact(s) de survenue de cette carcinogenèse liée au VHB reste (nt) à déterminer. Même si l'évolution vers le CHC est multifactorielle, le rôle du virus reste déterminant [50] (figure 10).

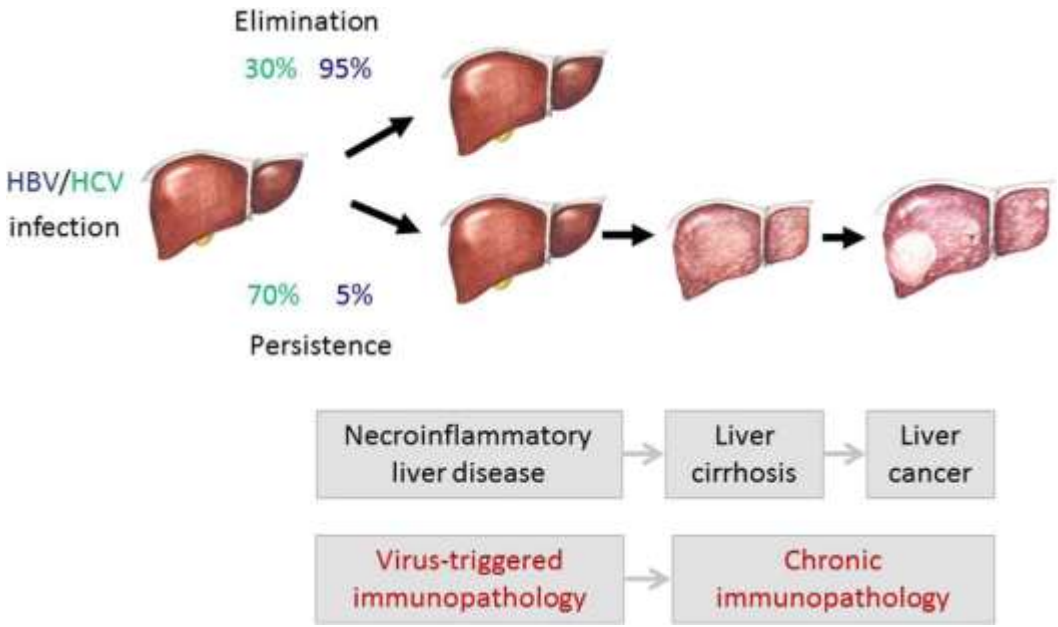


Figure 10 : Pathogenèse des infections VHB, VHC [43].

II.2.2 Transmission :

La contagiosité du VHB est liée à sa présence dans la plupart des liquides biologiques des sujets infectés : le sang (108 à 109 virions par millilitre), le sperme et les sécrétions vaginales (106 à 107 par millilitre), la salive (105 à 107 par millilitre), et à un titre plus faible dans le lait maternel et les urines.

Cette contagiosité est également liée à la résistance du virus dans le milieu extérieur et à sa capacité de garder son pouvoir infectieux pendant plus de 7 jours à température ambiante [51].

Selon l'OMS, le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus contaminant que le VIH.

Quatre modes de transmission sont classiquement identifiés : la voie sexuelle, la voie parentérale, la voie horizontale et la voie périnatale ou verticale [52].

II.2.2.1 La transmission sexuelle :

Le VHB se transmet très facilement par des rapports non protégés avec une personne porteuse de l'Ag HBs du VHB.

Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80%.

Le risque augmente avec le nombre de partenaires sexuels, les années d'activité sexuelle, et le type de rapports notamment les rapports anaux réceptifs [53].

II.2.2.2La transmission parentérale :

Le VHB peut se transmettre chez les usagers de drogue, par voie intraveineuse ou per-nasale, lors de l'échange de matériel infecté.

Il peut également être transmis lors de soins, notamment par :

- des injections administrées avec des aiguilles ou des seringues réutilisées sans stérilisation.
- contact des muqueuses avec du matériel souillé insuffisamment décontaminé
- l'administration de produits sanguins dans les pays où aucun dépistage de l'AgHBs n'est pratiqué sur les dons de sang. Dans les pays développés, malgré les tests, il y a 2 à 16 cas de transmission par million d'unités de sang.
- la chirurgie
- l'hémodialyse [53].

II.2.2.3 La transmission horizontale:

Elle se produit par des contacts étroits avec des porteurs chroniques au sein de la famille ou en collectivité. Elle résulte le plus souvent du contact de lésions cutanées ou muqueuses avec du sang contaminé, ou le partage d'objets tels que brosse à dents, rasoir, etc...

II.2.2.4La transmission périnatale:

La transmission périnatale de mère atteinte d'une infection chronique à son nouveau-né se produit habituellement au moment de la naissance [54].

II.2.2.5Selon les zones géographiques:

Tout comme l'incidence et la prévalence, les modes de transmissions prédominants sont variables selon les régions du monde en fonction de leur développement socioéconomique.

a. ***En zone de forte endémie:***

La contamination par le VHB est acquise très précocement, par transmission périnatale ou horizontale dans l'enfance [55-56].

La transmission est plutôt périnatale en Asie, et horizontale en Afrique [51][57].
L'âge au moment de l'infection est le principal facteur qui détermine l'issue de la maladie.
90% des nouveaux-nés, 30% des enfants infectés entre 1 et 5 ans, et 6% de ceux infectés entre 5 et 15 ans évoluent vers la chronicité[57-58]. Alors que l'infection par le VHB guérit dans plus de 95% des cas chez les adultes immunocompétents [53].
Dans les pays en voie de développement, la transmission parentérale liée aux soins est un mode de contamination important [53] [59].
La transmission sexuelle ne représente pas un pourcentage important des cas, la plupart des gens ayant été déjà infectés dans leur enfance.

b.*En zone de moyenne endémie:*

La contamination a lieu à tous les âges de la vie (prédominant chez les nourrissons et les enfants), par transmission périnatale, horizontale ou sexuelle [60].

c.*En zone de faible endémie:*

La contamination survient surtout à l'âge adulte, par voie sexuelle ou chez les usagers de drogue par voie parentérale [59-60].

d.Les populations exposées :

- Nouveau-nés de femmes séropositives pour le VHB;
- Usagers de drogues par voie parentérale (intraveineux ou per-nasal);
- Personnes, hétérosexuelles ou homosexuelles, ayant des partenaires sexuels multiples et - ou une maladie sexuelle transmissible récente;
- Personnes en contact avec un sujet porteur de l'Ag HBs (en famille ou en collectivité);
- Population migrante ou voyageur en provenance de pays de forte endémie;
- Professionnels de santé ;
- Patients hémodialysés ou transfusés chroniques ;
- Personnes infectées par le VIH ou le VHC ;
- Candidats à une greffe ;
- Détenus ;

- Personnes adeptes du tatouage ou du piercing [60].

II.2.3. Epidémiologie de l'hépatite B :

II.2.3.1 Prévalence de l'hépatite B dans le monde :

L'organisation mondiale de la santé a estimé environ 350 à 400 millions d'individus porteurs chroniques du VHB. L'Afrique du nord, est considéré comme une zone d'endémicité intermédiaire avec une prévalence de 2 à 7 %, tandis que l'Afrique sub-saharienne est considéré comme une zone de haute endémicité avec une prévalence de 8 et 18 % de la population générale.

La prévalence de l'AgHBs dans la population maghrébine, est de 2,7 millions de porteurs chroniques avec 2,15% la prévalence nationale selon l'enquête nationale de séroprévalence réalisée en 1998, sur un échantillon de 8126 personnes **[**61].

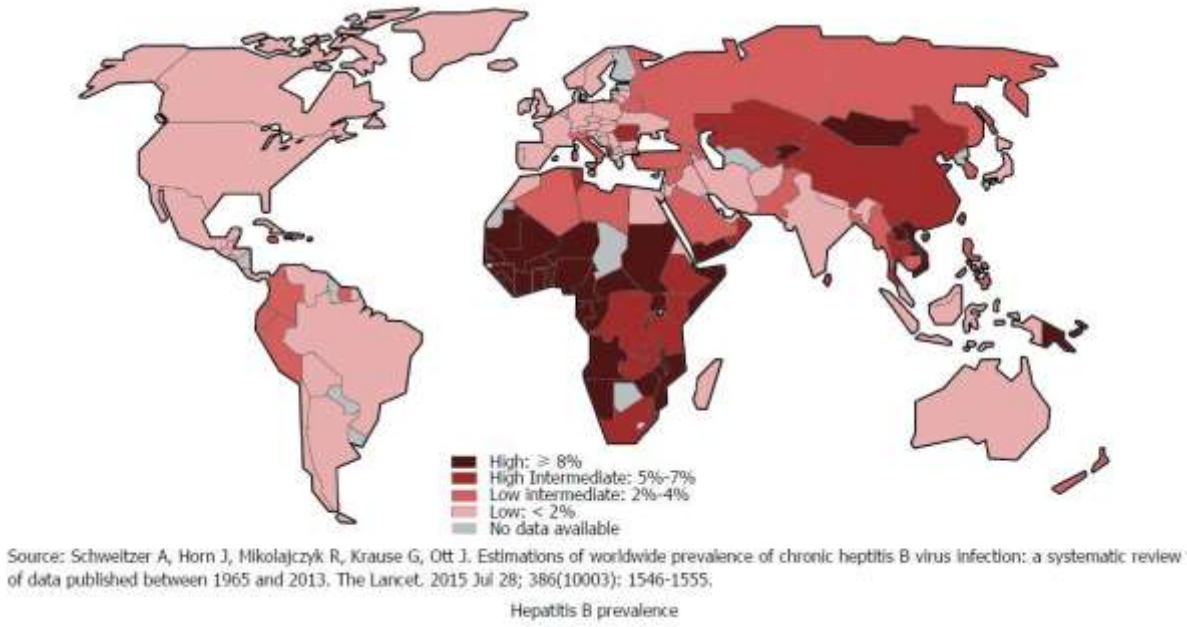


Figure 11 : Prévalence de l'hépatite B dans le monde.

II.2.3.2 La prévalence de l'hépatite B en Algérie :

Les études sur l'épidémiologie du portage de l'AgHBs en Algérie sont très peu ; on peut les résumer en :

- Une première enquête nationale dirigée par l'institut national de santé publique (INSP) remontant à Novembre 1998. Cette étude a confirmé l'appartenance de l'Algérie aux pays de moyenne endémicité pour le VHB, en déterminant une prévalence de 2,15% [62].
- Une enquête séro-épidémiologique régionale sous l'égide du ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière, ayant concerné 6027 personnes répartis sur 6 wilayas de l'Est du pays (Batna, Tébéssa, khenchela, M'sila, Soukahras et Oum el

bouaghi), a estimé à 1,4% la prévalence de l'AgHBs entre les différentes wilayas concernées [63].

- La prévalence du VHB chez les hémodialysés a été estimé à 10,5% selon une étude nationale réalisée en 2008 portant sur une population de 7503 patients [64].

La première conférence nationale de consensus sur la prise en charge de l'hépatite B a été organisée en mai 2012 à Alger.

II .3.Hépatite C :

II.3.1Manifestations cliniques :

II.3.1.1Hépatite C aigue :

L'hépatite C aigue est définie comme « une inflammation aigue des cellules du foie survenant dans les 6 premiers mois après une contamination par le VHC ». Cette définition est proposée empiriquement, par analogie avec l'infection aigue par le VHB [65].

Le tableau clinique de l'hépatite aiguë C a surtout été décrit chez les patients transfusés.

II.3.1.1.1Forme commune ictérique :

a. La phase d'incubation :

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 semaines, mais elle peut être très variable (2 à 12 semaines),(figure 12).

b. La phase pré ictérique :

Elle dure environs 3 à 8 jours, et manque dans 1/4 des cas. Elle peut se manifester par :

- Asthénie, souvent intense et quasi constante.
- Syndrome pseudo grippale dans environs 50% des cas, associant de la fièvre, céphalées et myalgies.
- Troubles digestifs (50%) habituellement modérés, à type d'anorexie, nausées, douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, diarrhée ou constipation.

c.La phase ictérique :

Sa durée est variable allant de 2 à 6 semaines, l'ictère s'installe progressivement et atteint son maximum en 1 à 2 semaines (figure 12).

Les symptômes de la phase pré-ictérique s'effacent quelques jours après l'apparition de l'ictère, avec apparition d'un syndrome de cholestase associant :

- Prurit modéré (25%);

- Urines rares, foncées;
- Selles incomplètement décolorées;
- L'asthénie et les troubles digestifs sont tenaces.

d. La phase de convalescence :

Annoncée par la recoloration des selles puis crise polyurique franche. Tous les signes cliniques régressent sauf l'asthénie qui peut persister pendant quelques semaines.

En dehors de l'asthénie persistante, la forme classique guérit sans séquelles.

II.3.1.1.2 Formes symptomatiques :

a. An ictériques :

Elles sont fréquentes, et ne se différencient de la forme classique ictérigène commune que par l'absence de l'ictère. Leur diagnostic doit être évoqué devant toute asthénie inexpliquée ou des manifestations extra hépatiques. Elles sont confirmées devant une existence d'un syndrome de cytolyse et des marqueurs VHC positifs.

Beaucoup plus souvent elles sont asymptomatiques et passent inaperçues.

b. Cholestatiques :

Formes au cours desquelles le syndrome cholestatique est largement prédominant voire exclusif. Elles sont très rares.

Cliniquement, elles associent un ictère intense, prurit important et tenace, des urines foncées et selles décolorées « blanc mastic » et une hépatomégalie sensible.

c. Douloureuses pseudo chirurgicales :

Elle se caractérise au début de la maladie par l'existence d'un syndrome douloureux abdominal souvent localisé à l'hypochondre droit, à l'épigastre.

Ce syndrome peut s'accompagner de fièvre et de vomissements, puis apparition de l'ictère.

d. Fulminantes :

Cette forme est très rare justifie par sa gravité la surveillance systématique de l'état de conscience et du taux de prothrombine toutes les semaines, au cours de toute l'hépatite cytolytique. Elle évolue en quelques jours (hépatite fulminante) ou quelques semaines

(hépatite sub-fulminante ou ictère secondairement aggravé) vers l'insuffisance hépatocellulaire, avec une chute du taux de prothrombine [66].

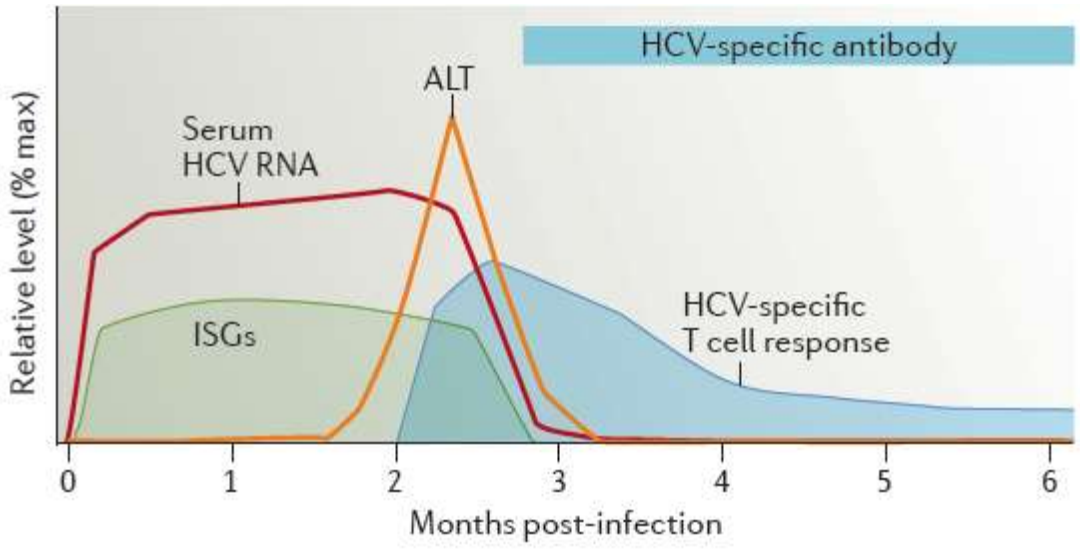


Figure 12: Histoire naturelle de l'infection VHC aigue [46].

II.3.1.2 Hépatite C chronique:

On peut distinguer différents tableaux d'hépatite chronique C.

II.3.1.2.1 *L'hépatite chronique avec transaminases normales :*

Un certain nombre de patients ayant une infection chronique par le VHC ont des transaminases normales en permanence, malgré la présence d'une virémie détectable (ARN viral détectable par PCR dans le sérum, positivité des anticorps anti-VHC) [67-68].

Ces patients n'ont habituellement aucun symptôme, mais environ 90 % d'entre eux ont des lésions d'hépatite chronique à la biopsie hépatique [67].

II.3.1.2.2 *L'hépatite chronique minime:*

Un autre groupe de patients atteints d'hépatite chronique C est caractérisé par une maladie du foie minime avec de l'ARN viral détectable dans le sérum par PCR et des transaminases très modérément élevées, parfois fluctuantes et transitoirement normales (figure 13).

La biopsie hépatique montre des lésions d'activité et de fibrose minimes [69].

II.3.1.2.3 ***L'hépatite chronique modérée ou sévère:***

Le troisième groupe de patients concerne ceux atteints d'une hépatite chronique modérée ou sévère et représente environ 25 % des patients atteints d'hépatite chronique C. Ces patients sont difficiles à distinguer de ceux atteints d'une hépatite chronique minime. Cliniquement, , la plupart des patients sont asymptomatiques [70-71].

II.3.1.2.4 ***Avec manifestations extra hépatiques :***

- Cryoglobulinémie ;
- Néphropathies glomérulaires ;
- Néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives ;
- Les néphropathies glomérulaires extra membraneuses ;
- Porphyries cutanées tardives ;
- Syndrome sec ;
- Vascularites systémiques ;
- Thrombopénie auto-immune ;
- Prurit ;
- Manifestations articulaires et musculaires ; [72]

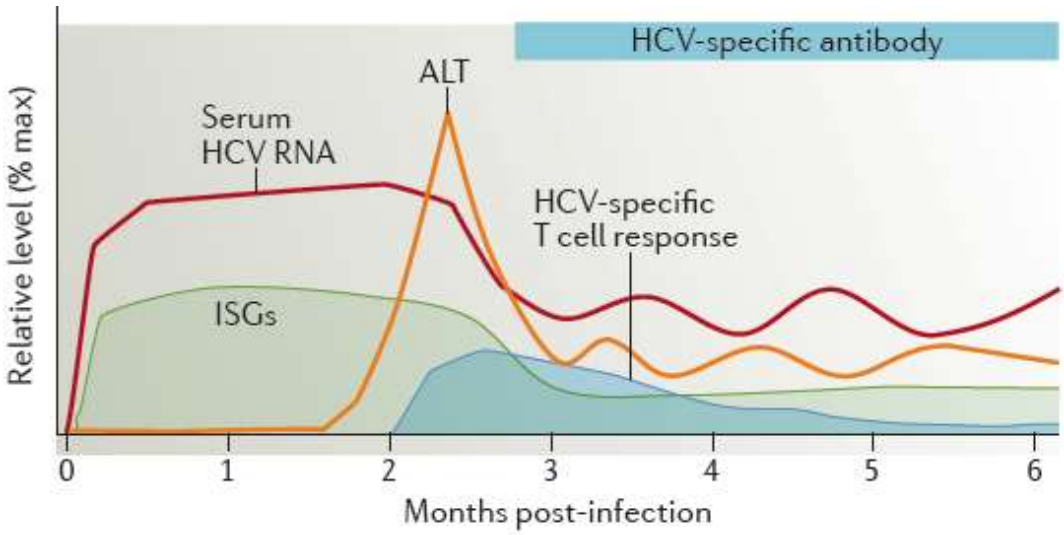


Figure 13:Histoire naturelle de l'infection VHC chronique [46].

II.3.2 Transmission :

La contamination par le virus de l'hépatite C (VHC) se produit principalement lorsque le sang d'une personne infectée par le VHC entre encontact avec le sang d'une personne indemne. C'est le cas dans les situations suivantes.

– Avant 1992, par l'administration de produits sanguins souvent les personnes ignorent qu'elles ont reçu des produits sanguins (transfusions de sang, injections de ses dérivés comme le plasma ; facteurs de coagulation ; fractions coagulantes, par exemple facteurs antihémophiliques…).

On considère que des produits sanguins ont pu être administrés au cours :

- d'une greffe ;
- d'une intervention chirurgicale importante ;
- d'une hospitalisation en réanimation ;
- d'une hémorragie digestive ;
- d'un accouchement compliqué ;
- de soins en néonatalogie, en pédiatrie pour une maladie grave.

Depuis 1992, un test de dépistage du VHC performant sur les dons de sang,associé à d'autres mesures, a permis de réduire considérablement le risque. En 2001, l'introduction d'un nouveau test plus performant sur les dons de sang (larecherche du génome du virus) rend ce risque de contamination exceptionnel.

II.3.2.1 Transmission par contact avec du sang infecté :

- Lors d'actes invasifs et d'effractions cutanéesDes instruments ou des aiguilles souillés de sang infecté et insuffisammentdésinfectés.
- au cours d'actes dits « invasifs », tels que l'endoscopie lors d'une hospitalisation, surtout avant 1997, et de l'hémodialyse. On parle, dans ces cas, de contamination « nosocomiale » ;
- lors de séances d'acupuncture, si les aiguilles ne sont pas jetables ou à usage personnel ;
- lors de la mésothérapie si le matériel n'est pas à usage unique ;
- au cours d'actes non médicaux (tatouage, piercing, dermographie, rasage…) ;
- Partage, avec une personne atteinte, d'objets de toilettecoupants ou pouvant faire saigner.

Tout matériel médical ou non médical pouvant être en contact avec le sang, réutilisable et mal stérilisé peut transmettre le VHC.

II.3.2.2Transmission de la mère à l'enfant :

Le risque de transmission du virus de l'hépatite C de la mère à l'enfant estestimé à moins de 5 % en l'absence de coïnfection par le VIH (virus du sida).

Il est beaucoup plus élevé (20 %) quand la mère est infectée en même tempspar le VIH.

La transmission a lieu très probablement lors de l'accouchement. L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué. Il est cependant déconseillé lorsque l'hépatite maternelle est symptomatique et si la mère est égalementatteinte par le VIH (en raison des risques de transmission à l'enfant du VIH etdu VHC).

II.3.2.3Transmission par voie sexuelle :

Le risque de transmission du VHC par voie sexuelle est très faible, qu'ils'agisse de rapports hétérosexuels ou homosexuels. Elle est toutefois possible, en particulier à l'occasion de rapports pendant les règles, en cas d'infectionsgénitales (herpès…) ou de lésions des organes sexuels. Certaines pratiques sexuelles traumatiques et sanglantes peuvent être responsables de latransmission du VHC.

II.3.2.4Transmission lors de l'usage de drogues :

Quelle que soit la date, lors d'un usage de drogues par voie intraveineuseL'usage de drogues par voie intraveineuse, passé ou actuel, même une seulefois, est source de contamination du fait du partage des seringues et/ou dupartage du matériel de préparationCette pratique est actuellement le mode le plus fréquent de contaminationpar le VHC. L'usage de drogues par voie nasale est probablement aussi unmode de contamination du fait du partage d'une même paille [73].

II.3.3. Epidémiologie de l'hépatite C :

II.3.3.1 Prévalence de l'hépatite C dans le monde :

Il existe 7 génotypes viraux, identifiés de 1 à 7, et de nombreux sous-types. Le taux d'infection et le génotype prévalent sont dépendant de chaque zone géographique. Ainsi, l'Amérique du nord, l'Europe de l'ouest et du nord ainsi que l'Australie ont la prévalence virale la plus faible et sont principalement concernées par le génotype 1, tandis que l'Asie du

sud-est, l'Asie centrale et l'Afrique du nord sont des zones fortement touchées par les génotypes 1, 3 et 4, respectivement. La prévalence virale la plus forte est enregistrée en Egypte où 22% de la population est infectée102. On considère que 120 à 130 millions de personnes, soit 3% de la population mondiale, sont actuellement infectés par le virus101, dont 71 millions de porteurs chroniques, et que 3 990 000 personnes meurent chaque année de cette infection et ses conséquences**[**74].

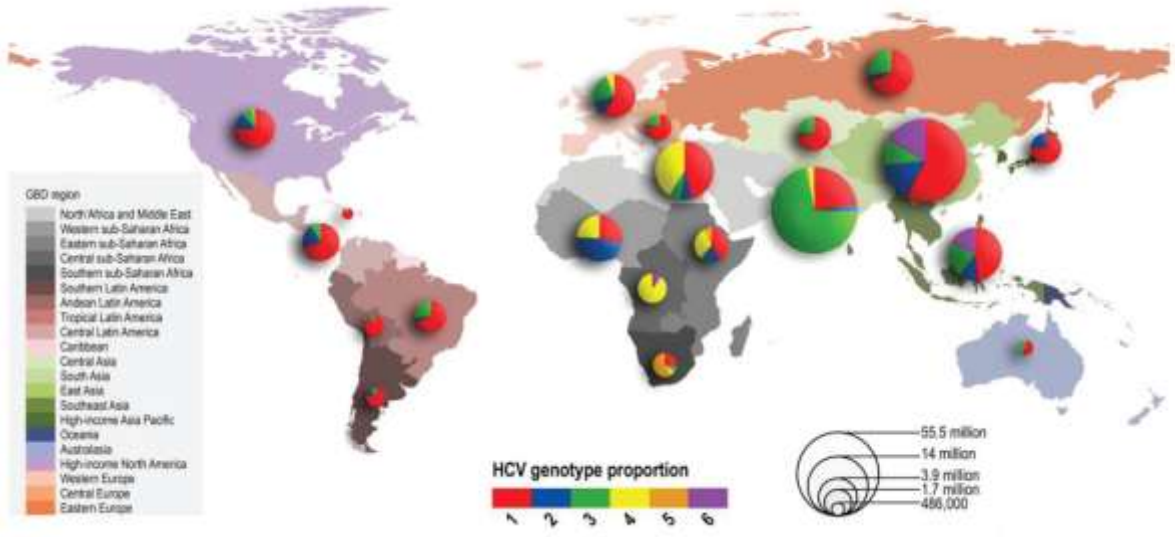


Figure 14 : Prévalence relative de chaque génotype du VHC par région GBD (Global Burden of Disease region, définie par l'OMS).

II.3.3.2 Prévalence de l'hépatite C en Algérie :

En Algérie, faute d'études épidémiologiques récentes concernant la population générale algérienne, on ne dispose que des estimations selon lesquelles la séroprévalence du VHC varierait de 1,09 % à 7,63%, dans l'EST du pays (prévalence : 3,43%) selon une enquête régionale dans 6 wilaya de l'EST de l'Algérie et de certaines fréquences qui varient selon les groupes :

Les donneurs de sang (agence nationale du sang : 300 000 dons/An)

0,46% (2004)

0,38% (2005)

0,43% (2006)

0,41% (2007)

- Chez les femmes enceintes d'Alger (n=6500) : 0,3% (IPA, 1997)

- Chez les hémodialysés : 25%(CHU Béni-Messous, Alger 2005) - 53% (CHU de Bab El-Oued, Alger 2005)
- Chez les hémophiles :(n 956) : 31,6 % HCV + (B.Bencheikh, thèse de DEMS 2006).
- Coïnfection VHC-VIH : 6% (26 HCV +/ 440 SIDA) 9 HOPITAL EL Kettar, Alger (2008).

Dans notre pays, c'est le GENOTYPE 1 qui est prédominant**[**75].

III

Diagnostic, Traitement

III.1. Hépatite A :

III.1.1 Diagnostic :

III.1.1.1 Diagnostic biologique :

Le virus est présent dans le sang, la salive et dans les selles durant la phase pré-ictérique et durant la phase ictérique. Il persiste en moyenne 1 semaine dans les selles après le début de l'ictère. Dans la salive, il est détectable jusqu'à plusieurs semaines après le début de l'hépatite.
L'apparition des anticorps est quasi simultanée avec les manifestations cliniques [4].

III.1.1.1.1Sérologie:

Repose sur la mise en évidence d'IgM et IgG spécifiques (IgM anti VHA).
Les IgG persistent toute la vie et permettent de connaitre le statut immunitaire vis-à-vis de l'hépatite A.
La recherche d'anticorps anti-VHA dans la salive qui permet de détecter des infections récentes (présence d'IgM spécifiques) ou anciennes (présences d'anticorps totaux spécifiques, IgG).
Un test positif signifie que le patient a déjà été infecté dans le passé et est immunisé. Un test négatif signifie que le patient n'a jamais été en contact avec l'infection ou bien a été vacciné (le taux d'IgG n'est pas assez élevé pour être détecté comme positif).

III.1.1.1.2PCR :

Le génome viral peut être également détecté dans la salive au début des signes cliniques .
Quant à l'amplification génique : dans un but diagnostique, ce sont les séquences du génome les plus conservées qui sont amplifiées par RT-PCR : région 5' non codante, VP1/VP3, région 3D codante pour l'ARN polymérase. L'indication est le cas des hépatites persistantes, dans ce contexte, le génome peut être détecté plusieurs mois après la disparition de l'ictère.

Dans un but d'épidémiologie moléculaire, c'est la région VP1/P2A plus variable qui est choisie préférentiellement. Cette technique est largement utilisée pour rechercher le VHA dans l'environnement ou les aliments contaminés.

III.1.1.1.3 Confirmation du diagnostic :

Echantillons à prélever :

- Sérum pour détection des anticorps spécifiques (test ELISA)
- Sérum et salive pour la détection des ARN viraux par PCR.

III.1.2 Traitement :

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'hépatite A. Les formes graves, fulminantes peuvent nécessiter une transplantation hépatique en urgence. Le traitement est avant tout préventif. [6]

- ***vaccination:***

L'immunité vaccinale (immunité humorale) est considérée comme protectrice. Avec une seule injection, la protection est estimée à 85% après deux semaines et à plus de 98% après un mois et ce pour une durée d'une année.
Une seconde injection (de 6 à 12 mois d'intervalle) est indispensable pour assurer une protection durable [101].

III.2 Hépatite B :

III.2.1 Diagnostic :

Le diagnostic d'hépatite est posé sur le bilan de la fonction hépatique.

Le bilan initial doit inclure : transaminases (ASAT, ALAT), gammaGT, phosphatases alcalines, bilirubine totale, libre et conjuguée, taux de prothrombine.

Le diagnostic d'hépatite virale B est confirmé par la recherche de certains antigènes, anticorps et de l'ADN du VHB.

- **L'Ag HBs**est l'antigène de surface du virus, il indique la présence du virus et donc la contagiosité.
- **L'Ag HBe**du virus montre une corrélation entre réplication virale et degré d'infection.
- **L'Ac Anti HBs**remplace l'Ag HBs lorsque l'hépatite B aiguë évolue vers la guérison, il traduit également la réponse immunologique à la vaccination.
- **L'Ac Anti HBc**montre par sa présence un contact avec le VHB sans présager de l'évolution vers la chronicité ou la guérison. Les **IgM** témoignent d'une hépatite aiguë et les **IgG** persistent à vie après le contact.
- **L'Ac Anti HBe**permet par sa présence de différentier le VHB « sauvage » du « mutant de la région pré-C », il indique un degré d'infection faible.
- **L'ADN du VHB** indique la présence du virus, il traduit la multiplication virale [52] [76].

Actuellement, le remboursement de la sérologie de l'hépatite B est de 65%, à la différence des sérologies VHC et VIH remboursés à 100% [78].

III.2.1.1 Les profils sérologiques des différents tableaux cliniques :

III.2.1.1.1 Hépatite B aigue :

Le diagnostic d'hépatite aiguë repose sur le dosage des transaminases qui sont habituellement très élevées (entre **10** et **100** fois la normale).

Devant toute suspicion d'hépatite aiguë virale B, il est recommandé de prescrire en première intention : **l'Ag HBs, les Ac Anti HBc totaux, les IgM Anti HBc, et les Ac Anti HBs.**

Le diagnostic d'hépatite aiguë virale B repose sur la **présence simultanée de l'Ag HBs et des IgM Anti HBc**.

Toutefois, avec des tests sensibles, des IgM Anti HBc sont parfois décelables au cours de poussées aiguës chez des sujets ayant une infection chronique par le VHB.

La surveillance d'une hépatite aiguë B repose sur le contrôle mensuel de l'Ag HBs.

La disparition de l'Ag HBs est le critère sérologique de guérison d'une hépatite B aiguë. Elle est habituellement suivie, après 2 à 4 mois, par l'apparition des Ac Anti HBs (séroconversionHBs).

En cas de persistance de l'Ag HBs au-delà de 3 mois, la recherche de l'ADN du VHB et de l'Ag HBe est indiquée pour dépister un risque d'évolution chronique [78-79].

Plusieurs phases ont été décrites:

a. La phase de tolérance immunitaire ***:***

Ag HBepositif, réplication virale importante (ADN VHB) et lésions hépatiques minimes (transaminases normales). Pendant cette phase, le taux de séroconversion HBs est très faible.

b. La phase de clairance immunitaire:

Ag HBe positif, diminution de la réplication virale, augmentation de la réponse immunitaire, avec augmentation des transaminases et des lésions inflammatoires. Le taux de séroconversion Ag HBs-Ac Anti HBs augmente.

c. La phase de portage inactif de l'Ag HBs :

Suit la séroconversion Ag HBe-Ac Anti HBe.

Elle se caractérise par un taux d'ADN VHB très faible ou indétectable, des transaminases normales. L'évolution est bonne avec un très faible risque de cirrhose et de CHC. La négativation de l'Ag HBs survient spontanément chez 1 à 3 % des patients par an.

d.L'hépatite B chronique Ag HBe négative*:*

Suit la séroconversion Ag HBe-Ac Anti HBe durant la phase de clairance immunitaire. Elle est caractérisée par des périodes de réactivation avec fluctuation du taux d'ADN VHB et des transaminases ; un taux faible de rémission spontanée prolongée. Il y a un haut risque de progression vers la fibrose hépatique, la cirrhose, et le CHC.

e.La phase Ag HBs négatif :

Après la négativation de l'Ag HBs. En général L'ADN VHB est indétectable, les Ac Anti HBc sont positifs, avec ou sans Ac anti HBs. Cette phase est associée avec une amélioration de l'évolution.

En cas de suspicion d'hépatite chronique B, il est recommandé de prescrire en première intention, la recherche de l'Ag HBs, des Ac Anti HBs, des Ac Anti HBc.

En cas de découverte de l'Ag HBs, les IgM anti-HBc doivent être recherchés : leur absence affirme l'infection chronique. En revanche leur présence n'écarte pas totalement ce diagnostic [80].

III.2.1.1.2 L'hépatite chronique active:

Peut être définie par :

- Des transaminases élevées
- Un ADN viral présent à un titre significatif

Les malades ayant un Ag HBe présent en l'absence d'Ac Anti HBe sont infectés par le virus VHB « sauvage ».

Lorsque l'Ag HBe est absent en présence de l'Ac Anti HBe, le virus a muté dans la région pré-C. L'infection chronique par le VHB « mutant de la région pré-C » est caractérisée par un niveau d'ADN viral plus bas, elle occasionne plus de cirrhoses car la durée de la maladie est plus longue [81].

III.2.1.1.3 L'infection occulte :

est définie par :

- Ag HBs indétectable mais un
- ADN viral positif [53] [72].

III.2.1.1.4 L'infection par VHB guérie :

L'Ac Anti HBs et l'IgG Anti HBc sont positifs, l'Ag HBs est négatif (l'Ac Anti HBs devient parfois négatif après plusieurs années).

III.2.2Traitement :

Un traitement efficace contre le VHB devrait permettre l'élimination du virus et empêcher le développement de lésions hépatiques. Si les traitements actuels sont capables de bloquer la réplication virale et de réduire le risque d'hépatite, ils ne sont pas capables d'éliminer complètement le virus et de résoudre l'infection.

III.2.2.1Traitement prophylactique*:*

Il existe depuis plusieurs années un vaccin prophylactique, composé de l'antigène HBs et d'adjuvants immuno-activateurs (hydroxyde d'aluminium), qui permet de protéger les sujets contre l'infection par le VHB. Malgré de nombreux essais, ce vaccin n'a pas démontré d'effet thérapeutique chez les patients en phase chronique que ces soit seules ou combiné à d'autres thérapeutiques antivirales [83-84].

III.2.2.2Traitement par IFNα :

L'IFNα a été pendant des années le traitement de référence dans le traitement contre l'hépatite B jusqu'à l'arrivée des antiviraux. Il permet de réduire la charge virale en bloquant la réplication du virus et en stimulant l'immunité principalement cellulaire contre les hépatocytes infectés (figure15) [85-86].

Néanmoins les nombreux effets indésirables (fièvre, myalgies, hépatites aigues) et sa faible efficacité (30% des patients répondent au traitement, peu d'effet sur l'évolution vers l'hepatocarcinome) ont réduit son utilisation avec l'apparition des antiviraux classiques [87-88] .

Il existe depuis quelques années une forme pégylée de l'IFNα qui a permis de simplifier le traitement et de limiter ses effets indésirables.

III.2.2.3 Traitements antiviraux :

Les traitements antiviraux visent à bloquer le cycle de réplication virale en inhibant des étapes clefs.

Ils entrainent une réduction à la fois de la charge virale et des risques de lésions hépatiques et peuvent entrainer une séroconversion HBe chez un grand nombre de patients (disparition de la charge virale chez 60 à 80% des patients), mais ils ne sont pas capables d'éliminer complètement le virus qui reste latent dans les hépatocytes (résolution de l'infection chez <3% des patients traités) [80-81].

Il existe de plus en plus de cas de développement de résistance du virus à ces traitements, pouvant en limiter l'utilisation sur le long terme [91-92].

III.2.2.4 Immunothérapies en développement:

Les vaccins à ADN ont pour but de générer plusieurs épitopes antigéniques afin d'amplifier une réponse immune poly-spécifique.

Ils se présentent sous forme de plasmide codant pour l'ensemble des épitopes d'intérêt du virus.

Un vaccin peptidique sous forme de lipopeptides contenant le peptide HBc et ayant pour but d'induire une réponse Lymphocytaire TCD8 spécifique anti-HBc a été testé au cours d'un essai clinique chez l'homme et a montré chez environ 30% des patients atteints d'hépatite B chronique une amplification de la réponse lymphocytaire T CD8, fonctionnelle et capable de lyser *in vitro* des cellules présentant l'antigène HBc à des niveaux comparables à ceux observés chez les patients ayant résolu l'infection.

Ce faible pourcentage de patient ayant une réponse thérapeutique semble être expliqué par une activation altérée des lymphocytes TCD4 chez les patients atteints d'hépatite B chronique.

D'autres immunothérapies ont été développées comme les thérapies adoptives à base de lymphocytes TCD8 exprimant un TCR transduit ou chimérique, spécifique des antigènes du VHB [93-94].

Le modèle de TCD8 exprimant un TCR transduit a été testé *in vitro* sur des lymphocytes T issus de patients atteints d'hépatite B chronique.

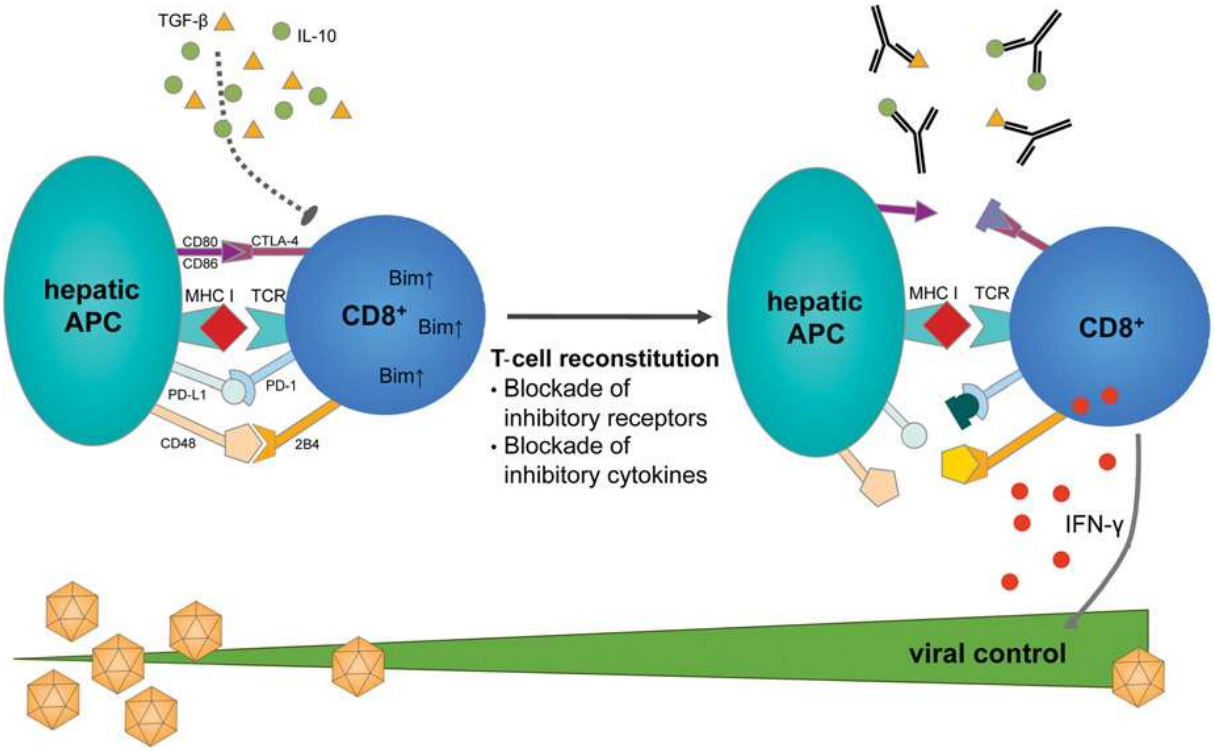


Figure 15:L'immunothérapie antivirale: les mécanismes induisant le dysfonctionnement des cellules TCD8+ [95].

III.2.2.5 La vaccination :

III.2.2.5.1 Historique :

Le premier vaccin contre l'hépatite B a été mis au point par une équipe française, vaccin d'origine plasmatique, dont l'autorisation de mise sur le marché a été obtenue en 1981.

III.2.2.5.2 Caractéristiques :

Il existe deux types de vaccin contre le VHB :

- Les vaccins recombinés, issus du génie génétique.

Ils sont fabriqués en utilisant de l'Ag HBs synthétisé par des levures ou des cellules de mammifères dans lesquelles un gène codant pour l'Ag HBs a été introduit.

- Les vaccins dérivés du plasma, obtenus à partir d'Ag HBs purifié extrait du plasma de porteurs chroniques du VHB.

Les vaccins dérivés du plasma ont laissé progressivement leur place aux vaccins recombinés, qui sont les seuls autorisés en France aujourd'hui. Cependant, ces 2 types de vaccins ne diffèrent ni sur leur efficacité, ni sur leur durée de protection [96].

III.2.2.5.3 Les indications :

L'OMS recommande d'intégrer la vaccination systématique de tous les nourrissons contre l'infection à VHB dans les calendriers nationaux de vaccination dans le monde entier, avec des stratégies de rattrapage pour les enfants, les adolescents, et les groupes à risques [96].

III.2.2.5.4 Les contre-indications :

Le vaccin contre le VHB est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Température supérieure à 38,5°C,
- Allergie connue à l'un des constituants du vaccin ou
- Antécédent de réaction allergique grave (urticaire généralisé, difficultés respiratoires, œdème de Quincke, choc anaphylactique) apparue après une injection du vaccin.

Trop souvent, les vaccinations sont différées ou refusées parce que les agents de santé estiment à tort que certaines affections constituent des contre-indications à l'administration du vaccin [54].

III.2.2.5.5 Mode d'administration :

Les vaccins sont administrés par voie intramusculaire, dans la cuisse chez les nourrissons et dans le muscle deltoïde chez les adultes et les enfants.
Chez les enfants nés de mère Ag HBs positif, la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance dans les 24 premières heures, associée à l'administration d'immunoglobulines Anti HBs dans 2 sites différents [97-99].

III.2.2.5.6 La réponse au vaccin :

La séroprotection contre le VHB est définie par un titre d'Ac Anti HBs supérieur ou égal à 10mUI/ml 1 à 3 mois après un schéma complet de vaccination [53-54].

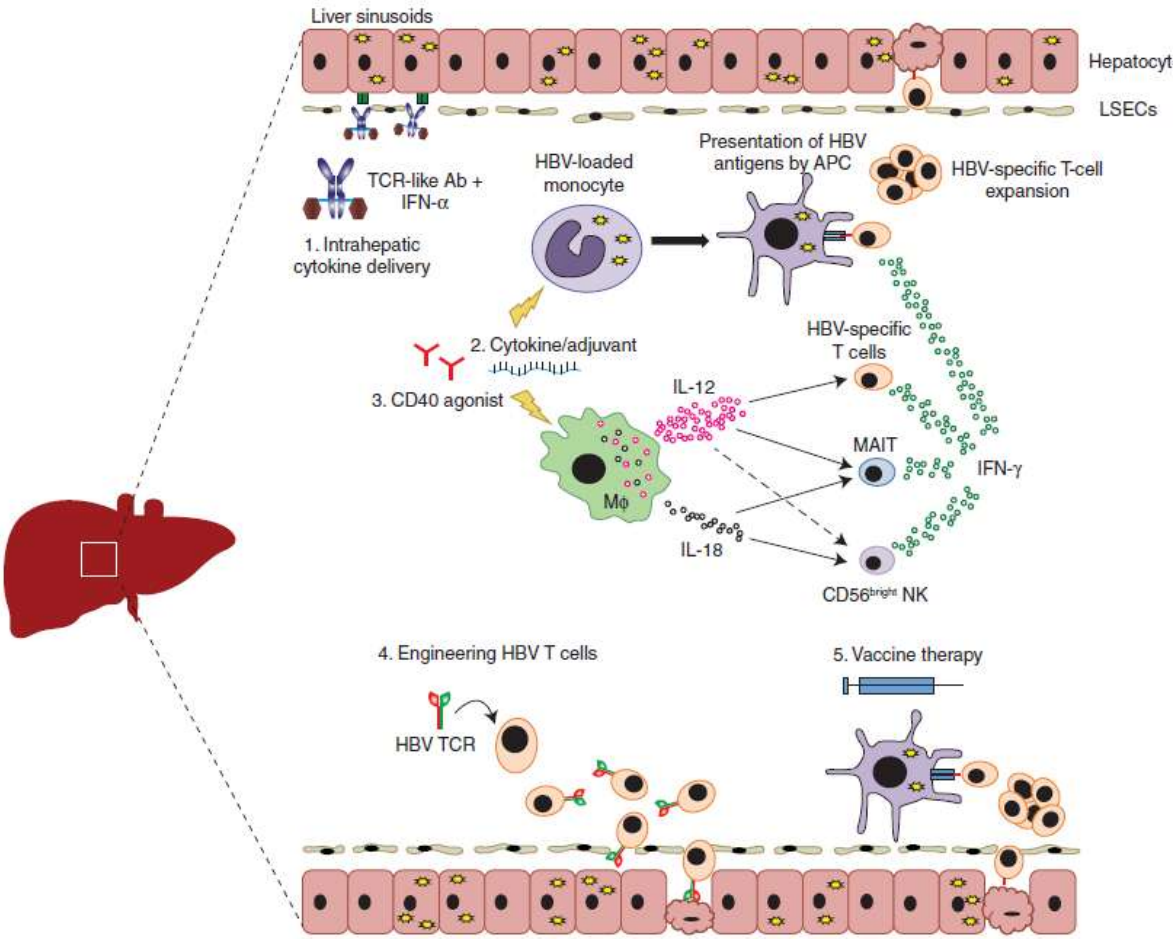


Figure 16 : Les différentes stratégies thérapeutiques à base immunitaire qui contrôlent l'infection par le VHB [100].

III.3 Hépatite C :

III.3.1 Diagnostic :

III.3.1.1 Le test de dépistage :

A partir d'une prise de sang, ce test dépiste des anticorpstémoins d'un contact avec le virus de l'hépatite C. Un test positif doit êtreconfirmé par une seconde prise de sang.Ce test de dépistage, prescrit par un médecin, est remboursé à 100 % par la sécurité sociale.

Il peut aussi être réalisé dans une consultation de dépistageanonyme et gratuit (CDAG) sans avance de frais.La positivité du test n'implique pas forcément l'existence d'une hépatitevirale C chronique.

III.3.1.2 Le dosage des transaminases :

Les transaminases (ALAT/SGPT) sont desenzymes libérées dans le sang par le foie en cas d'agression. Leur dosagenécessite une prise de sang. L'augmentation des transaminases suggère engénéral qu'il y a une hépatite, c'est-à-dire une inflammation du foie.

Il n'y a pas de relation directe entre l'augmentation des transaminases et lessymptômes de l'hépatite, ni entre le niveau des transaminases et l'importancedes lésions du foie (fibrose).

III.3.1.3 La recherche du virus C dans le sang :

il s'agit, à partir d'une prise de sang, dedétecter le génome (ARN) du virus, qui se trouve ainsi directement mis enévidence par une technique dite de « PCR ». Cet examen est recommandé pourtous les patients pour lesquels un dépistage anticorps anti-VHC est positif.

• Si la recherche du virus C par PCR, pratiquée à plusieurs reprises, esttoujours négative, la personne n'est pas porteuse du virus. Elle aspontanément éliminé le virus et est considérée comme guérie.

• Si la recherche du virus C par PCR est positive, la personne est porteuse duVHC et nécessite un suivi médical [73].

III.3.2 Traitement :

Les traitements pour les personnes atteintes du VHC sont :

- **Le traitement antiviral** :

Est destiné à éliminer ou àneutraliser le virus C et à ralentir l'éventuelle progression de la fibrosehépatique , Le traitement antiviral comporte l'association de deux médicaments :l'interféron et la ribavirine. Cette association est également appelée« bithérapie » ou « thérapie combinée ». La bithérapie dure de six mois àun an, en fonction du génotype et de la charge virale. Ce traitement permet d'obtenir soit l'élimination du virus, qui est considéréecomme une guérison, soit, malgré la persistance du virus, une amélioration ou une stabilisation de la maladie du foie.

- **Les médicaments traitant les symptômes:**
  sont destinésà lutter contre les troubles digestifs, les douleurs musculaires, etc...

- **Les médicaments destinés à prévenir l'apparition des complications**: réduire les risques d'évolution vers une cirrhose ou un cancer du foie, de diminuer ou, en cas de guérison, d'éviter le risque de transmission [73].

IV

Réponse immunitaire

IV.1 Réponse immunitaire contre l'hépatite B :

IV.1.1 Réponse immunitaire innée :

Au cours des infections virales, l'un des éléments majeur de l'immunité correspond à la production d'IFN de type I. En effet, l'IFN de type I possède une activité antivirale forte et un effet immunorégulateur intéressant en permettant l'induction des fonctions cytotoxiques des cellules NK [102].

L'une des principales cellules de l'immunité antivirale capable de produire de l'IFN de type I est la pDC (cellule dendritique plasmacytoïde) [103].

IV.1.1.1 Rôle des cellules NK :

Les cellules NK jouent un rôle dans l'immunité anti-VHB, de par leur capacité à reconnaitre et lyser les cellules infectées par le virus et à produire certaines cytokines (IFNγ). Plusieurs cytokines produites au cours des infections virales (IFN de type I, IL-12, IL-18) ainsi que des molécules de co-stimulation (Ox40L, 4-1BBL, GITR-L, ICOS-L) sont capables d'activer les cellules NK, alors que la perte de la majorité des molécules de CMH de classe I par les cellules infectées par le virus ainsi que l'expression de certaines molécules de co-stimulation optimisent la reconnaissance de ces cellules par les cellules NK activées[104].

Lors de l'infection par le VHB et bien que la production de cytokines pro-inflammatoires soit réduite par le virus, le rôle des cellules NK reste essentiel. En effet, les hépatocytes expriment physiologiquement un faible niveau de molécules CMH de classe I, ce qui entraine, lors de l'infection par le VHB, l'expression de molécules de co-stimulations par les hépatocytes infectés qui devraient être capables d'induire localement l'activation des cellules NK [105-106].

De plus les cellules NK intra-hépatique sont très abondantes, représentant 30 à 40% des lymphocytes hépatiques [107].

Chez des patients en phase aigüe de l'hépatite B, on retrouve une élévation de la proportion de cellules NK circulantes. En phase chronique, le rôle des cellules NK semble être plus délétère, associé au développement de la cytolyse hépatique lors de réactivations du VHB.

En effet, les cellules NK lors de la phase chronique de l'infection présentent un phénotype particulier avec une diminution de la production de cytokines et une activité cytotoxique

maintenue, favorisant la lyse des hépatocytes et le développement d'une hépatite chronique [108].

IV.1.1.2 Rôle des cellules dendritiques plasmacitoïdes (pDCs):

La pDC suite à une stimulation virale est capable de produire de grandes quantités d'IFN de type I, elles sont capables de produire 1 à 2 U d'IFN par cellules, ce qui correspond à une production 100 à 1000 fois plus importante que pour les autres cellules du système immunitaire [100]. Cette production immédiate d'une grande quantité d'IFN de type I s'accompagne d'autres molécules pro-inflammatoires comme le TNFα ou l'IL6 [101] (figure 17).

Ces IFN jouent un rôle majeur dans l'immunité antivirale, que ce soit directement en bloquant le cycle de réplication virale ou indirectement en activant les voies de signalisation intracellulaires des cellules infectées et en activant les autres cellules du système immunitaire.

L'IFN de type I est capable d'induire l'expression de nombreuses molécules de surfaces comme le CMH de classe I ou des antigènes de surfaces associés aux tumeurs afin d'augmenter la reconnaissance des cellules infectées par le système immunitaire. Ainsi l'IFN de type I en association avec l'IL-12 agit sur de nombreuses fonctions des cellules T tel que l'induction des cellules T mémoires et le maintien de leur survie, la polarisation des lymphocytes T CD4 vers la voie TH1, l'augmentation de l'activité cytotoxique et de la production d'IFNγ des lymphocytes T CD8.

L'IFN de type I est aussi capable d'induire ou d'activer des gènes et des protéines pro-apoptotiques (comme les caspases, Bak, Bax) et de réprimer des gènes anti-apoptotiques (comme Bcl-2) afin de faciliter l'élimination des cellules infectées [111] (figure 17).

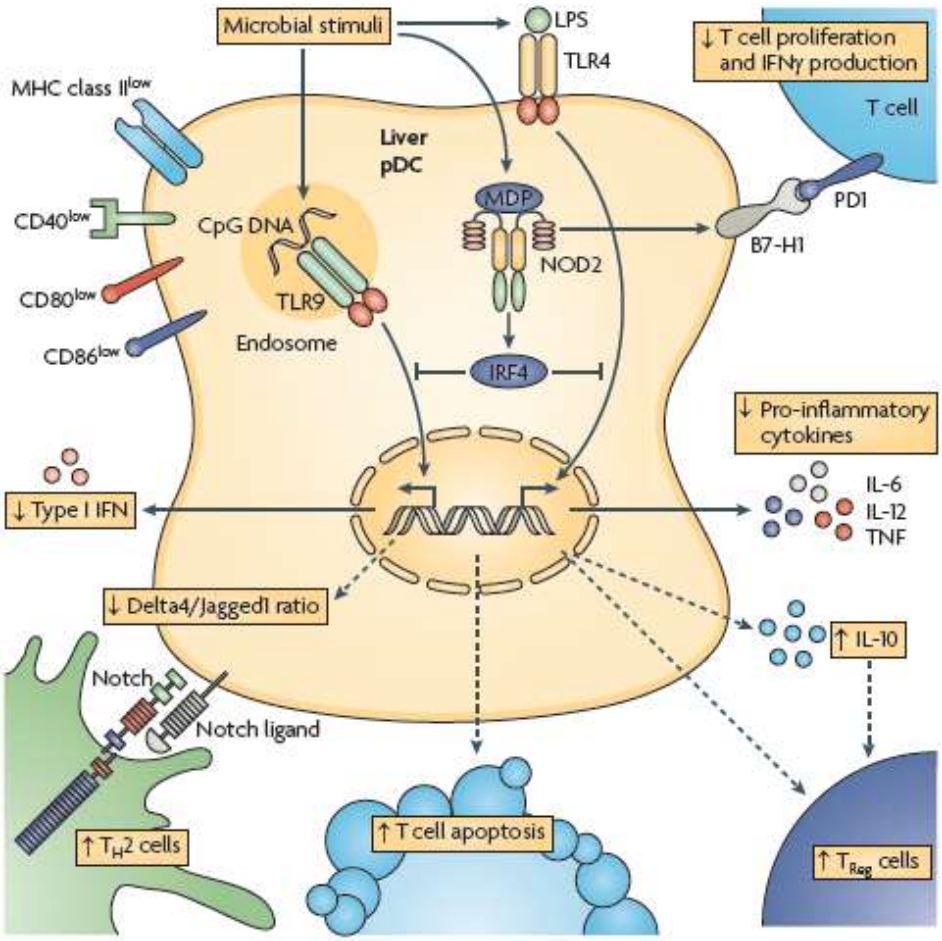


Figure 17 : Le fonctionnement des pDC hépatique[112].

IV.1.2 Réponse immunitaire adaptative :

Deux réponses immunitaires adaptatives se mettent en place lors de l'infection.

La réponse humorale par les anticorps contribue à éliminer les virions circulants et empêche l'infection de nouvelles cellules, il s'agit d'une immunité protectrice.

Quant à la réponse cellulaire médiée par les lymphocytes T, elle élimine les cellules infectées et les cytokines produites éliminent les intermédiaires de réplication [113].

IV.1.2.1 Réponse des lymphocytes T CD4+ :

Les lymphocytes T CD4+ reconnaissent les épitopes VHB présentés par des macrophages sur des CMH de classe II. Ces lymphocytes sont alors activés, sécrètent des cytokines, activent les lymphocytes B producteurs d'anticorps et régulent l'activité des cellules T CD8+.

Les lymphocytesTCD4+ dirigés spécifiquement contre l' AgHBc secrètent des cytokines de type TH1 :IFNγ, TNFα, IL-12 qui inhibent directement ou non la réplication du VHB et participent à l'élimination du virus de façon non cytolytique[105].

La réponse T CD4+ est aussi responsable de l'induction et du maintien de la réponse B spécifique avec production des Anticorps neutralisants contre les protéines de l'enveloppe virale [115-116] (figure18).

IV.1.2.2 Réponse des lymphocytes TCD8+ :

Les lymphocytes T CD8+ reconnaissent un épitope de VHB présenté par un CMH de classe I à la surface des hépatocytes infectés, sont activés et détruisent la cellule infectée grâce au perforine et au granzyme [117-118].

Des cytokines, comme l'IFNγ et le TNFα, agissant directement au niveau des intermédiaires de réplication sont aussi produites par ces cellules.

Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques ont un rôle central dans la clairance virale en détruisant les hépatocytes infectés. Ils sont donc responsables des lésions hépatiques. La lyse cellulaire directe n'est pas suffisante pour expliquer la clairance et les LT CD8+ sont aussi à l'origine de mécanismes non cytopathiques comme la sécrétion d'IFNγ ou de TNFα capables d'inhiber la réplication virale et l'expression des gènes viraux.

Les cellules T CD8+ exercent leur fonction anti-VHB à travers divers mécanismes : elles lysent directement ou induisent l'apoptose des hépatocytes infectés par la sécrétion de granules lytiques (perforine / granzyme A et B) ou par des mécanismes médiés par Fas/Fas ligand [119] (figure18).

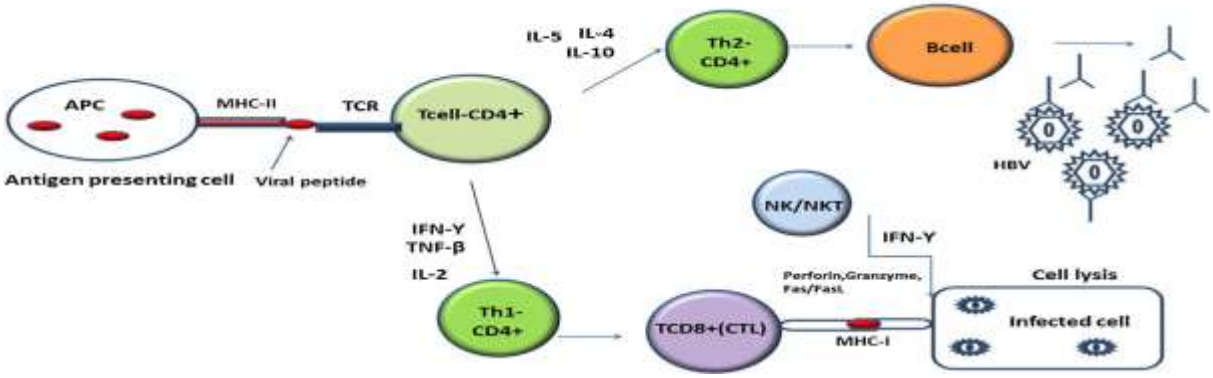


Figure 18:Les différent types cellulaires du système immunitaires qui sont inclus dans l'élimination de l'infection par le VHB[120].

IV.1.2.3 Réponse à médiation humorale des lymphocytes B:

Les réponses humorales caractérisées par la production d'anticorps peuvent être élicités contre les différentes protéines virales (core HBc, précore HBe, enveloppe HBs, polymérase ou protéine X) et la présence/absence de ces anticorps notamment ceux spécifiques à l'enveloppe (anti- HBs) et à la nucléocapside virale (anti-HBc et anti-HBe) ont été utilisés pour distinguer entre les différentes phases cliniques lors d'une infection chronique par le VHB [121].

L'IgG anti-HBc représente la seule caractéristique fiable d'une exposition antérieure au VHB [122].

Les anticorps anti-HBs jouent un rôle crucial dans l'élimination virale et la prévention de l'infection, en bloquant l'attachement et la fixation du virus à la surface des hépatocytes[123-124-125].

L'apparition d'anticorps anti-HBe témoigne en générale de l'arrêt de la réplication du VHB.

Les cellules B peuvent avoir un rôle important, quoique indirect, dans le contrôle de l'infection par le VHB, en agissant comme cellules présentatrices de l'antigène (CPA) pour les lymphocytes T CD4 + antiviraux [126-127]. Cette présentation préférentielle par les cellules B explique en partie l'immunogénicité d'Ag [HBc, ce qui est essentiel pour le développement d'une réponse CD4 anti-HBc surtout que la réponse anti-HBc joue un rôle crucial dans les infections aiguës et chroniques [128-129].

Finalement, les lymphocytes B jouent aussi le rôle de régulateur de la réponse immunitaire via l'IL10. En fait, les cellules B productrices d'IL-10 sont enrichies, en particulier lors des éruptions hépatiques de l'hépatite B chronique, et il a été montré qu'elles modulent non seulement les événements inflammatoires mais aussi peuvent diminuer les réponses des lymphocytes T CD8+ anti-VHB [130-131].

IV.2 Réponse immunitaire contre l'hépatite C :

L'établissement de lignes de défense efficaces contre les infections virales nécessite la mise en jeu d'un grand nombre de cellules. La première ligne de défense est non spécifique et repose sur l'action des cellules "Natural Killer" (NK), des neutrophiles et des macrophages. D'importantes quantités de cytokines sont produites au cours de cette phase. L'immunité spécifique d'antigènes apparait plus tard. Les cellules présentatrices d'antigènes, situées dans

les ganglions lymphatiques régionaux, présentent les antigènes viraux d'une part aux cellules T CD4 positives (cellules T "helper "), d'autre part aux cellules T cytotoxiques CD8 positives (CTL). Les cellules TCD4 positives sont responsables de l'activation des cellules dendritiques, via la stimulation du récepteur CD40 situé à leur surface, qui induit la production d'interleukine (IL)-12 et régule l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité et d'un certain nombre de molécules co-stimulantes [132].

IV.2.1 Réponse humorale :

L'infection par le VHC est à l'origine de la production de très nombreux anticorps, dirigés à la fois contre des épitopes des protéines structurales et non structurales du virus .Le rôle de ces anticorps dans le contrôle de l'infection est mal connu. La production d'anticorps neutralisants est indispensable à la neutralisation des particules virales libres et à l'inhibition de leur pénétration dans les cellules permissives. Lorsque le virus a pénétré ces cellules, les réponses humorales peuvent contribuer à limiter la transmission virale de cellules à cellule. Leur effet sur les virus intra-cellulaires est lié à la cytotoxicité dépendante du complément et à la cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (antibody- dependant cellular cytotoxicity , ADCC) .

De nombreux anticorps sont produits au cours de l'hépatite C. Une des cibles principales des anticorps neutralisants semble être la région hypervariable 1 (HVR1), région de 27 acides aminés située à la partie N-terminale de la glycoprotéine d'enveloppe E2 et relativement tolérante aux mutations amino acidique [132].

IV.2.2 Réponses cellulaires :

IV.2.2.1 Réponse cellulaire TCD4 -positive :

Une réponse cellulaire TCD4-positive spécifique, restreinte par le système HLA de classe II, est observée au niveau des lymphocytes périphériques au cours de l'infection. Les protéines de capside, NS3 et NS4A semblent les plus antigéniques. Des cellules TCD4 - positives sont également présentes au niveau du foie.

Des clones spécifiques de certains antigènes du VHC, comme ceux de la capside, de la glycoprotéine d'enveloppe E1 ou de NS4, sont présents, bien qu'ils ne semblent pas majoritaires. la réponse CD4-positive apparait compartimentée, les réactivités des cellules TCD4-positive intra-hépatiques et périphérique étant qualitativement et quantitativement différentes.

La clairance virale spontanée semble associée à une réponse CD4-positive forte et maintenue, surtout dirigée contre des épitopes des protéines virales non structurales. En particulier, la reconnaissance d'un épitope immunodominant de la protéine NS3, situé entre les acides aminés 1251 et 1259, semble associée à une évolution favorable de l'infection.

La clairance virale spontanée est d'autant plus probable que la réponse CD4-positive est de type Th1, c'est- à-dire que sont produits de l'IL-2 et de l'interféron-γ, cytokines capables d'activer à la fois la réponse CTL et les cellules NK. A l'inverse, lorsque l'infection évolue vers la persistance il y aura une réponse CD4-positive quantitativement plus faible, principalement de type Th2, caractérisée par la production préférentielle d'IL-4 et d'IL10, ou Th0. Au stade chronique de l'infection, la réponse CD4 -positive est forte, en particulier au niveau du foie, et principalement de type Th1. Elle n'empêche pas la persistance de l'infection et concourt à l'évolution des lésions hépatiques.

IV.2.2.2 Réponse cellulaire T cytotoxique (CD8-positive):

Des réponses LTC spécifiques du VHC, restreintes par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, sont présentes en périphérie et dans le foie des malades ayant une hépatite C. Les LTC spécifiques des épitopes du VHC semblent se compartimenter au niveau du foie, où ils seraient beaucoup plus nombreux qu'en périphérie et où ils constituent la majorité des LTC activés.

A ce niveau, les épitopes immunodominants semblent principalement localisés sur les protéines virales structurales, capside et enveloppe. La vigueur de la réponse cytotoxique semble inversement corrélée à la charge virale au cours de l'infection. L'action des LTC sur la clairance virale pourrait être le résultat de la lyse des cellules infectées par apoptose et /ou de l'action de certaines cytokines, telles que l'interféron-γ ou le TNF-α, capable d'inhiber la réplication intra-cellulaire du virus, le granulocyte -macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), ou l'IL8.

Au stade d'hépatite chronique C, une réponse LTC spécifique adaptée est présente au niveau du foie, bien que relativement faible. Elle n'empêche pas la persistance de l'infection virale et participe au développement et à l'évolution des lésions hépatiques [132].

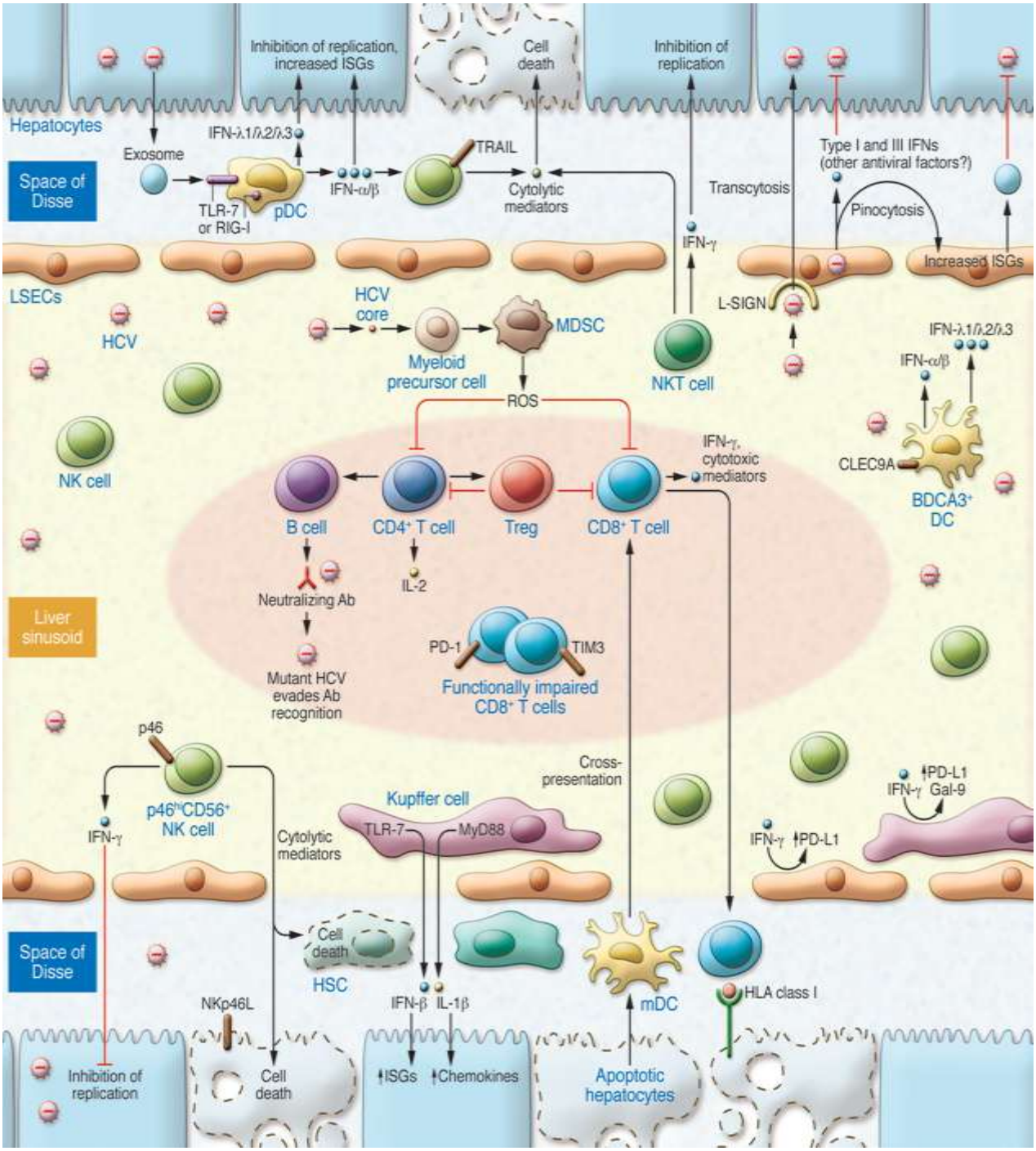


Figure19: La réponse immunitaire hépatique contre l'infection par le VHC [133].

Partie II

Etude Expérimentale

II.1 MATERIELS ET METHODES :

Période, lieu et Population d'étude :

La collecte des données est effectuée à partir des dossiers médicaux des patients ayant consulté pour les hépatites virales A, B et C pendant la période 2013 à 2018 à l'hôpital Mohamed BOUDIAF de Médéa, et de la période 2011 à 2018 au laboratoire d'analyses médicales privé ZITOUNI situé au centre de la Wilaya.

II.1.1 Matériel

Matériel biologique :

Le sang a été obtenu à partir des patients ayant consulté pour les hépatites virales.

Matériel non biologique :

Réactifs : kits ELISA , bandelettes : test de diagnostique rapide.

II.1.2 Méthodes :

Dosage :

Il s'agit d'un dosage sanguin, réalisé après centrifugation.

Principe :

Le sérum obtenu est mis dans des bandelettes (test de diagnostic rapide du virus de l'hépatite B « HBs Ag » ; test de diagnostic rapide du virus de l'hépatite C « HCV »).

Test de confirmation : ELISA qui utilise des protéines recombinantes ou des peptides synthétiques viraux, codés à la fois par les régions structurales (capside, enveloppe) et les régions non structurales du génome virale.

Mode Opératoire :

- Prélèvement du sang veineux.
- Centrifugation pour la séparation du sérum.
- Utilisation du test de diagnostic rapide (bandelettes) pour le VHB et VHC, le test est positif s'il y a apparition de deux bandes rouges, passage au test de confirmation ELISA ; il est négatif s'il y a apparition d'une seule bande rouge.
- Utilisation du test ARCHITECT (C 4000) et ARCHITECT (vitros 3600) pour la détection des anticorps IgG anti VHA, le test est positif si la valeur est supérieure à 0,8.

Hépatite **A**

1. Résultats:

1.1 Répartition selon les années :

- **L'hôpital de Médéa :**

Durant les **6 ans** qui s'étalent du **Janvier 2013 à Décembre 2018**, nous avons examiné**35 cas** ayant consulté pour une **hépatite A**.

Tableau n°1 : Répartition des porteurs de VHA selon les années.

Les années	Nombre des cas	Pourcentage %
2013	02	5,71
2014	01	2,85
2015	02	5,71
2016	12	34,28
2017	11	31,42
2018	07	20
TOTAL	35	100

Le graphique suivant résume ces données

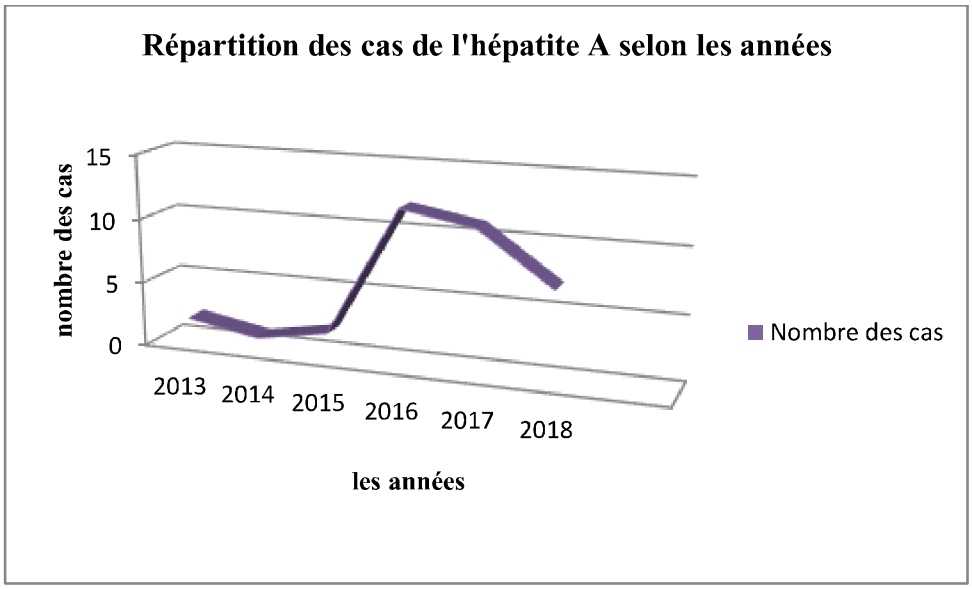


Figure 20 : Répartition des patients de VHA selon les années.

Nous avons recueilli **35 cas** de **VHA** à partir des résultats statistiques obtenus de **l'hôpital Mohamed BOUDIAF** de Médéa avec une valeur maximale en **2016 (12 cas, soit 34,28%)** et une valeur minimale en **2014 (01 cas, soit 2,85%).**

- **Laboratoire ZITOUNI :**

Durant les 5 ans d'études qui s'étalent du Janvier 2014 à Décembre 2018, nous avons registré 996 des cas ayant consulté pour l'hépatite B, dont 361 des cas étaient VHA positifs.

Tableau 02 : répartition relative des patients ayant analysé pour le VHA selon les années :

Les années	Nombre total des cas	Nombre des cas positive	Pourcentage % relative	Pourcentage% absolu
2014	30	12	1.25	3,32
2015	200	51	5,34	14,12
2016	338	84	8,80	23,26
2017	277	164	17,19	45,42
2018	109	52	5,41	14,40
TOTAL	954	361	37,84	100

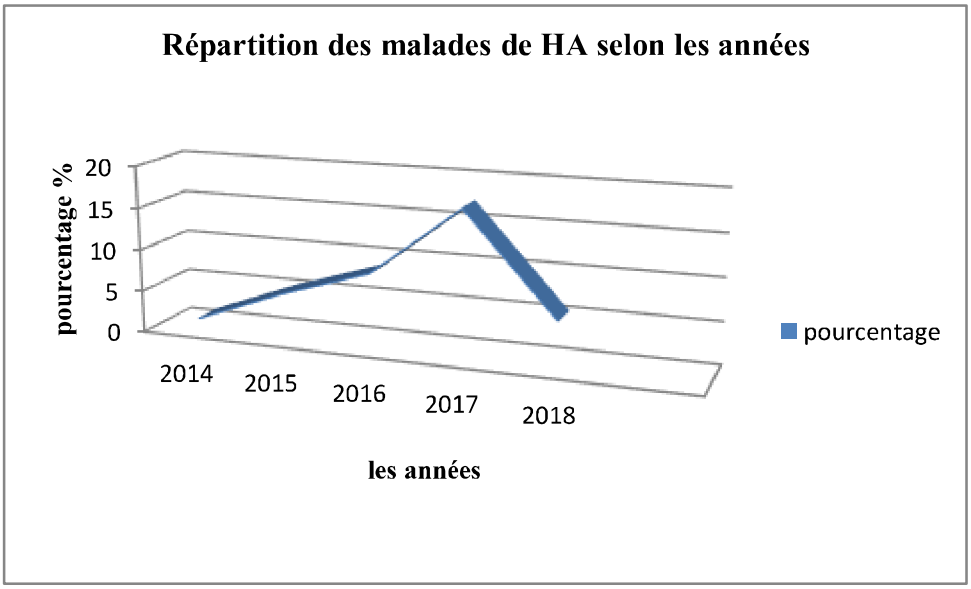


Figure 21: Répartition des patients de VHA en fonction des années.

Dans cette série, en l'espace de 5 ans, nous avons recueilli **361 cas positifs** de l'hépatite A parmi **996 personnes** à partir des résultats statistiques de Laboratoire ZITOUNI, avec une valeur maximale en **2017(164 cas parmi 277, soit 17,19%).**

1.2 Répartition en fonction du sexe :

- **L'hôpital de Médéa :**

Tableau 03: Répartition des porteurs de VHA selon le sexe

sexe	Nombre des cas	Pourcentages %
Masculin	18	51,43
Féminin	17	48,57
Total	35	100

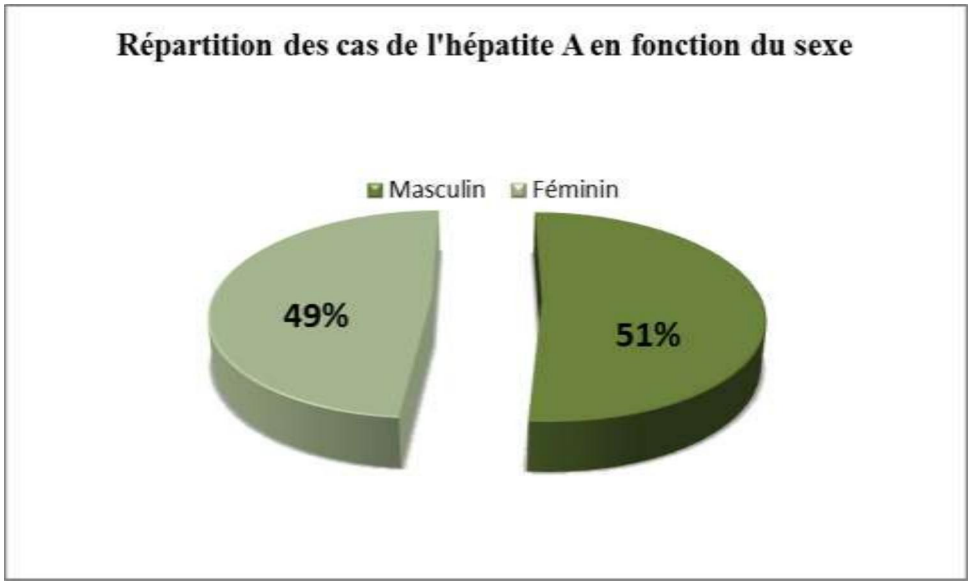


Figure22 : Répartition des patients de VHA en fonction du sexe.

Dans une population de **35** patients, la répartition selon le sexe rapporte une prédominance masculine avec un pourcentage de **51,43%** pour les hommes **(n=18)** et un pourcentage de **48,57%** pour les femmes **(n=17),** le sexe ratio est de **1,06**.

- **Laboratoire ZITOUNI**

Tableau 04 : Répartition des patients ayant analysé pour le VHA selon le sexe :

sexe	Nombre total des cas	Nombre des cas positive	Pourcentage % relatif	Pourcentage% absolu
Homme	466	200	42,91	55,40
Femme	488	163	33,40	45,15
TOTAL	954	361	37,84	100

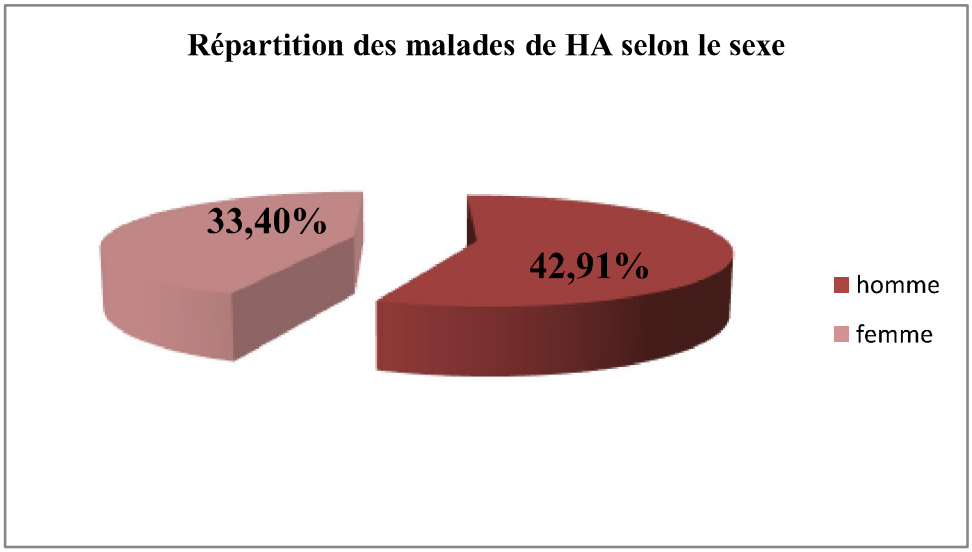


Figure23 :Répartition des patients de VHAen fonction du sexe

Dans une population de **954 personnes** on trouve **361 cas** de HA positifs, la répartition selon le sexe rapporte une prédominance masculine avec un pourcentage de **42,91%** pour les hommes (**n=200 parmi 466**) et un pourcentage de **33,40%** pour les femmes (**n=163 parmi 488**), le sexe ratio est **de1, 2**.

1.3 Répartition selon les tranches d'âge :

- **L'hôpital de Médéa :**

Tableau 05 : Répartition des porteurs de HAV selon les tranches d'âge **:**

Tranche d'âge	Nombre des cas	Pourcentage %
[00-10[	08	23
[10-20[	07	20
[20-30[	09	26
[30-40[	06	17
[40-50[	05	14
[50-60[	00	00
[60-70[	00	00
Plus de 70	00	00
TOTAL	35	100

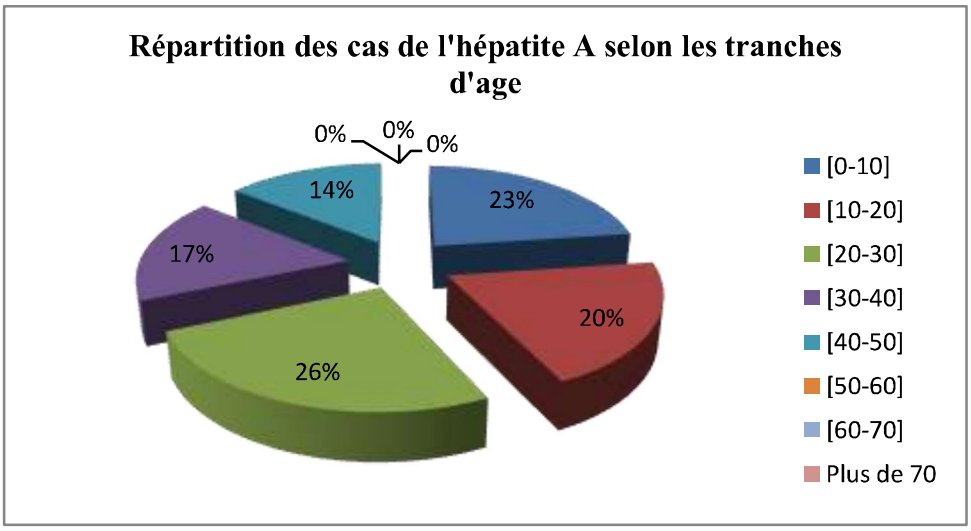


Figure 24 : Répartition des patients de VHA selon les tranches d'âge.

L'étude de la fréquence de VHA dans les 2 sexes selon les tranches d'âge montre que la classe d'âge la plus touchée (classe modale) par le VHA est celle des **20-30 ans** avec un pourcentage de **26 % (09patients),** suivie de la classe d'âge des **00-10 ans (23 %).**

➢ **Laboratoire ZITOUNI :**

Tableau 06 : Répartition des patients ayant analysé pour le VHA selon les tranches d'âge :

Tranches d'âge	Nombre total des cas	Nombre des cas positive	Pourcentage% relative	Pourcentage% absolu
[00-10[	**211**	**111**	**11,63**	**30,74**
[10-20[	**236**	**151**	**15,82**	**41,82**
[20-30[	**183**	**64**	**6.70**	**17,72**
[30-40[	**113**	**20**	**2.09**	**5,54**
[40-50[	**82**	**07**	**0,73**	**1,93**
[50-60[	**59**	**03**	**0 ,31**	**0,83**
[60-70[	**35**	**02**	**0,20**	**0,55**
Plus de 70	**35**	**03**	**0,31**	**0,83**
TOTAL	**954**	**361**	**37,84**	**100**

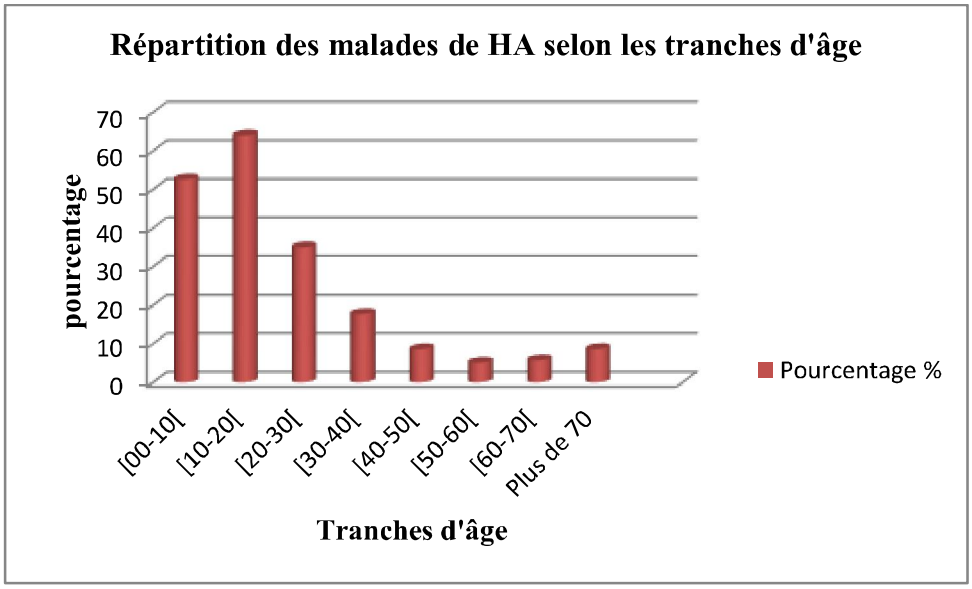


Figure 25 : Répartition des patients de VHAselon les tranches d'âge

L'étude du pourcentage de VHA dans les 2 sexes selon les tranches d'âge montre que la classe d'âge la plus touchée (classe modale) par le VHA est celle des **10-20 ans** avec un pourcentage de **15,82 % (151patients parmi 954),** suivie de la classe d'âge des **00-10 ans(11,63%).**

1.4 Répartition en fonction de l'âge/sexe :

- **L'hôpital de Médéa :**

Tableau 07 : Répartition des porteurs de HAV selon l'âge/sexe

Tranche d'âge	Nombre des cas		Pourcentage %	
	Homme	Femme	Homme	Femme
[00-10[	04	04	22,22	23,52
[10-20[	02	05	11,11	29,41
[20-30[	05	04	27,77	23,52
[30-40[	03	03	16,66	17,64
[40-50[	04	01	22,22	5,88
[50-60[	00	00	00	00
[60-70[	00	00	00	00
Plus de 70	00	00	00	00
TOTAL	18	17	100	100

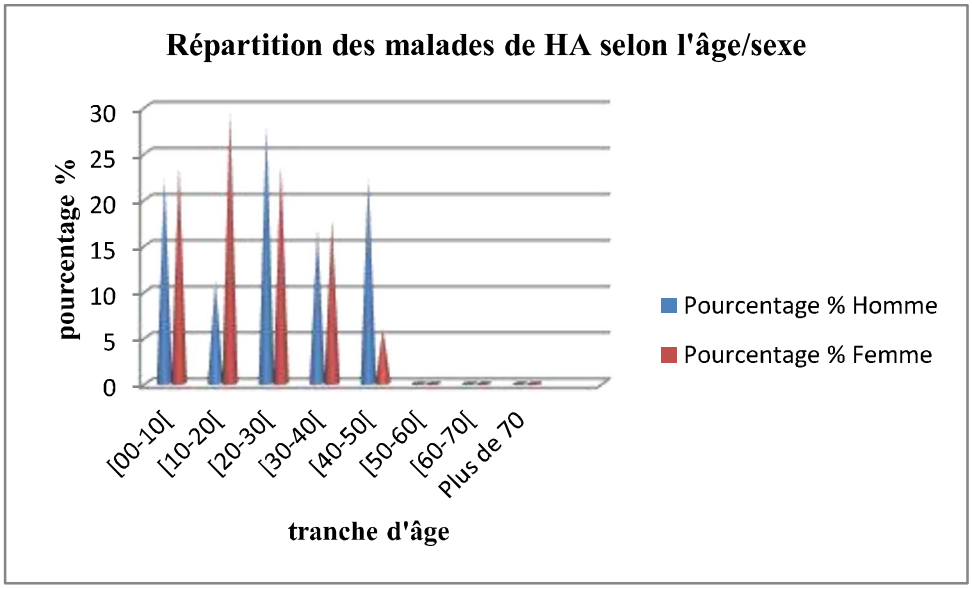


Figure 26 : Répartition des patients de VHA en fonction de l'âge/sexe.

L'étude de la fréquence de VHA dans les 2 sexes selon les tranches d'âge montre que la classe d'âge la plus touchée pour les femmes est celle des **10-20 ans** avec un pourcentage de **29,41% (05 patientes)** et pour les hommes est celle des **20-30 ans** avec un pourcentage de **27,77%(05 patients).**

➢ **Laboratoire ZITOUNI :**

Tableau 08 : Répartition des patients ayant analysé pour le VHA en fonction d'âge/sexe.

Tranche d'âge	Nombre total des cas VHA		Nombre des cas VHA positifs		Pourcentages % relatif		Pourcentages % absolu	
	Homme	Femme	Homme	femme	homme	Femme	Homme	Femme
[00-10[	115	96	61	49	13,09	10,04	30,5	30,43
[10-20[	131	105	89	64	19 ,09	13,11	44,5	39,75
[20-30[	70	113	32	32	6,86	6,86	16	19,87
[30-40[	55	58	11	09	2,36	1,84	5,5	5,59
[40-50[	37	45	04	03	0,85	0,61	2	1,86
[50-60[	24	35	01	02	0,21	0,40	0,5	1,24
[60-70[	19	16	00	01	00	0,20	00	0,62
Plus de 70	15	20	01	02	0,21	0,40	0,5	1,24
TOTAL	466	488	200	161	42,91	32,99	100	100

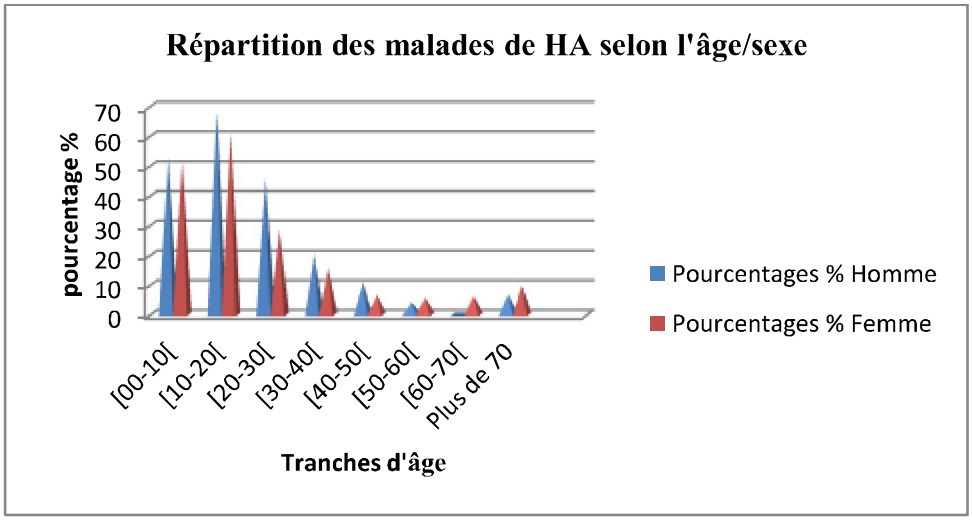


Figure 27 : Répartition des patients de VHA selon l'année/sexe

L'étude de la fréquence de VHA dans les 2 sexes selon les tranches d'âge montre que la classe d'âge la plus touchée pour les femmes est celle des **10-20 ans** avec un pourcentage de **13,11% (64 patientes parmi 488**) et pour les hommes est celle des **10-20** ans avec un pourcentage de **19,09% (89 patients parmi 466).**

1-5 Répartition en fonction d'année/sexe :

- **L'hôpital de Médéa :**

Tableau 09 : répartition des cas de HA selon l'année/sexe :

Année/sexe	Nombre des cas		Pourcentage %	
	Homme	Femme	Homme	Femme
2013	02	00	11,11	00
2014	00	01	00	5,88
2015	00	02	00	11,76
2016	07	05	38,88	29,41
2017	06	05	33,33	29,41
2018	03	04	16,66	23,52
TOTAL	18	17	100	100

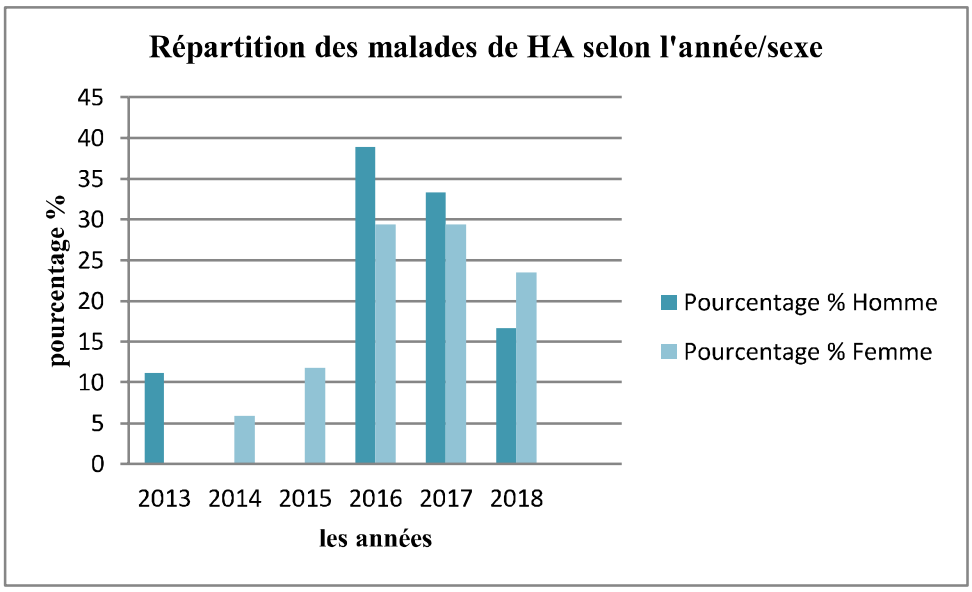


Figure 28 : Répartition des patients de VHA selon l'année/sexe

On observe une prédominance masculine dans les années **2013, 2016, 2017** avec des pourcentages différents **(11,11%, 38,88%, 33,33%)** et une prédominance féminine dans les années **2014,2015, 2018** avec des pourcentages différents **(5,88%, 11,76%, 23,52%).**

- **Laboratoire ZITOUNI :**

Tableau 10 : Répartition des patients ayant analysé pour le VHA en fonction de l'année/sexe :

Années	Nbre total des cas VHA		Nbre des cas VHA positifs		Pourcentages %	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
2014	10	20	06	06	1,28	1,22
2015	77	123	21	29	4,50	5,94
2016	171	167	49	35	10,51	7,17
2017	152	125	96	68	20,60	13,93
2018	56	53	27	25	5,79	5,12
TOTAL	466	488	200	163	42,91	33,40

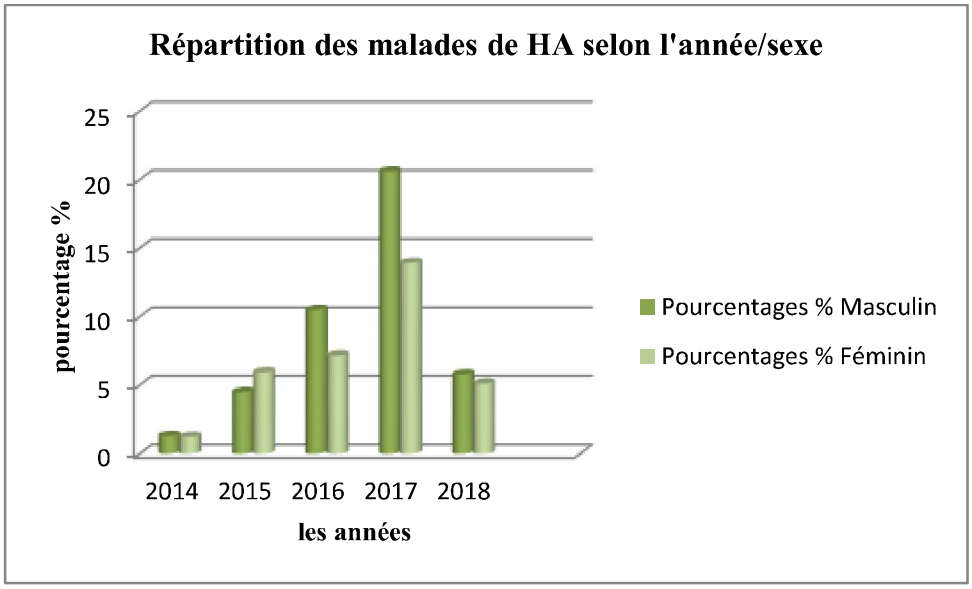


Figure 29 : Répartition des patients de VHA selon l'année/sexe .

Il existe une prédominance masculine dans tous les années **(2014, 2016, 2017, 2018)** avec des pourcentages différents sauf dans l'année **2015** où il y a une prédominance féminine avec une pourcentage de **5,94%.**

1-6 Répartition en fonction de l'année/âge :

- **L'hôpital de Médéa :**

Tableau 11 : Répartition des malades de HA selon l'année/âge :

L'âge	[00-10[	[10-20[	[20-30[	[30-40[	[40-50[	[50-60[	[60-70[	Plus 70
2013	02,85%	00%	02,85%	00%	00%	00%	00%	00%
2014	02,85%	00%	00%	00%	00%	00%	00%	00%
2015	05,71%	00%	00	00%	00%	00%	00%	00%
2016	00%	00%	11,42%	11,42%	11,42%	00%	00%	00%
2017	05,71%	14,28%	05,71%	05,71%	00%	00%	00%	00%
2018	05,71%	05,71%	05,71%	00%	02,85%	00%	00%	00%
TOTAL	22,85%	20%	25,71%	17,14%	14,28%	00%	00%	00%

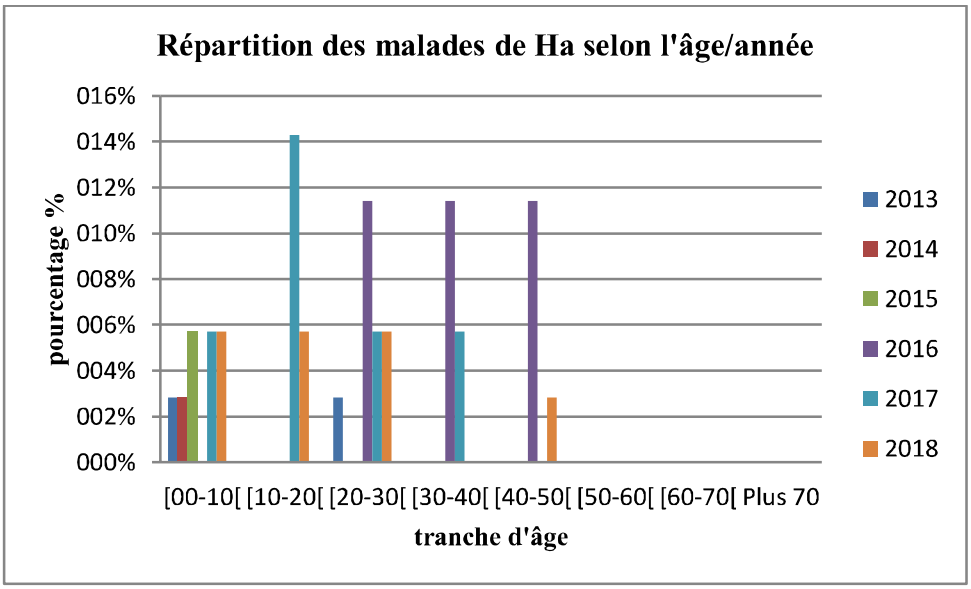


Figure 30 : Répartition des patients de VHA selon l'âge/année.

La fréquence de VHB selon les tranches d'âge et les années se répartis d'une manière différente, on observe dans l'année **2013** une égalité des pourcentages entre les tranches d'âge **[00-10[et [20-30[(2,85%)** et entre les autre tranches d'âge **(00%).** En **2014 et 2015** la seule classe touchée est celle de**[00-10[**. **En 2016** les classes touchés **([20-30[,[30-40[,[40-50[)** ont un même pourcentage **(11,42%).** En **2017** la classe d'âge le plus touché est celle de **[10-20[(14,28%).** En 2018 les classes d'âge touché **([0-10[,[10-20[,[20-30[)** ont le même pourcentage **(5,71%).**

➢ **Laboratoire ZITOUNI :**

Tableau 12 : Répartition des patients ayant analysé pour le VHA selon l'année/âge :

âge/ année	[00-10[	[10-20[	[20-30[	[30-40[	[40-50[	[50-60[	[60-70[	Plus de 70
2014	0,52%	0,52%	0,20%	00%	00%	00%	00%	00%
2015	2,09%	2,51%	0,31%	0,20%	00%	0,10%	00%	0,10%
2016	2,30%	4,61%	1,46%	0,31%	0,10%	00%	00%	00%
2017	4,71%	6,49%	3,98%	1,15%	0,52%	0,10%	00%	0,20%
2018	1,99%	1,88%	0,73%	0,41%	0,10%	0,10%	0,20%	00%
TOTAL	11,63%	15,82%	6,70%	2,09%	0,73%	0,31%	0,20%	0,31%

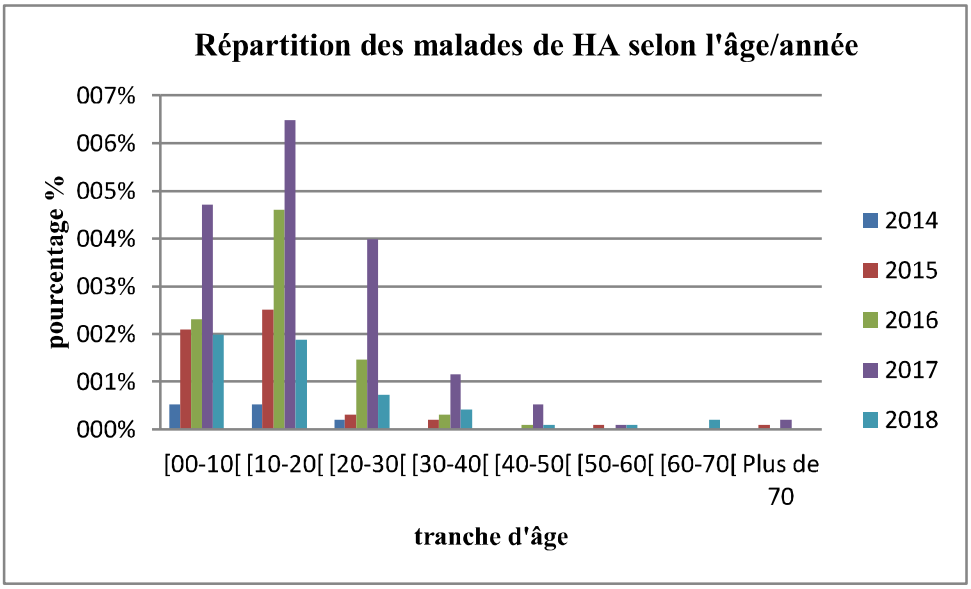


Figure 31 : Répartition des patients de VHA selon l'âge/année.

La tranche d'âge la plus touchée durant la période de **2014 à 2017** est celle de **[10-20[** avec des pourcentages différents **(0,52%, 2,51%, 4,61%, 6,49%)** et celle de **[00-10[** en **2018** avec un pourcentage de **1,99%.**

2. Discussion :

L'hépatite aiguë A est fréquente dans les pays en voie de développement où elle affecte le plus souvent les enfants. Dans les pays où les conditions d'hygiène sont bonnes et l'incidence plus faible, l'hépatite A survient surtout chez les adultes chez lesquels elle est plus souvent symptomatique et grave.

L'organisation mondiale de la santé a estimé environ 1,4 million de nouvelles infections par le VHA chaque année.

Près de 600 cas d'hépatite A enregistrés à Jijel en 2018 selon le journal de Liberté à cause d'une source d'eau impropre.

Notre population est représentée par 954 échantillons testés pour le virus de l'hépatite A, durant les 5 ans d'étude qui se déroulent entre 2014 et 2018. Les résultats de dépistage ont donné 361 patients positifs.

On a noté une prédominance masculine discrète avec une fréquence de 42,91% pour les hommes et 33,40% pour les femmes avec un sexe ratio est de 1,2.

La prédominance masculine est évidente dans toutes les études réalisées à l'échelle nationale et internationale.

Santé public France en 2017 a mentionné 3391 cas d'hépatite aiguë A ont été déclarés dont 3320 en métropole. Le taux annuel de déclaration des cas d'hépatite aiguë A pour la France entière était de 5,1 pour 100 000 habitants. Cette forte augmentation (taux 5 fois supérieur à celui de 2016) est liée à l'épidémie ayant sévi à partir de la fin de l'année 2016, toujours en cours en 2018 et touchant particulièrement les hommes ayant des rapports sexuels avec un(des) autre(s) homme(s) (HSH).

Les classes d'âge les plus touchées sont ceux de 20-30 ans pour les hommes et de 10-20 ans pour les femmes.

Selon Pr.François Bourdillon, directeur général de Santé publique France observe que les 25-64 ans constituent la classe d'âge la plus touchée (81% des cas), dans laquelle les hommes, âgés de 25 à 44 ans, représentent 92% des cas.

Hépatite **B**

1. Résultats:

1.1 La répartition selon les années :

- **L'hôpital de Médéa :**

Durant les **6 ans** d'étude qui se déroulent entre **Janvier 2013 à Décembre 2018**, nous avons registré **146** des cas ayant consulté pour **l'hépatite B**.

Tableau13 : Répartition des porteurs de VHB selon les années :

Les années	Nombre des cas	Pourcentage absolu %
2013	27	18,49
2014	36	24,65
2015	28	19,17
2016	24	16,43
2017	22	15,06
2018	09	6,16
Total	146	100

Le graphique suivant résume ces données :

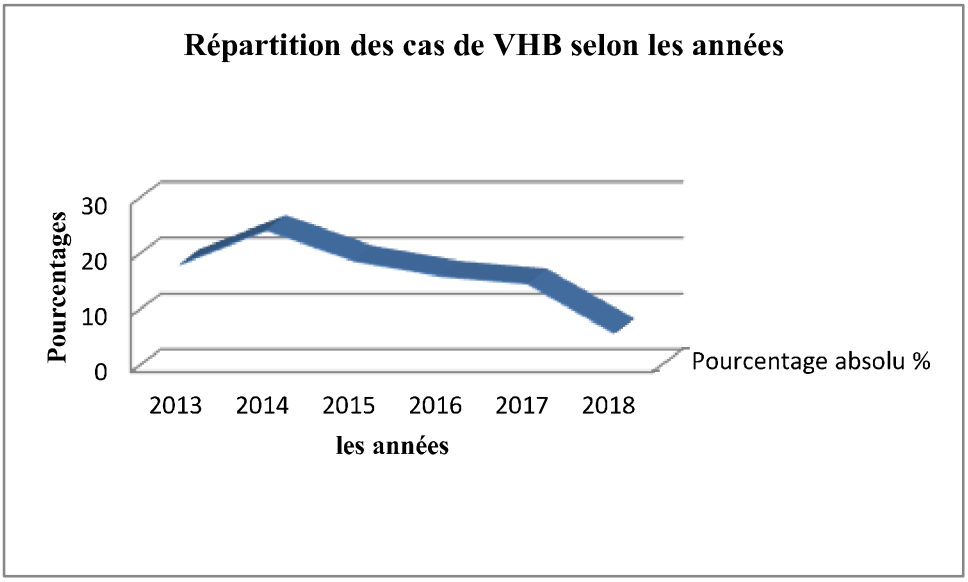


Figure 32 : Répartition des patients de VHB selon les années.

Nous avons recueilli **146** cas de **VHB** à partir des résultats statistiques obtenus de l'hôpital **Mohamed BOUDIAF** de Médéa avec une valeur maximale en **2014 (36 cas, soit 24,65 %)** et une valeur minimale en **2018 (09 cas, soit 6,16 %).**

➢ **Laboratoire ZITOUNI :**

Durant les **8 ans** d'étude qui s'étalent du **Janvier 2011** à **Décembre 2018**, nous avons registré 27941 des cas ayant consulté pour l'hépatite B, dont 271 des cas étaient VHB positifs.

Tableau 14 : Répartition des patients ayant analysé pour le VHB selon les années.

Les années	Nbre total des patients ayant analysé	Nbre des cas VHB positifs	Pourcentages relatifs %	Pourcentages absolu %
2011	1264	29	0,103	10,70
2012	3086	32	0,114	11,80
2013	3504	29	0,103	10,70
2014	4293	38	0,136	14,02
2015	4818	44	0,157	16,23
2016	4730	37	0,132	14,02
2017	4571	27	0,096	9,96
2018	1675	35	0,125	12,91
TOTAL	27941	271	0,966	100

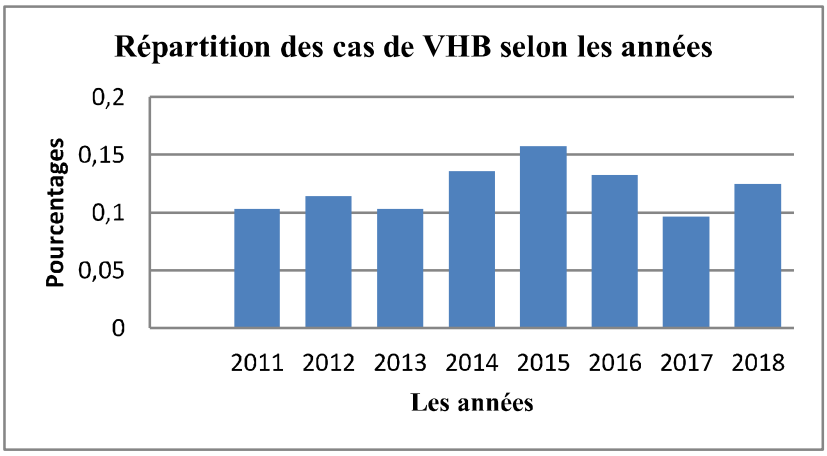


Figure 33 : Répartition des patients de VHB selon les années.

Dans cette série, en l'espace de 8 ans, nous avons recueilli 271 cas d'hépatite B positifs à partir des résultats statistiques de laboratoire **ZITOUNI**, avec une valeur maximale en **2015 (44 cas parmi 27941, soit 0,157%)** et une valeur minimale en **2017 (27cas parmi 27941).**

1.2 La répartition selon le sexe :

- L'hôpital de Médéa :

Tableau 15 : Répartition des porteurs de VHB selon le sexe.

sexe	Nombre des cas	Pourcentages absolu %
Masculin	102	69,86
Féminin	44	30,14
TOTAL	146	100

Le graphique suivant résume ces données :

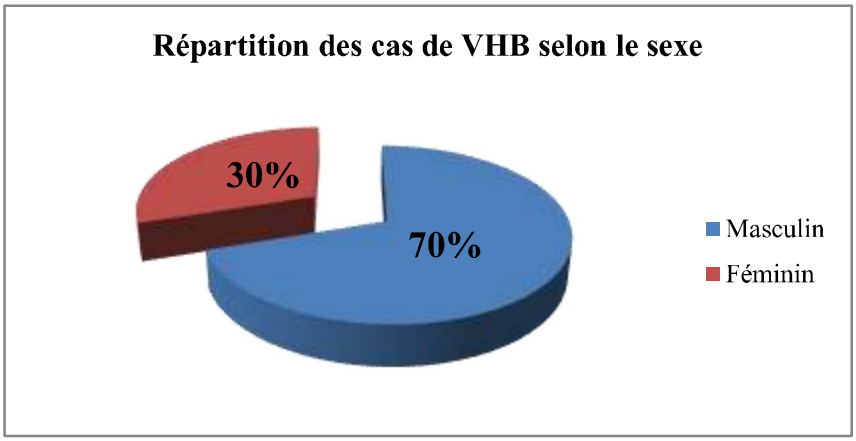


Figure 34 : Répartition des patients de VHB en fonction du sexe.

Dans une population de **146** patients, la répartition selon le sexe rapporte une prédominance masculine avec un pourcentage de **69,86%** pour les hommes **(n=102)** et un pourcentage de **30,14%** pour les femmes **(n=44),** le sexe ratio est de **2,31**.

- **Laboratoire ZITOUNI :**

Tableau 16 : Répartition des patients ayant analysé pour le VHB selon le sexe .

sexe	Nbre total des patients ayant analysé	Nbre des cas VHB positifs	Pourcentages relatif %	Pourcentages absolu %
Masculin	10659	133	1,25	49,07
Féminin	17282	138	0,79	50,92
TOTAL	27941	271	2,04	100

Le graphique suivant résume ces données:

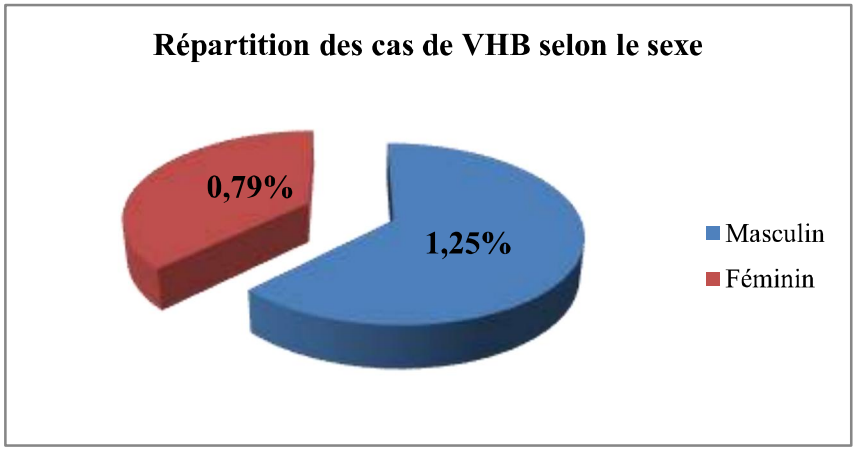


Figure 35 :Répartition des patients de VHB selon le sexe.

Dans une population de 27941 patients ayant consultés pour l'hépatite B, on a marqué 10659 patients de sexe masculin, et 17282 patients de sexe féminin.

La répartition selon le sexe rapporte une prédominance masculine avec un pourcentage de **1,25**% pour les hommes (n=138 parmi 10659) et un pourcentage de **0,79**% pour les femmes (n=133 parmi 17282).

1.3 La répartition selon les tranches d'âge :

- L'hôpital de Médéa :

Tableau 17 : Répartition des porteurs de VHB selon l'âge :

Tranche d'âge	Nombre des cas	Pourcentage absolu %
[0-10[	00	00
[10-20[	13	8,90
[20-30[	21	14,38
[30-40[	10	6,84
[40-50[	19	13,01
[50-60[	06	4,10
[60-70[	05	3,42
Plus de 70	72	49,31
TOTAL	146	100

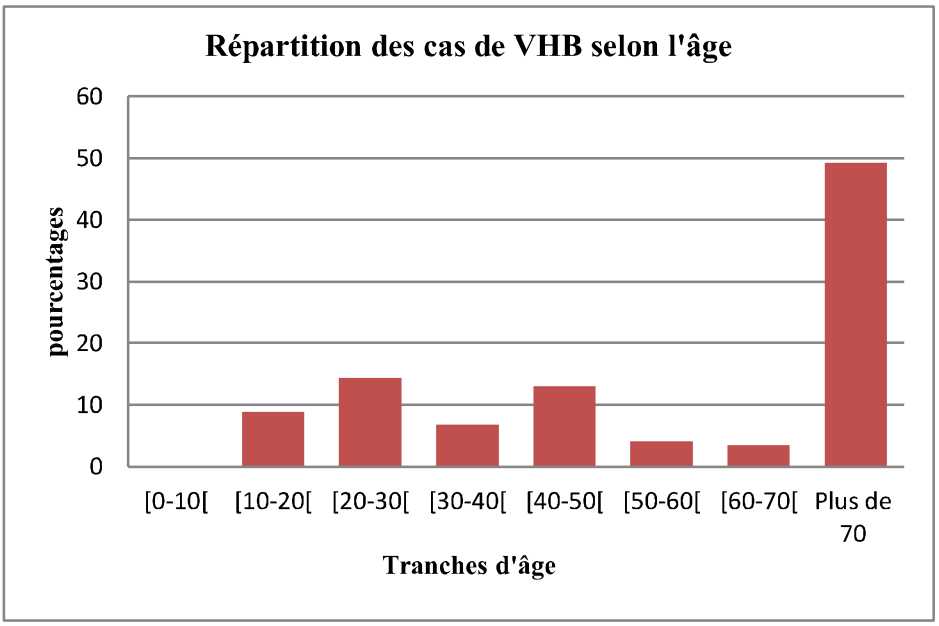


Figure 36 : Répartition des patients de VHB selon les tranches d'âge.

L'étude de la fréquence de VHB dans les 2 sexes selon les tranches d'âge montre que la classe d'âge la plus touchée (classe modale) par le VHB est celle des **plus de 70 ans** avec un pourcentage de **49,31% (72patients),** suivie de la classe d'âge des **20-30 ans (14,38 %).**

- Laboratoire ZITOUNI :

Tableau 18: Répartition des patients ayant analysé pour le VHB selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge	Nbre total des patients ayant analysé	Nbr des cas VHB positifs	Pourcentages relatif %	Pourcentages absolu%
[00-10[	1229	08	0,03	2,95
[10-20[	1799	11	0,04	4,06
[20-30[	9673	87	0,31	32,10
[30-40[	5825	76	0,27	28,04
[40-50[	3395	31	0,11	11,44
[50-60[	2338	13	0,05	4,79
[60-70[	2112	27	0,09	9,96
Plus de 70	1570	18	0,06	6,64
TOTAL	27941	271	0,96	100

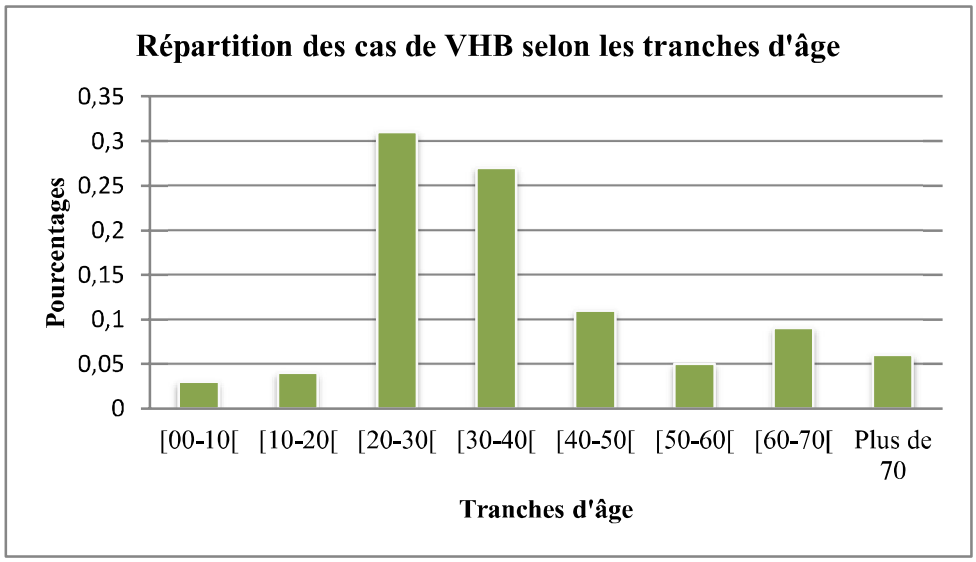


Figure 37 :Répartition des patients de VHB selon les tranches d'âge .

L'étude de la fréquence de VHB dans les 2 sexes selon les tranches d'âge montre que la classe d'âge la plus touchée (classe modale) par le VHB est celle des **20-30** ans avec un pourcentage de **0,31%** (87patients parmi 27941), suivie de la classe d'âge des **30-40** ans avec un pourcentage de **0,27%**(76 patients parmi 27941).

2.4 La répartition en fonction de l'âge et le sexe :

- L'hôpital de Médéa :

Tableau 19:Répartition des malades de l'hépatite **B** en fonction de l'âge/sexe :

Tranche d'âge	Nombre des cas		pourcentage%	
	Homme	Femme	Homme	Femme
[00-10[	00	00	00	00
[10-20[	03	10	2,94	22,72
[20-30[	21	00	20,58	00
[30-40[	07	03	6,86	6,81
[40-50[	16	03	15,68	6,81
[50-60[	03	03	2,94	6,81
[60-70[	00	05	00	11,36
Plus de 70	52	20	50,98	45,45
TOTAL	102	44	100	100

Le graphique suivant résume ces données:

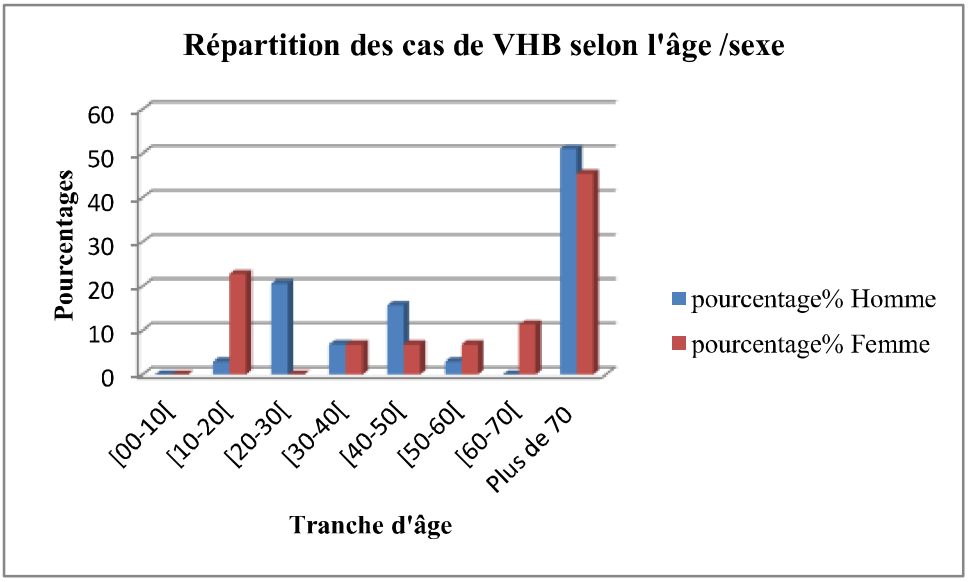


Figure 38 : Répartition des patients de VHB selon les tranches d'âge/sexe .

L'étude de la fréquence de VHB dans les 2 sexes selon les tranches d'âge montre que la classe d'âge la plus touchée pour les 2 sexes est celle de **plus de 70 ans** avec un pourcentage de **36 %** pour les hommes **(52 patients)** et **14 %** pour les femmes **(20 patientes).**

- Laboratoire ZITOUNI :

Tableau 20 : Répartition des patients ayant analysé pour leVHB en fonction de l'âge /sexe :

Tranche d'âge	Nbre total des patients ayant analysé		Nombre des cas VHB positifs		Pourcentages relatif%	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
[00-10[	677	552	08	00	0,07	00
[10-20[	627	1172	01	10	0,009	0,05
[20-30[	2989	6684	45	42	0,42	0,24
[30-40[	2197	3628	33	43	0,31	0,25
[40-50[	1296	2099	18	13	0,17	0,10
[50-60[	918	1420	08	05	0,07	0,03
[60-70[	1042	1050	09	18	0,08	0,10
Plus de 70	913	677	11	07	0,10	0,04
TOTAL	10659	17282	133	138	1,23	0,81

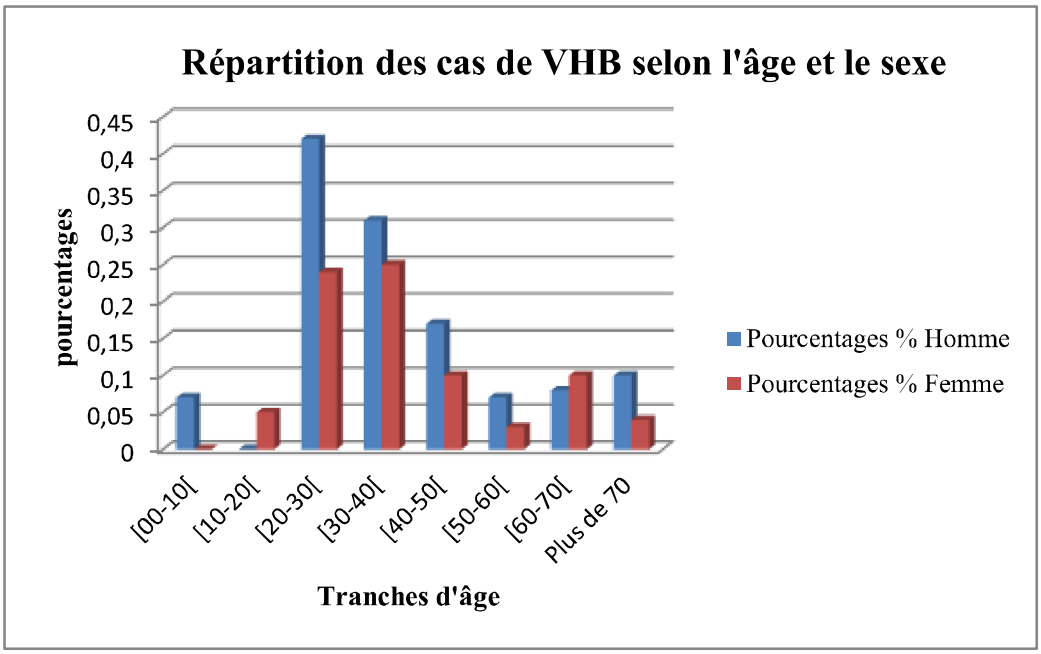


Figure 39 :Répartition des patients de VHB selon les tranches d'âge/sexe .

L'étude de la fréquence de VHB dans les 2 sexes selon les tranches d'âge montre que la classe d'âge la plus touchée pour les hommes est celle des**20-30 ans** avec un pourcentage de 0,42% (45 patients parmi 10659) et pour les femmes est celle des **30-40 ans** avec un pourcentage de 0,25% (43 patientes parmi17282).

2.5 La Répartition selon les tranches d'âge et les années :

- L'hôpital de Médéa :

Tableau 21:Répartition des pourcentages des cas d'hépatite B positifs en fonction de l'âge /années :

L'âge	[00-10[	[10-20[	[20-30[	[30-40[	[40-50[	[50-60[	[60-70[	Plus de 70
2013	00	30,76	52,38	20	15,79	16,66	00	8,33
2014	00	23,07	28,57	50	15,79	50	00	22,22
2015	00	23,07	4,76	20	10,52	16,66	60	22,22
2016	00	7,69	9,52	10	36,84	00	00	18,05
2017	00	15,38	4,76	00	21,05	16,66	40	16,66
2018	00	00	00	00	00	00	00	12,5

La figure suivante résume ces données:

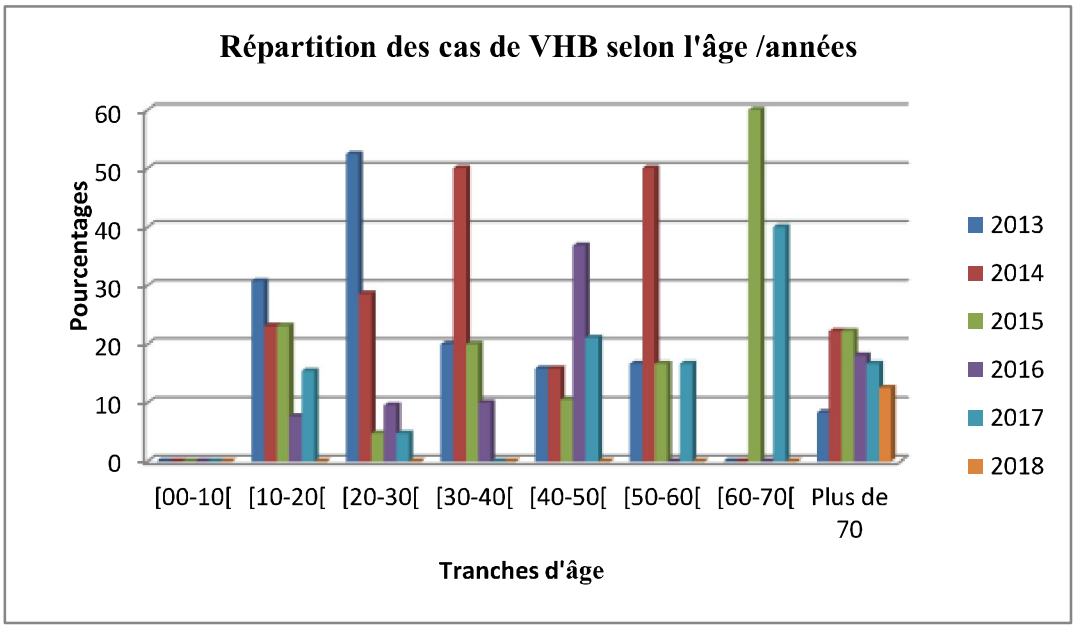


Figure 40 : Répartition des patients de VHB selon les tranches d'âge/années.

La fréquence de VHB selon les tranches d'âge et les années se répartis d'une manière différente, on observe dans l'année **2013**que les classes d'âge les plus touchées sont celles de **10-20** et de **20-30** ans. En **2014,** les classes les plus touchées sont celles de **30-40** et de **50-60**ans**.** Dans les années **2015** et **2017** la classe modale est celle de **60-70.**

- Laboratoire ZITOUNI :

Tableau 22:Répartition des pourcentages des cas d'hépatite B positifs en fonction de L'âge /années :

L'âge	[00-10[	[10-20[	[20-30[	[30-40[	[40-50[	[50-60[	[60-70[	Plus de 70
2011	00	0,06	0,14	0,05	0,12	0,13	0,19	00
2012	00	00	0,15	0,15	0,03	0,08	0,05	0,25
2013	0,24	0,17	0,10	0,17	00	0,04	00	0,13
2014	00	00	0,12	0,27	0,15	0,13	00	0,13
2015	0,32	0,06	0,15	0,22	0,18	00	0,19	0,06
2016	0,08	0,17	0,06	0,18	0,15	0,04	0,28	0,25
2017	00	0,06	0,05	0,08	0,12	0,04	0,43	0,13
2018	00	0,11	0,10	0,15	0,18	0,08	0,14	0,19

Le graphique suivant résume ces données:

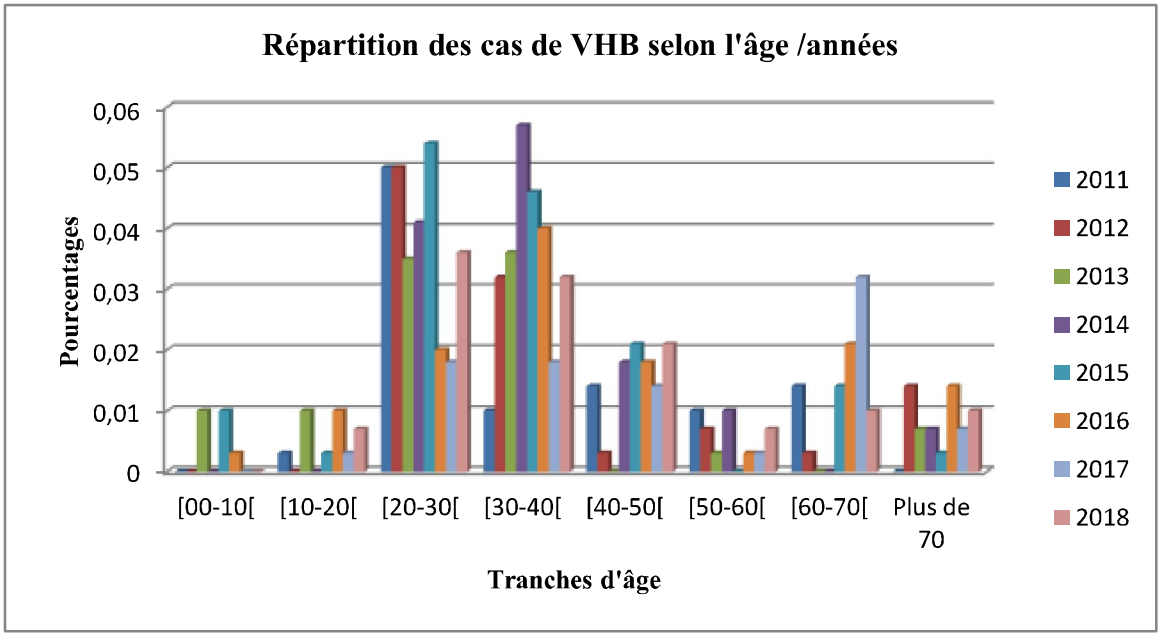


Figure 41 :Répartition des patients de VHB selon les tranches d'âge/années .

L'étude de la fréquence de VHB selon les tranches d'âge et les années montre qu'il existe une différence significative dans la répartition des tranches d'âge durant la période de 2011 à 2018.

On observe que les classes d'âge les plus touchées durant les 8 ans sont celles des **20-30** ans et de **30-40** ans, sauf dans l'année 2017 où la classe la plus touchée est celle de **60-70** ans.

2.6 La répartition selon les années/sexe :

- L'hôpital de Médéa :

Tableau 23: Répartition des patients ayant analysé pour le VHB en fonction d'années /sexe :

Années	Nbre des cas VHB positifs		Pourcentages	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
2013	22	05	21,57	11,36
2014	26	10	25,49	22,72
2015	17	11	14,16	25
2016	15	09	14,70	20,45
2017	14	08	13,72	18,18
2018	08	01	7,84	2,27
TOTAL	102	44	100	100

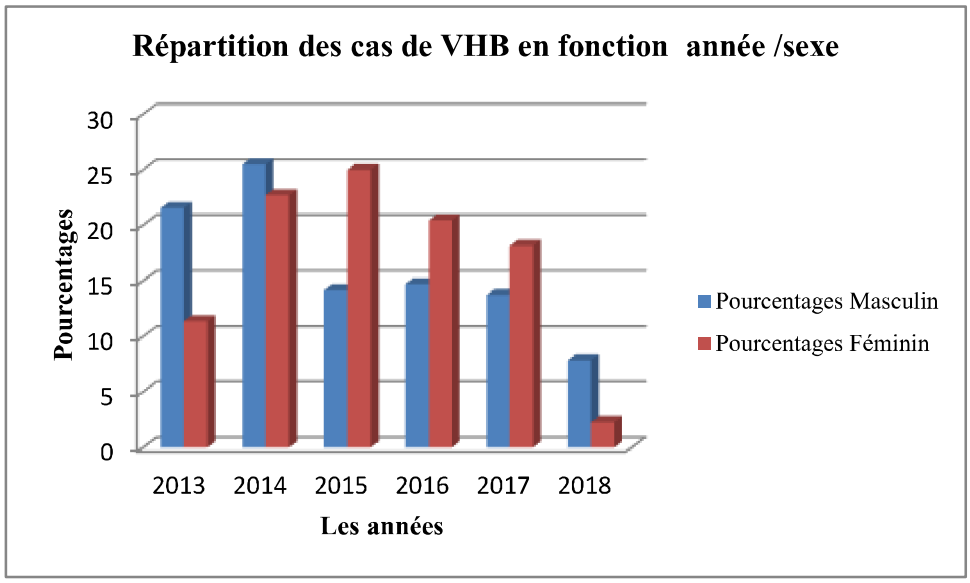


Figure 42 : Répartition des patients de VHB selon les années/sexe .

La répartition des cas de VHB en fonction de l'année/ sexe indique une haute fréquence pour le sexe masculin par rapport au féminin dans les années 2013, 2014 et 2018 avec une valeur maximale en 2014, contrairement aux années 2015, 2016 et 2017 où le sexe féminin est prédominant et atteint sa valeur maximale en 2015.

- Laboratoire ZITOUNI :

Tableau 24:Répartition des patients ayant analysé pour le VHB en fonction d'années /sexe :

Années	Nbre total des cas ayant analysé		Nbre des cas VHB positifs		Pourcentages %	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
2011	557	707	14	15	0,13	0,09
2012	1187	1899	20	12	0,19	0,07
2013	1440	2064	18	11	0,17	0,06
2014	1533	2760	19	19	0,18	0,11
2015	1659	3159	25	19	0,23	0,11
2016	1853	2877	16	21	0,15	0,12
2017	1875	2696	11	16	0,10	0,09
2018	555	1120	10	25	0,09	0,14
TOTAL	10659	17282	133	138	1,24	0,79

Le graphique suivant résume ces données:

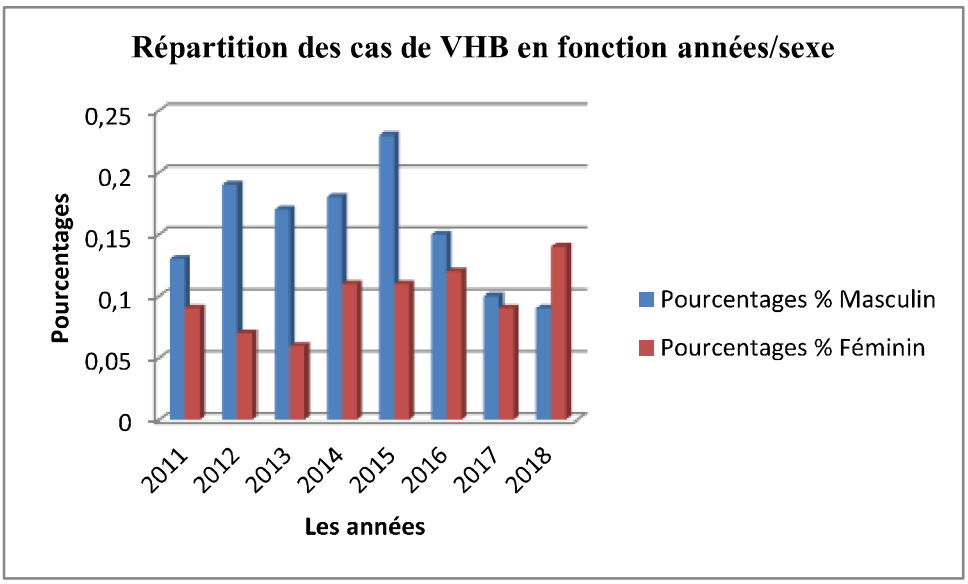


Figure 43 : Répartition des patients de VHB selon les années/sexe.

La répartition des cas de VHB en fonction de l'année/ sexe indique une haute fréquence pour le sexe masculin par rapport au féminin durant les années 2011 à 2017 avec une valeur maximale en 2015, par contre en 2018 où le sexe féminin est prédominant et atteint sa valeur maximale.

2. Discussion :

Notre population est représentée par 27941 échantillons testés pour le virus de l'hépatite B, durant les 8 ans d'étude qui se déroulent entre 2011 et 2018. Les résultats de dépistage ont donné 271 patients (AgHBs) positif.

On a noté une prédominance masculine discrète avec une fréquence de 1,25% pour les hommes et 0,79% pour les femmes.

La prédominance masculine est évidente dans toute les études réalisés à l'échelle nationale et internationale.

Une première étude à Alger était réalisé par **S.Berkane** sur les hépatites virale en 2003 a rapporté un sex ratio de 2,07 en faveur des hommes sur un échantillon de 126 patients .

Une étude faite à Bejaia par **MOUSSOUNI Boubekeur** et **BENALI Jugurtha** portant sur*l'évaluation des accidents d'exposition au sang chez le personnel de santé au CHU de Bejaia ,* a aussi révélé une représentation masculine prédominante avec une fréquence de 60% hommes et 40% femmes.

Dans les pays du Nord-Africain ,une étude faite par **Rachelle DEMBELE** en 2011, portant sur *l'hépatite B dans un milieu urbain BAMAKO*(Le MALI)en 2011, dans une série de 278 porteurs du virus B, on a rapporté 142 cas masculin et 53 cas féminin le sex ratio était 2,68 en faveur des hommes.

En France, les activités de dépistage et de diagnostic faite par **santé publique France**, ont obtenu un bulletin qui présente les données de surveillance des hépatites B et C , le bulletin a déclaré :" Les personnes confirmées positives pour l'AgHBs pour la première fois en 2013 étaient majoritairement des hommes (52 %)".

Une autre étude faite en France par **Denise ANTONA,** *Hépatite B en France :aspects épidémiologiques et stratégies vaccinales* en 2004, a également relevé une prédominance masculine d'une fréquence de 74,68 % pour les hommes et 25,31% pour les femmes.

Les classes d'âge les plus touchées sont ceux de 20-30 ans et de 30-40 ans pour les deux sexes. Ces résultats ont été comparés à ceux obtenu par des études nationaux et internationaux.

Dans l'étude de **MOUSSOUNI Boubekeur et BENALI Jugurtha** à Béjaia, les classes d'âge les plus touchées sont de 20-30 ans et 31-40 ans que ce soit pour les hommes ou les femmes .

Les mêmes résultats ont été trouvés en France dans l'étude de **Denise ANTONA** , où on a obtenu par le réseau sentinelle en 1991 les classes modales 20-29 ans et 30-39 ans, et par les déclarations obligatoires en 2003-2004 les classes 30-39 ans et 40-49 ans.
La surveillance des hépatites B et C, Santé publique France a mentionnée en 2013 que les classes d'âge les plus représentées sont celles des 30-39 ans (28 %) puis celle des 40-49 ans (24 %) chez les hommes, et celles des 30-39 ans (30 %) et des 20-29 ans (23 %) chez les femmes.

L'infection virale B peut être asymptomatique , la découverte du VHB peut être faite à l'occasion d'un diagnostic (enquête familiale, professionnel de santé et grossesse).
Le mode de transmission est méconnu, à cause de l'absence d'étude cas témoin, et de l'association de plus d' un facteur de risque probable.

Cependant, selon notre pays on se met d'accord avec les résultats de **Dr. MALLEM Lynda**, quant au mode de transmission plus probable est le risque associé au soin dentaire 33%, les seringues à usage multiple 17%, ainsi que l'antécédent du traitement chirurgical 14%.

L'Institut de Sante Publique de Belgique, dans son étude, a trouvé que le risque des hépatites virales après accident d'exposition est entre 22% à 31% pour le VHC et 37% à 62% pour le VHB.

De plus le risque transfusionnel existe toujours par manque de technique adéquate de dépistage, et qui a été relevé par plusieurs auteurs [134-135].
Outre le risque de contamination lors de l'hospitalisation, le taux élevé d'infection est très probablement lié au risque résiduel d'infection malgré les mesures de sécurité transfusionnelle. En effet, le risque résiduel d'infection par le VHB a été estimé, par million

de dons, à 7,5–15,8 dans les pays de prévalence intermédiaire, alors qu'il est de 0,69–8,69 pour les pays faiblement endémiques [135].

L'arrêté du 25 Avril 2000 relatif à la vaccination contre l'hépatite B rend obligatoire cette vaccination pour toute personne exerçant une activité l'exposant au sang ; c'est le cas des étudiants en médecine, en chirurgie-dentaire, en biologie et en pharmacie [138].

Hépatite **C**

3.1 Résultats :

La répartition selon les années :

➢ **L'hôpital de Médéa :**

Durant les **6 ans** d'études qui s'étalent **du Janvier 2013 à Décembre 2018**, nous avons registré **108 des cas** ayant consulté pour l'hépatite C.

Tableau25 : Répartition des porteurs de VHC selon les années :

Les années	Nombre des cas	Pourcentage absolu %
2013	16	14,81
2014	21	19,44
2015	18	16,66
2016	24	22,22
2017	16	14,81
2018	13	12,03
TOTAL	108	100

Le graphique suivant résume ces résultats :

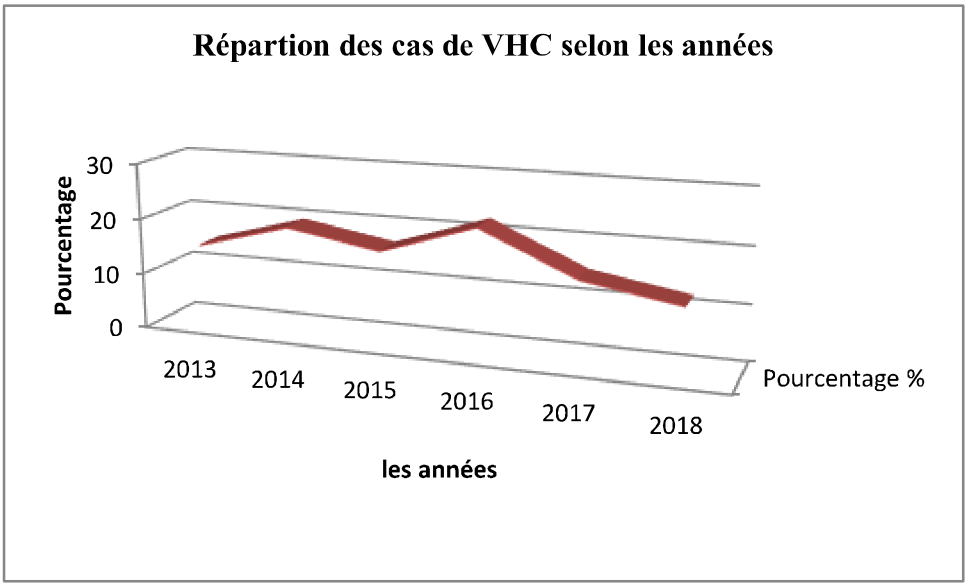


Figure44 : Répartition des patients de VHC selon les années.

Nous avons recueilli **108 cas** de VHC à partir des résultats statistiques obtenus de **l'hôpital Mohamed BOUDIAF** de Médéa avec une valeur maximale en **2016 (24 cas, soit 22,22 %)** et une valeur minimale en **2018 (13 cas, soit 12,03 %).**

➢ Laboratoire ZITOUNI :

Durant les **8 ans** d'études qui s'étalent du **Janvier 2011 à Décembre 2018**, nous avons registré 20422 des cas ayant consulté pour l'hépatite C, dont 44 des cas étaient VHC positifs.

Tableau 26 : Répartition des patients ayant analysé pour le VHC selon les années.

Les années	Nombre total des patients ayant analysé	Nombre des cas VHB positifs	Pourcentages relatifs %	Pourcentage absolu %
2011	864	02	0,010	4,54
2012	2219	06	0,029	13,63
2013	2881	06	0,029	13,63
2014	2994	03	0,015	6,81
2015	3422	09	0,073	20,45
2016	3572	06	0,029	13,63
2017	3241	06	0,029	13,63
2018	1229	06	0,029	13,63
TOTAL	20334	44	0,215	100

Le graphique suivant résume ces données:

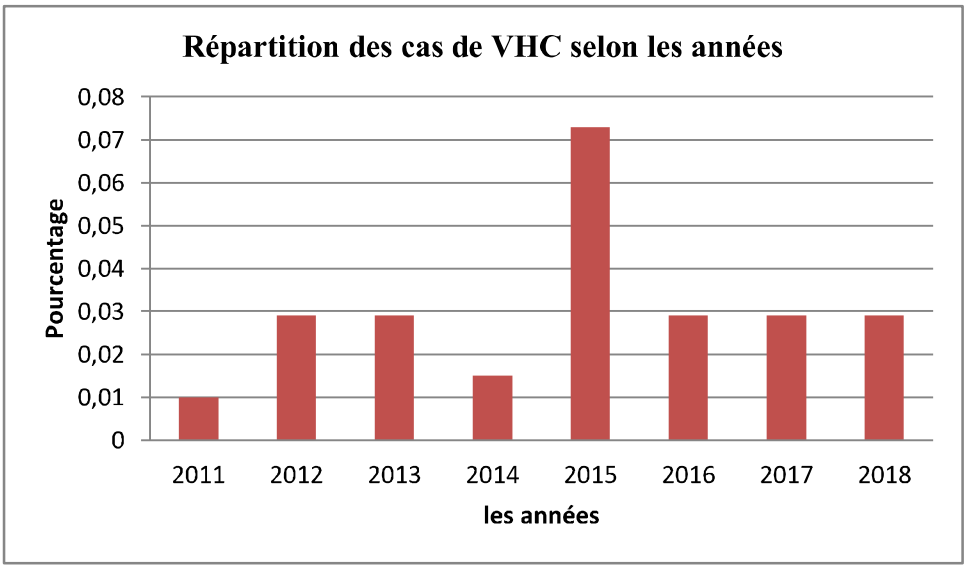


Figure 45 : Répartition des patients de VHC selon les années.

Dans cette série, en l'espace de 8 ans, nous avons recueilli 44 cas d'hépatite C à partir des résultats statistiques de laboratoire **ZITOUNI**, avec une valeur maximale en **2015 (09 cas parmi 3422, soit 0,073%**) et une valeur minimale en **2011(02 cas parmi 864, soit 0.01%).**

3.2 La répartition selon le sexe :

- **L'hôpital de Médéa :**

Tableau 27 : Répartition des porteurs de VHC selon le sexe.

sexe	Nombre des cas	Pourcentages %
Masculin	83	76
Féminin	25	24
Total	108	100

Le graphique suivant résume ces données :

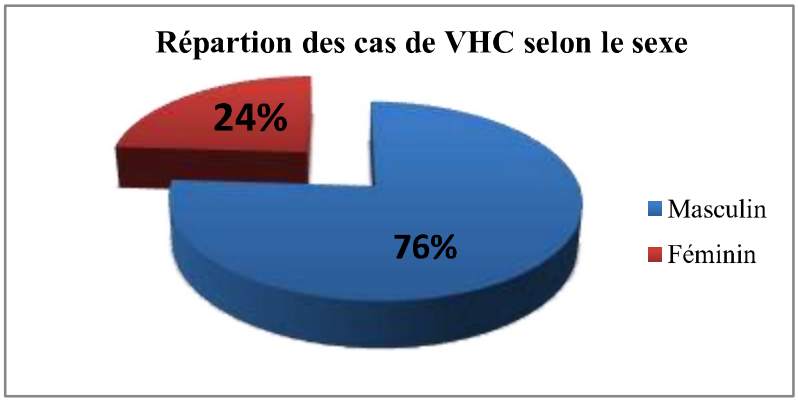


Figure46 : Répartition des patients de VHC en fonction du sexe.

Dans une population de **108** patients, la répartition selon le sexe rapporte une prédominance masculine avec un pourcentage de **76**% pour les hommes **(n=83)** et un pourcentage de **24**% pour les femmes **(n=25),** le sexe *ratio* est de **3,32**.

- **Laboratoire ZITOUNI :**

Tableau 28: Répartition des patients ayant analysé pour le VHC selon le sexe

sexe	**Nombre total des patients ayant analysé**	**Nombre des cas VHC positifs**	**Pourcentages relatif%**	**Pourcentage absolu%**
Masculin	8893	23	0.26	52,27
Féminin	11441	21	0.18	47,73
TOTAL	20334	44	0.21	100

Le graphique suivant résume ces données:

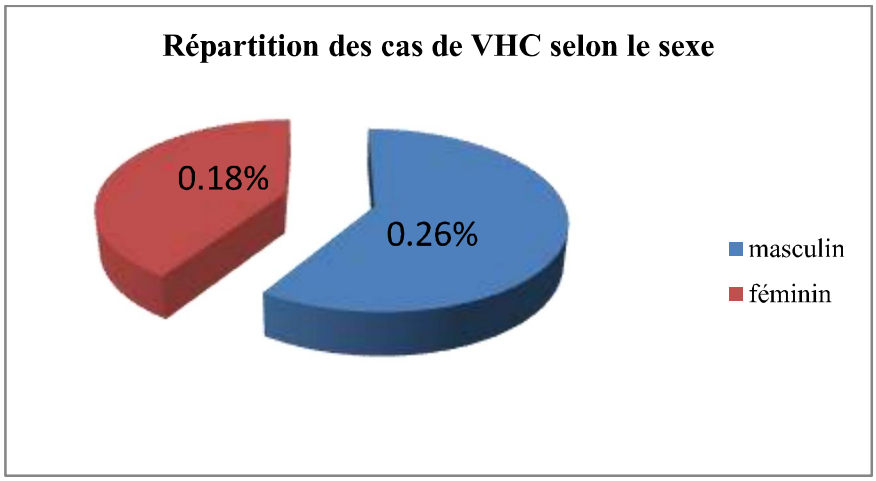


Figure 47 : Répartition des patients de VHC selon le sexe.

Dans une population de 20334 patients, on a marqué 8893 patients de sexe masculin, et 11441 patients de sexe féminin.

La répartition selon le sexe rapporte une prédominance masculine avec un pourcentage de **0.26** % pour les hommes (n=23 parmi 8893) et un pourcentage de **0.18** % pour les femmes (n=21 parmi 11441).

3.3 La répartition selon les tranches d'âge :

- **L'hôpital de Médéa :**

Tableau29 : Répartition des porteurs de VHC selon l'âge :

Tranche d'âge	Nombre des cas	Pourcentage absolu %
[00-10[	0	00
[10-20[	05	4,62
[20-30[	09	8,33
[30-40[	17	15,74
[40-50[	11	10,18
[50-60[	05	4,62
[60-70[	0	00
Plus de 70	61	56.48
TOTAL	108	100

Le graphique suivant résume ces données :

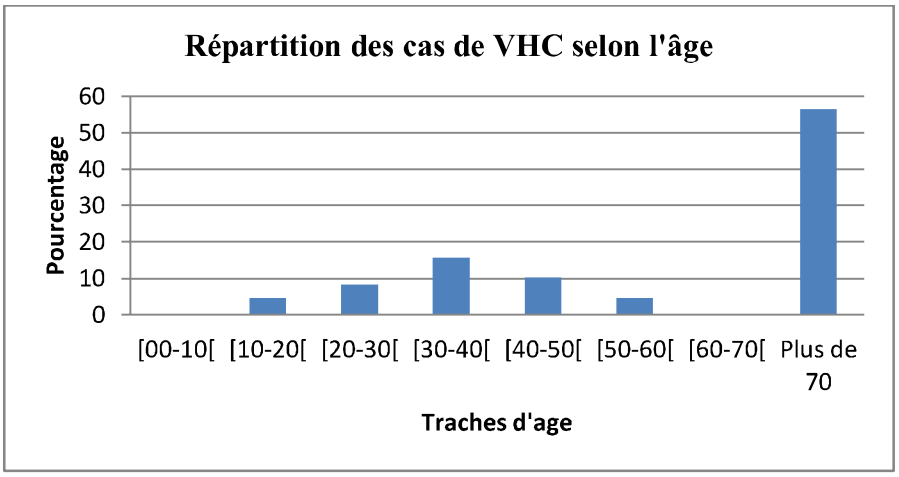


Figure 48 : Répartition des patients de VHC selon les tranches d'âge.

L'étude de la fréquence de VHC dans les 2 sexes selon les tranches d'âge montre que la classe d'âge la plus touchée (classe modale) par le VHC est celle des **plus de 70 ans** avec un pourcentage de **56,48 % (61patients**), suivie de la classe d'âge des **30-40ans (15,74 %).**

- **Laboratoire ZITOUNI :**

Tableau 30: Répartition des patients ayant analysé pour le VHC selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	Nombre total des cas VHC	Nombre des cas VHB positifs	Pourcentages relatif%	Pourcentage absolu %
[00-10[	1356	00	00	00
[10-20[	1515	01	0,005	2,27
[20-30[	5584	03	0,015	6,82
[30-40[	4199	04	0,020	9,09
[40-50[	2399	07	0,034	15,9
[50-60[	1766	06	0,029	13,6
[60-70[	1620	08	0,039	18,18
Plus de 70	2226	15	0,074	34,09
TOTAL	20334	44	0,216	100

Le graphique suivant résume ces données:

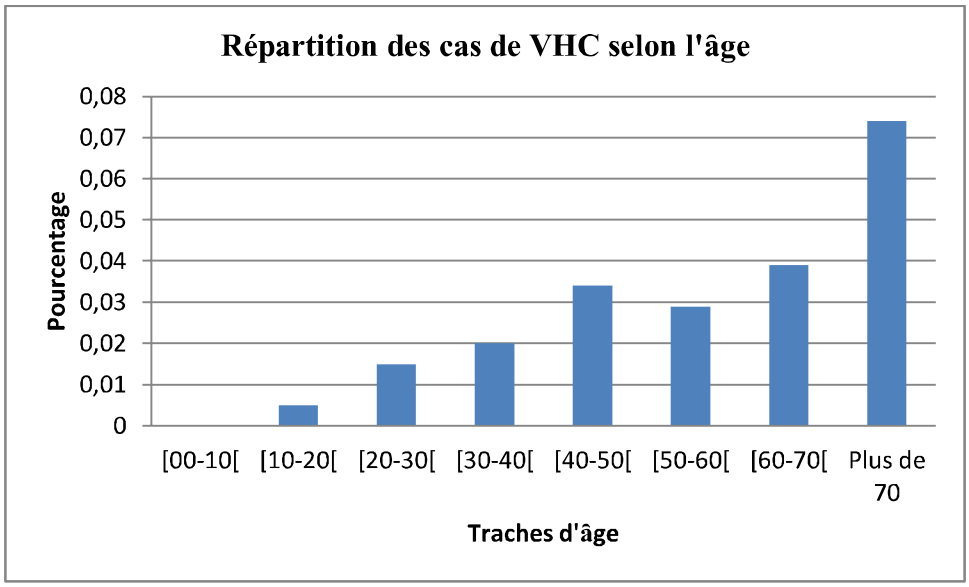


Figure 49 : Répartition des patients de VHC selon les tranches d'âge .

L'étude de la fréquence de VHC dans les 2 sexes selon les tranches d'âge montre que la classe d'âge la plus touchée (classe modale) par le VHC est celle des **plus de 70** ans avec un pourcentage de 0,074% (15patients parmi2226), suivie de la classe d'âge des **60 -70** ans avec un pourcentage de 0,039 % (08 patients parmi 1620).

3.4 La répartition en fonction de l'âge et le sexe :

- **L'hôpital de Médéa :**

Tableau 31*:* Répartition des malades de l'hépatite **C** en fonction de l'âge/sexe :

Tranche d'âge	Nombre des cas		Pourcentage%	
	Homme	Femme	Homme	Femme
[00-10[	00	00	00	00
[10-20[	01	04	01	04
[20-30[	08	01	07	01
[30-40[	16	01	15	01
[40-50[	10	01	09	01
[50-60[	04	01	04	01
[60-70[	00	00	00	00
Plus de 70	44	17	41	16
TOTAL	83	25	76	24

Le graphique suivant résume ces données :

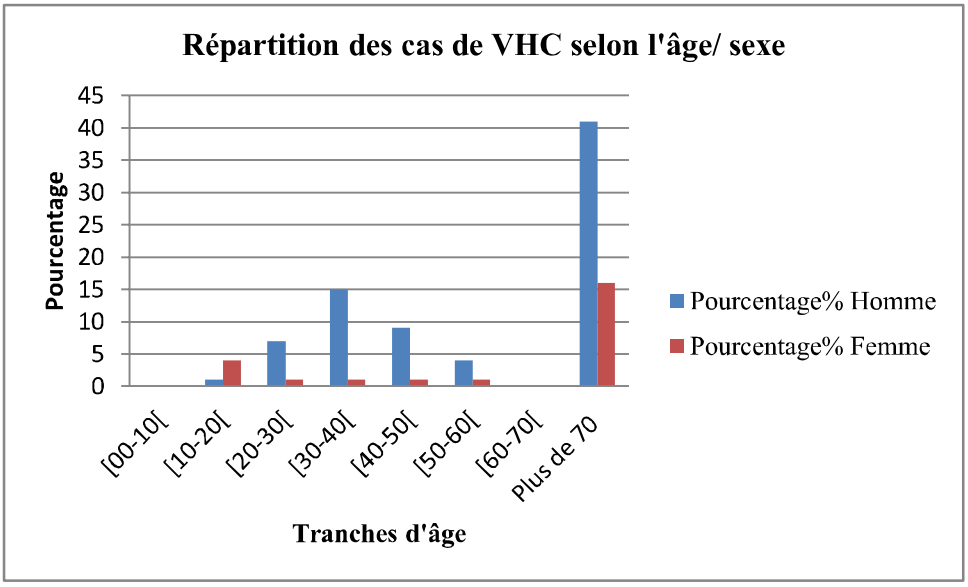


Figure 50: Répartition des patients de VHC en fonction de l'âge/sexe.

L'étude de la fréquence de VHC dans les 2 sexes selon les tranches d'âge montre que la classe d'âge la plus touchée pour les 2 sexes est celle de **plus de70 ans** avec un pourcentage de **41 %** pour les hommes **(44 patients)** et **16 %** pour les femmes **(17 patientes).**

- **Laboratoire ZITOUNI :**

Tableau32 : Répartition des patients ayant analysé pour le VHC en fonction de l'âge /sexe :

Tranche d'âge	Nombre total des patients ayant analysé		Nombre des cas VHC positifs		Pourcentages relatifs%	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
[00-10[	806	532	0	0	0	0
[10-20[	479	550	0	01	0	0,009
[20-30[	1442	2484	02	01	0,022	0,009
[30-40[	1367	1611	03	01	0,033	0,009
[40-50[	750	944	05	02	0,056	0,017
[50-60[	751	1015	01	05	0,011	0,043
[60-70[	574	597	05	03	0,056	0,026
Plus de 70	950	1276	07	08	0,079	0,069
TOTAL	8893	11441	23	21	0.259	0,183

Le graphique suivant résume ces données:

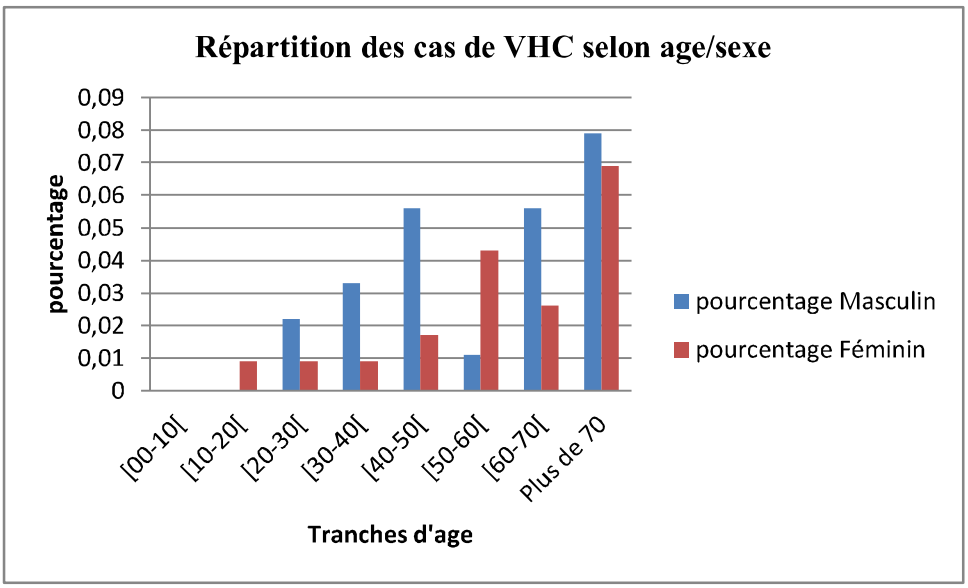


Figure 51 : Répartition des patients de VHC selon les tranches d'âge/sexe.

L'étude de la fréquence de VHC dans les 2 sexes selon les tranches d'âge montre que la classe d'âge la plus touchée est celle des **plus de 70 ans** avec un pourcentage de 0,079% pour les hommes (07 patients parmi 950) et 0,069% pour les femmes est (08 patientes parmi 1276).

2.5 La répartition selon les tranches d'âge et les années :

- **L'hôpital de Médéa :**

Tableau 33 : Répartition des pourcentages des cas d'hépatite C en fonction de l'âge /années :

L'âge	[00-10[	[10-20[	[20-30[	[30-40[	[40-50[	[50-60[	[60-70[	Plus de 70
2013	00	00	2,77	0,92	0,92	02,78	00	07,41
2014	00	00	01,85	01,85	02,77	00	00	12,96
2015	00	01,85	01,85	01,85	01,85	01,85	00	07,41
2016	00	00	0,92	07,41	02,77	00	00	11,11
2017	00	01,85	0,92	01,85	0,92	00	00	08,33
2018	00	0,92	00	01,85	0,92	00	00	08,33

Le graphique suivant résume ces données :

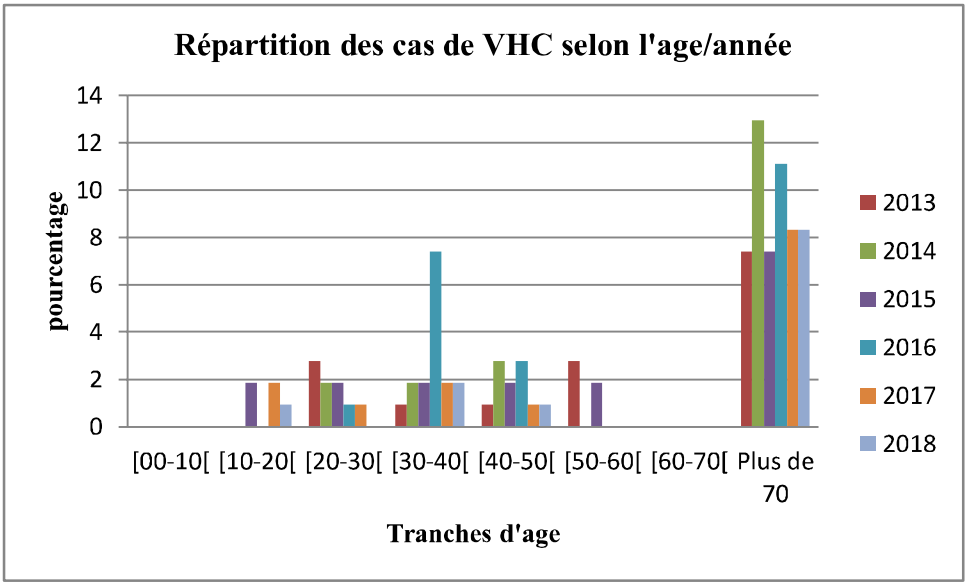


Figure 52 : Répartition des patients de VHC selon les tranches d'âge/années .

On observe que la classe d'âge la plus touchée durant les 6 ans est celle des **plus de 70** ans.

- Laboratoire ZITOUNI :

Tableau34: Répartition des pourcentages des cas d'hépatite C positifs en fonction de l'âge /années :

Les tranches d'âge	[00-10[	[10-20[	[20-30[	[30-40[	[40-50[	[50-60[	[60-70[	Plus de 70
2011	00	00	00	00	00	00	00	0,010
2012	00	00	00	0,005	0,010	00	0.010	0,005
2013	00	00	0,005	00	0,010	0,005	00	0,010
2014	00	00	00	00	00	00	00	0,014
2015	00	00	0,005	0,005	0,010	00	0,010	0,014
2016	00	00	00	00	00	0,014	0,005	0,010
2017	00	0,005	00	0,005	00	0,005	0,014	00
2018	00	00	0,005	0,005	0,005	0,005	00	0,010

Le graphique suivant résume ces données:

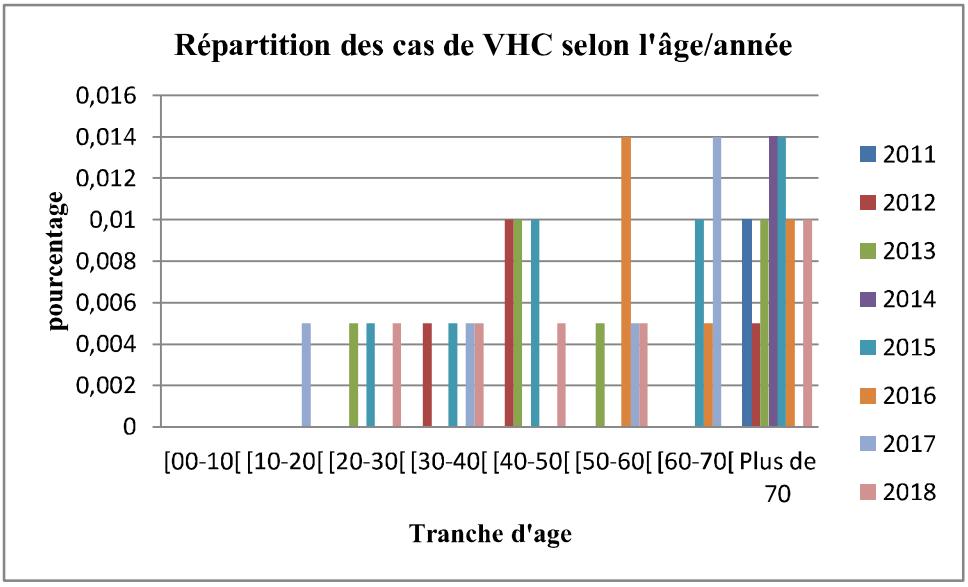


Figure 53 : Répartition des patients de VHC selon les tranches d'âge/années .

L'étude de la fréquence de VHC selon les tranches d'âge et les années montre qu'il existe une différence significative dans la répartition des tranches d'âge durant la période de 2011 à 2018.

On observe que les classes d'âge les plus touchées durant les 8 ans sont celles des **plus 70** ans et de **60-70** ans, sauf dans l'année 2016 où la classe la plus touchée est celle de **50-60** ans.

3.6 La répartition selon les années/sexe :

- **L'hôpital de Médéa :**

Tableau35 : Répartition des patients ayant analysé pour le VHC en fonction d'années /sexe :

Années	Nombre des cas VHC positifs		Pourcentages	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
2013	12	04	14,45	16
2014	17	04	20,48	16
2015	14	04	16,87	16
2016	19	05	22,89	20
2017	12	04	14,45	16
2018	09	04	10,83	16
TOTAL	83	25	100	100

Ces résultats sont résumés dans ce graphique :

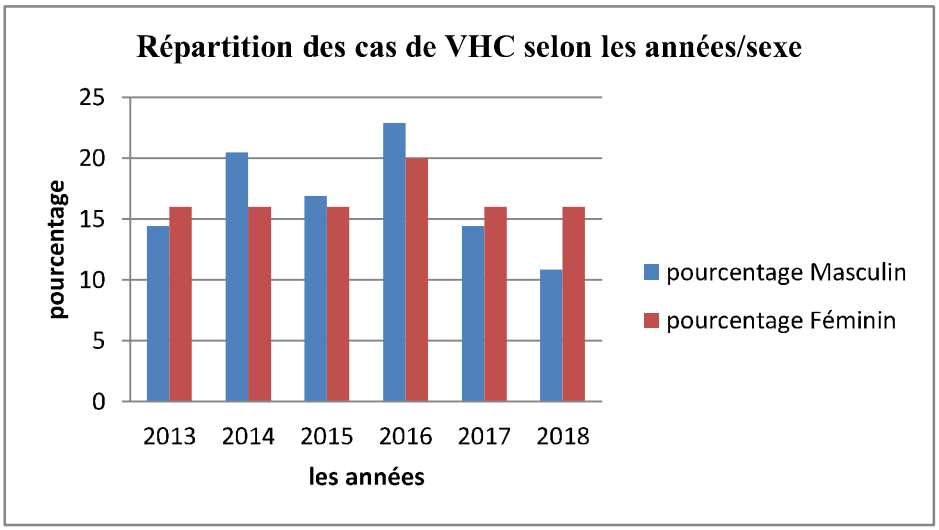


Figure 54 :Répartition des patients de VHC selon les années/sexe.

On observe une prédominance masculine dans les années **2016, 2014** avec des pourcentages différents **(22,89%, 20,48%)** et une prédominance féminine dans l'année **2018** avec un pourcentage **16%.**

- **Laboratoire ZITOUNI :**

Tableau 36:Répartition des patients ayant analysé pour le VHC en fonction d'années /sexe :

Années	Nombre total des cas ayant analysé		Nombre des cas VHC positifs		Pourcentages %	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
2011	396	468	01	01	0,011	0,009
2012	896	1235	03	03	0,034	0,026
2013	1209	1672	03	03	0,034	0,026
2014	1178	1816	03	00	0,034	00
2015	1417	2005	05	04	0,056	0,034
2016	1667	1905	03	03	0,034	0,026
2017	1561	1680	01	05	0,011	0,043
2018	56	660	04	02	0,045	0,017
TOTAL	8893	11441	23	21	0.25	0.18

Le graphique suivant résume ces données :

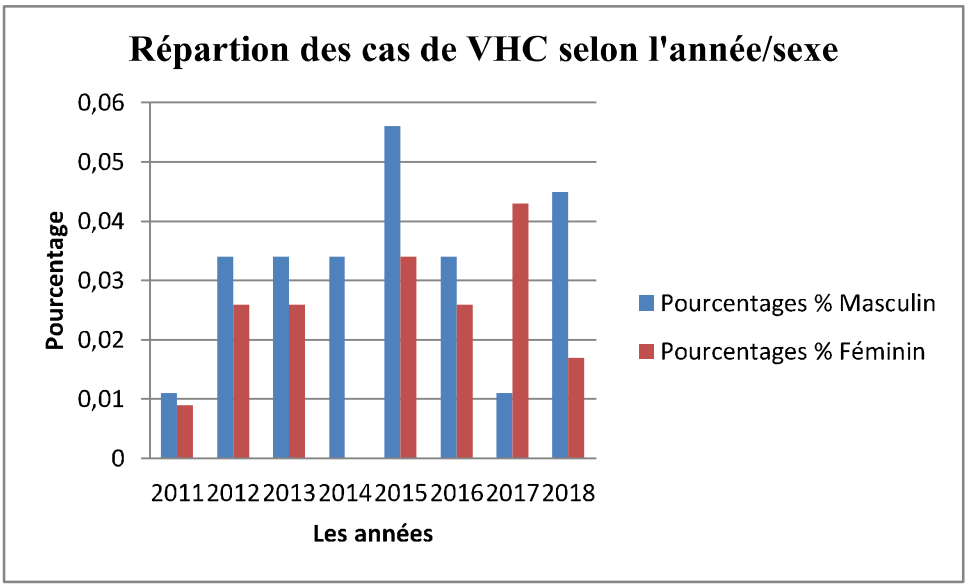


Figure 55 : Répartition des patients de VHC selon les années/sexe.

Durant les 8 ans, on observe une prédominance masculine dans les années **2015, 2018** avec des pourcentages différents **(0,056 %, 0,045%)** et une prédominance féminine dans l'année **2017** avec un pourcentage **(0,043%).**

3. Discussion :

L'hépatite virale C constitue un problème de santé publique l'échelle mondiale.

L'OMS estime à 185 millions le nombre de personnes infectées par le VHC avec une prévalence variable selon les pays.

A travers une étude rétrospective réalisée dans :

- ❖ le service d'épidémiologie de l'hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa regroupant de 108 dossiers d'hépatite C déclare durant la période 2013-2018.
- ❖ Laboratoire ZITOUNI regroupant de 20422 cas ayant consulté pour l'hépatite C, dont 44 des cas étaient VHC positifs déclare durant la période 2011-2018.

Nous avons étudié les caractéristiques épidémiologiques selon l'âge, le sexe et les années en Médéa.

Les caractéristiques de nos malades sont :

- ➢ La prédominance de l'hépatite C chez le sujet âgé (plus de 70 ans) avec une prévalence absolu de 56,48% chez l'hôpital et une prévalence relative de 0,67% (15 cas positifs parmi 2226) chez laboratoire ZITOUNI.
- ➢ La prédominance masculine (sexe ratio 3,32 chez l'hôpital et 1,09 chez laboratoire ZITOUNI).
- ➢ Une valeur maximale en 2015 avec un pourcentage de 20,45% chez l'hôpital et un pourcentage de 0,04% chez laboratoire ZITOUNI en même année (2015).

- L'enquête en Bejaia **(Dr TENKHI et Dr ZAROURI, 2013-2014)** a démontré que Les hommes sont plus touchés par rapport aux femmes avec un sexe ratio 3/1 et la tranche d'âge la plus touchée dépasse les 40 ans avec un pourcentage de 69,4% [139].
- Par contre, l'enquête de KANYANGE Alice-Bella en 2009 a démontré que la tranche d'âge de 26-33ans sont les plus exposés à l'HVC avec 8.93% de séropositivité, puis viennent ceux de la tranche d'âge de 18-25 ans avec 5.88% et enfin ceux de la tranche d'âge de 34 ans et plus avec 3.71% de cas positif mais toujours une prédominance masculin avec une pourcentage 7,5% .

L'hépatite virale C touche dans notre région le sujet âgé liée :

- Au retard de diagnostic vu la prédominance des formes asymptomatiques
- Au recours aux soins des sujets âgés les exposant au risque de contamination Iatrogène.
- A la faible immunité avec l'âge avancé
- La prédominance est masculine chez nous ce qui est le cas dans toute l'Algérie alors qu'en France, la prévalence des anticorps anti-VHC est plus élevée chez les hommes avant 40 ans liée a la toxicomanie et chez les femmes après cet âge liée a l'espérance de vie plus longue.

Ces résultats s'opposent à ceux menés par Ben khelifa et al et par Mejri et al en Tunisie constatant une prédominance féminine liée a certaines pratiques sociales telles : le tatouage connu pour son risque de contamination.

La plus part des sujets diagnostiqués étaient prédisposés au risque d'infection iatrogène par le VHC, en rapport essentiellement :

- Avec l'usage de matériels non stérilisés par le non-respect des mesures de désinfection, ce qui constitue des brèches dans le respect des précautions universelles dans notre région.
- Le risque de transfusion et de dialyse n'est pas à négliger aussi. Ce mode de transmission nosocomiale a pu être très fréquent dans les années 1950-1990, ou le matériel a usage unique n'existait pas et ou les mesures de désinfections étaient inappropriées pour éliminer le VHC et ou le don de sang n'était pas contrôlé.
- Elle est probablement plus rare aujourd'hui mais reste la deuxième cause la plus fréquente de nouvelles infections loin derrière l'usage de drogues par voie intraveineuse (UDIV) qui reste la principale cause de contamination.

4. Prévalence des patients atteints des hépatites virales :

- L'hôpital de Médéa :

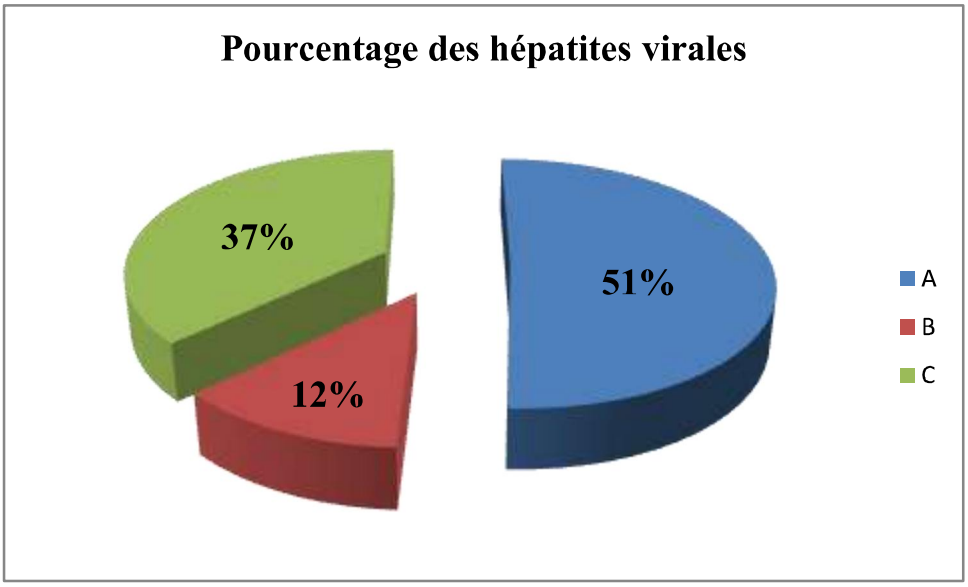


Figure 56 : Pourcentage des cas déclarés des hépatites virales.

Sur les **289** patients de notre série, **108 (37%)** atteint d'une hépatite **C** ;
146 (12%) atteint d'hépatite **B** et **35 (51%)** patient atteints de hépatite **A**.

- Laboratoire ZITOUNI :

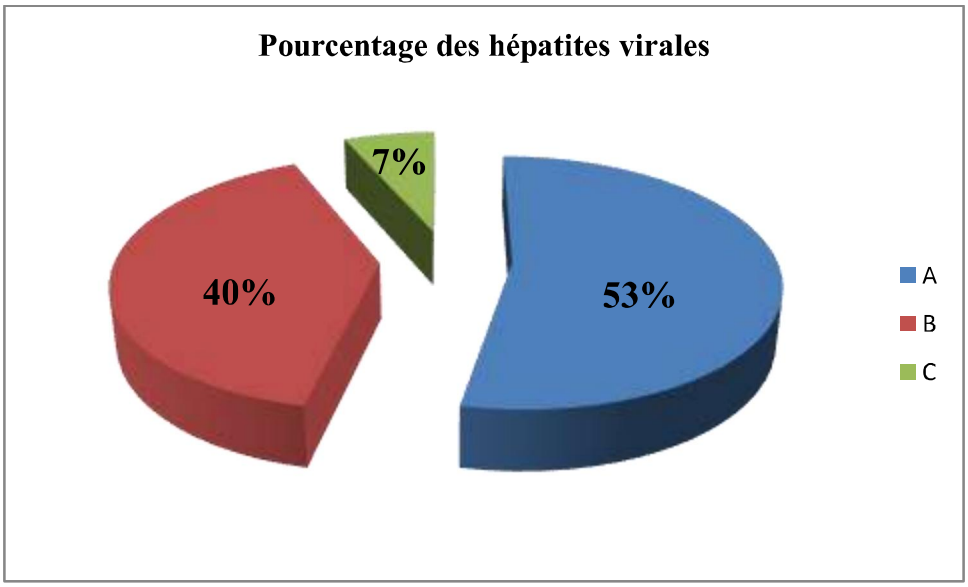


Figure 57 : Pourcentages des cas déclarés des hépatites virales

Sur les **676** patients de notre série, **44 (7%)** atteint d'une hépatite **C** ;
271 (40%) atteint d'hépatite **B** et **361(53%)** patient atteints de hépatite **A**.

Conclusion

CONCLUSION :

Depuis une décennie, malgré les mesures de prévention mises en place et la diminution de la transmission des virus de l'hépatite, les hépatites restent un problème majore de la santé. La prévalence et l'incidence varient beaucoup d'une région à l'autre et sont largement déterminées par les risques de transmission et l'accès aux systèmes de soins quelle que soit la partie du monde.

Le but de notre étude est de tracer les profils épidémiologiques du portage des hépatites. Notre travail consiste en une analyse rétrospective des cas infecté par les hépatites virales A, B, C au niveau de l'hôpital de Médéa pendant 6ans et laboratoire ZITOUNI pendant 8ans.

Près d'un pourcent de la population est touchée, la majorité ignore leur statut sérologique, le virus se propage au sein de groupes spécifiques restreints, les conséquences à long terme d'une infection chronique non traitée, en termes de morbidité et de mortalité, sont sérieuses. Ces constats sont suffisamment importants pour justifier des interventions de santé publique Des efforts doivent être consentis afin de contrer l'épidémie d'infections par les virus de l'hépatite. La limitation de la transmission du virus par des activités de prévention, mais aussi un meilleur accès aux services (dépistage, suivi et traitement) pour les personnes atteintes de la maladie, doivent devenir une priorité au plan de la santé.

Références bibliographiques :

[1]Organisation mondiale de la Santé. Hépatite C. Brochure N 164, Genève: OMS, 2004, disponible en ligne sur http://www.who.int/fr/.

[2] WHO/CDS/CSR/LYO/2002.

[3] Bougoudogo F, Diarra S, Traore S, Niangaly A. Rapport sur la prévalence des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B au Mali 200; p 1-35**.**

[4] Hépatite A- sciensano.be, 2016.

[5] Google 123rf.com/photo_30742669_virus-de-l-hépatite-a-vha.

[6] Pr. Roque AFONSO, 2012,Centre National de référence VHA VHE, Hépatite A, France .

[7] Deny P, Zoulim F. Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. Pathol Biol (Paris) 2010;58:245-53.

[8] Shi YH, Shi CH. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol 2009;15:3099-105.

[9] Penna A, Chisari FV, Bertoletti A, Missale G, Fowler P, Giuberti T, Fiaccadori F, Ferrari C. Cytotoxic T lymphocytes recognize an HLA-A2-restricted epitope within the hepatitis B virus nucleocapsid antigen. J Exp Med 1991;174:1565-70.

[10] Shimada N, Yamamoto K, Kuroda MJ, Terada R, Hakoda T, Shimomura H, Hata H, Nakayama E, Shiratori Y. HBcAg-specific CD8 T cells play an important role in virus suppression, and acute flare-up is associated with the expansion of activated memory T cells. J Clin Immunol 2003;23:223-32.

[11] Wieland SF, Guidotti LG, Chisari FV. Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice. J Virol 2000;74:4165-73.

[12] Jiang X, Zhang M, Lai Q, Huang X, Li Y, Sun J, Abbott WG, Ma S, Hou J. Restored circulating invariant NKT cells are associated with viral control in patients with chronic hepatitis B. PLoS One 2011;6:e28871.

[13] Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, Chisari FV. Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. J Exp Med 2000;192:921-30.

[14] Ait-Goughoulte M, Lucifora J, Zoulim F, Durantel D. Innate antiviral immune responses to hepatitis B virus. Viruses 2010;2:1394-410.

[15]Fisicaro P, Valdatta C, Boni C, Massari M, Mori C, Zerbini A, Orlandini A, Sacchelli L, Missale G, Ferrari C. Early kinetics of innate and adaptive immune responses during hepatitis B virus infection. Gut 2009;58:974-82.

[16] Summers J, O'Connell A, Millman I. Genome of hepatitis B virus: restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. Proc Natl Acad Sci U S A 1975;72:4597-601.

[17] Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet 1970;1:695-8.

[18] Robinson WS, Lutwick LI. The virus of hepatitis, type B (first of two parts). N Engl J Med 1976;295:1168-75.

[19] Ganem D. Assembly of hepadnaviral virions and subviral particles. Curr Top Microbiol Immunol 1991;168:61-83.

[20] Takahashi K, Machida A, Funatsu G, Nomura M, Usuda S, Aoyagi S, Tachibana K, Miyamoto H, Imai M, Nakamura T, Miyakawa Y, Mayumi M. Immunochemical structure of hepatitis B e antigen in the serum. J Immunol 1983;130:2903-7.

[21] Benhenda S, Cougot D, Buendia MA, Neuveut C. Hepatitis B virus X protein molecular functions and its role in virus life cycle and pathogenesis. Adv Cancer Res 2009;103:75-109.

[22] James A. Perkins, 2002, Medical and Scientific illustrations, http://people.rit.edu/japfaa/infectious.html .

[23] Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B--like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. Cell 1982;29:403-15.

[24] Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. J Hepatol 2009;51:581-92.

[25] Pollack JR, Ganem D. Site-specific RNA binding by a hepatitis B virus reverse transcriptase initiates two distinct reactions: RNA packaging and DNA synthesis. J Virol 1994;68:5579-87.

[26] Tuttleman JS, Pourcel C, Summers J. Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells. Cell 1986;47:451-60.

[27]Don Ganem, New. Eng. J. Med. 2004; Hepatitis B Virus Infection - Natural History and Clinical Consequences.

[28] Proceedings of the European Association for the study of the Liver International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, France,26-27 February 1999.J Hepatol 31 Suppl1:1-268.

[29] Mac CF. 1947. Collection of specimens for virus investigations. Mon Bull Minist Health Public Health Lab Serv 6:229-232.

[30]Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H.1978. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. Lancet 1 (8062) : 459-463.

[31] Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. 2001. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B.1975. Rev Med Virol 11(1):3-8; discussion 8-9.

[32] Bradely DW.The agent of non-A, non-B viral hepatitis. J Virol Methods 1985;10(4) :307 -319.

[33] Bradely DW, Maynard JE,Popper H, Cook EH, Elbert JW, McCaustland KA, Schable CA, Fields HA. Post transfusion non-A,non-B hepatitis : physiochemical properties of two distinct agents. J Infect Dis 1983;148(2): 254-265.

[34] Choo QL, Kuo, Weiner AJ, Overby LR, Bradely DW, Houghton M.Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born non- A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989;244(4902)359-362.

[35] P. Simmond , J. Bukh, C. Combet, C. Deleage, N. Enomoto, S. Feinston et al Consensus proposals for a unified systeme of nomenclature of hepatitis C virus genotypes .Hepatology 2005 ;42 :962-73.

[36] Google https://fr.123rf.com/photo_30742670_virus-de-l-hépatite-c-hcv.

[37] Bartosch B, Vitelli, Garnier C, Goujon C, Dubuisson J, Pascale S et al. Cell entry of hepatitis C virus requires a set of co-receptors that include the CD81 tetra spanin and the SRB1 scaenger receptor. J BiolChem 2003 ;278 :41624-30.

[38] Ciczora Y, Callens N, Penin F, Pecheur EI, Dubisson J. Transmenbrane domains of

hepatitis C virus envelope glycoproteins : residues involved in E1E2 heterodimerization and involvement of these domains in vinus entry. J Virol 2007 ; 81 :2372-81.

[39] Farci J, Strazzera R, Alter HJ, Farci S, Degionannis D, Coiana A et al. Early changes in hepatitis C viral quasi species during interferon therapy predict the therapeutic outcome, Proc NatlAcadSei USA 2002 ;99 : 3081-6.

[40] Johannes G, Erwin D, Dieter H. Hepatitis C virus (HCV) employs multiple strategies to subvert the host innate antiviral response.2008.

[41] Marcellin P, Asselah T, progrès en hépato-gastroentérologie, Hépatites virales, 9 nouvelles séries ; 18 : 22-23-27.

[42] Shimoike T , Mimori S, Tani H, Matsuura Y, Miyamura T. Interaction of hepatitis C virus core protein with viral sense RNA and suppression of its translation. J Virol 1999 ; 73 ; 9718-25.

[43] Tanaka Y, Shimoike T, Ishii K, Suzuki R, Suzuki T, Ushijima H et al. Selective binding of hepatitis C virus core protein to synthetic oligonucleotides corresponding to the 5' untranslated region of the viral genome. Virology 2000 ; 270 : 229-36.

[44] Cocquerel L, Meunier JC, Pillez A, Wychowski C, Dubuisson J. A retention signal necessary and sufficient for endoplasmic reticulum localization maps to the transmembrane domain of hepatitis C virus glycoprotein E2. J. Virol 1998 : 72 :2183-91.

[45] Serafino A, Valli MB, Andreola F, Crema A, Ravagnan G, Bertolini L et al.

Suggested role of the golgi apparatus and endoplasmic reticulum for crucial sites of hepatitis C virus replication in human lymphoblastoid cells infected in vitro. J Med Virol 2003; 70: 31-41.

[46] Eui-Cheol S, Pil Soo S, Su-Hyung P. Immune responses and immunopathology in acute and chronic viral hepatitis. reviews 2016.

[47] Chapitre 7 Maladies infectieuses hépatite A, Janvier 2019.

[48] Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. Pathol Biol (Paris). 2010Aug;58(4):258-66.

[49] Liaw Y-F, Brunetto MR, Hadziyannis S. The natural history of chronic HBV infection and geographical differences.Antivir Ther. 2010;15 Suppl 3:25-33.

[50] Claudine B. Aspects cliniques et épidémiologiques des infections à virus de l'hépatite B en république centrafricaine . Janvier 2008.

[51] Van Herck K, Vorsters A, VanDamme P. Prevention of viral hepatitis (B and C) reassessed. Best PractResClin Gastroenterol 2008 ; 22 : 1009-1029WklyEpidemiolRec 2007 ; 82(24): 209-16.

[52] WHO [en ligne] Hepatitis B, World HealthOrganizationDepartment of Communicable DiseasesSurveillance and Response, 2002. To findthis document : WHO > Programmes and projects>Epidemic andPandemicAlert and Response (EPR) >Diseasescovered by EPR >Hepatitis.

[53] De Franchis R, Marcellin P, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. J Hepatol,2003 ; 39 Suppl 1: S3-25.

[54] OMS [en ligne].Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile. Lignesdirectrices relatives à l'organisation générale, notamment à l'information destinées aux agents de santé et auxparents. Genève, Organisation Mondiale de la santé 2001.

[55] Kew MC. Progress towards the comprehensive control of hepatitis B in Africa: a view from South Africa. Gut 1996 ; 38 Suppl 2: S31-6.

[56] Kiire CF. The epidemiology and prophylaxis of hepatitis B in sub-Saharan Africa: a view from tropical and subtropical Africa. Gut 1996 ; 38 Suppl 2: S5-12.

[57] Liaw YF, Chu CM. Hepatitis virus infection. Lancet 2009 ; 373 : 582-592.

[58] Hoofnagle JH, Doo E, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinicalresearch workshop.Hepatology 2007 ; 45(4): 1056-75.

[59] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, diseaseburden, treatment, and current and emergingprevention and control measures. J Viral Hepat 2004 ; 11(2): 97-107.

[60] ANAES, INSERM [en ligne].Réunion de consensus. Vaccination contre le virus de l'hépatite B. Paris,ANAES, INSERM, 2003.

[61] Konaté A. Epidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite B en Afrique, développement et santé, N°200,2012.

[62] Tebbal S, Bougermouh A, Belabbes H, et al. Enquête national séro-épidémiologique de l'AgHBs en Algérie.(IPA,INSP,OMS 1998) communication orale.

[63] Nebab A, Larinouna A, Terfani Y, Ouahdi. M, Belkaid R, Soukehal A. Importance des facteurs de risque liés à la transmission du virus de l'hépatite B et C dans l'Est Algérien. Alger 15-16 Mars 2005.

[64] Ministère de la santé et de la population et de la réforme hospitalière. Enquête national réalisée à l'IPA en 2008. Santé-Mag-N°2; p.37 janvier 2012.

[65] Touzani S. Thèse N°016/12. Estimation de l'impact Sanitaire de l'hépatite C au Maroc . Modélisation prévisionnelle 2012 ;14.

[66] Frexinos J, Buscail L. hépato-gastro-entérologie proctologie,5 édition MASSON, Hépatites virales page 489, 500, 501, 502, 503.

[67] Esteban JL, Lopez-Talavera JC, Genescà J, Madoz P, Viladomiu L, Muniz E,

Martin-Vega C , et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. Ann Intern Med 1991; 115: 443-9.

[68] Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L, Palmentieri B, Sasso FC, Torella R. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal

aminotransferase levels. Gastroenterology 2000; 118: 760-4.

[69] Takahashi M, Yamada G , Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of

chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1993; 14: 969-74.

[70] Roudot-Thoraval F, Bastié A , Pawlotsky JM, Dhumeaux D and the study group for the prevalence and the epidemiology of hepatitis C Virus. Epidemiological factors affecting these verity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6 664 patients.

Hepatology 1997; 26: 485-90.

[71] Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis. J Hepatol

2000; 32 (suppl. 1): 98-112.

[72] Cacoub P. Aspect clinique et épidémiologique : Manifestations extra hépatiques

associées au virus de l'hépatite C. Méd Mal Infect 2000 ; 30 Suppl 1 : 34-42.

[73] Du dépistage au traitement ,questions et réponse à l'usage des patients ,2007, 93203 Saint-Denis Cedex, Ref. 312-07331-L.

[74] Reungoat E. Altérations du microenvironnement hépatocytaire suite à l'infection par le virus de l'hépatite C : implication dans la fibrogenèse hépatique précoce.2018.

[75] Berkane S, luncheon F. comment prendre en charge les patients atteints d'hépatite C avec les médicaments disponibles en Algérie, 3rd paris Hepatitis Conférence, paris 19 Junuary 2009.

[76] Fried M, Tytgat GNJ, et al. Recommandations pratiques de la WGO : Vaccination contre l'hépatite B, World Gastroenterology Organisation 2002.

[77]DGS [en ligne]. Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012. Direction générale de la santé française 2009.

[78] Pol S, Dubois F, et al. Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage encas de dons de sang, d'organes ou de tissus). Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé2001.

[79] Chevaliez S, Pawolvsky JM. Dépistage et diagnostic des hépatites B et C. Rev Prat 2005 ; 55 : 615-623.

[80] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronichepatitis B. J Hepatol, 2009 ; 50 : 227.

[81] Zarski JP, Marcellin P, et al. Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitisB in France. French Multicentre Group. J Hepatol 1994 ; 20(5): 636-40.

[82] Loriot MA, Marcellin P, et al. Persistence of hepatitis B virus DNA in serum and liver from patients withchronic hepatitis B after loss of HBsAg. J Hepatol 1997 ; 27(2): 251-8.

[83] Pol S, Nalpas B, Driss F, Michel ML, Tiollais P, Denis J, Brecho C. Efficacy and limitations of a specific immunotherapy in chronic hepatitis B. J Hepatol 2001;34:917-21.

[84] Horiike N, Fazle Akbar SM, Michitaka K, Joukou K, Yamamoto K, Kojima N, Hiasa Y, Abe M, Onji M. In vivo immunization by vaccine therapy following virus suppression by lamivudine: a novel approach for treating patients with chronic hepatitis B. J Clin Virol 2005;32:156-61.

[85] Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, Janssen HL. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. Gastroenterology 2009;137:2002-9.

[86] Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, Longerich T, Schirmacher P, Metzler F, Zankel M, Fischer C, Currie G, Brosgart C, Petersen J. Peg interferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2006;44:675-84.

[87] Senturk H, Baysal B, Tahan V, Zerdali H, Ozaras R, Tabak F, Mert A, Canbakan B, Tabak O, Ozbay G. Long-term effect of interferon therapy in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B infection. Dig Dis Sci 2010;56:208-12.

[88] Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Lancet 1998;351:1535-9.

[89] Takkenberg RB, Weegink CJ, Zaaijer HL, Reesink HW. New developments in antiviral therapy for chronic hepatitis B. Vox Sang 2010;98:481-94.

[90] Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, Woessner M, Gardner S, Schiff E. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2003;37:748-55.

[91] Lok AS, Hussain M, Cursano C, Margotti M, Gramenzi A, Grazi GL, Jovine E, Benardi M, Andreone P. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. Hepatology 2000;32:1145-53.

[92] Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM, Lee HC, Chung YH, Yoo W, Kim SO. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. Hepatology 2006;43:1385-91.

[93] Bohne F, Chmielewski M, Ebert G, Wiegmann K, Kurschner T, Schulze A, Urban S, Kronke M, Abken H, Protzer U. T cells redirected against hepatitis B virus surface proteins eliminate infected hepatocytes. Gastroenterology 2008;134:239-47.

[94] Gehring AJ, Xue SA, Ho ZZ, Teoh D, Ruedl C, Chia A, Koh S, Lim SG, Maini MK, Stauss H, Bertoletti A. Engineering virus-specific T cells that target HBV infected hepatocytes and hepatocellular carcinoma cell lines. J Hepatol 2010;55:103-10.

[95] Grimm D, Heeg M, THIMME R. Hepatitis B virus : from immunobiology to immunotherapy.2013.

[96] WHO [en ligne]. Out break news. WklyEpidemiolRec 2004 ; 28 : 253-264.

[97] DGS [en ligne].Guide des vaccinations (édition 2008). Direction Générale de la Santé, comité technique des vaccinations.

[98] BEH [en ligne]. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du haut conseil de santé publique. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2009 ; 16-17 : 145-176.

[99] Puro V, De Carli G, et al. European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. Euro Surveill 2005; 10(10): 260-4.

[100] Tan A, Koh S, Bertoletti A. Immune response in hepatitis B virus infection . July 2015.

[101] Hépatite A département sciences cliniques , Kronenburgstraat ,2016 .

[102] Lanier LL. Evolutionary struggles between NK cells and viruses. Nat Rev Immunol 2008;8:259-68.

[103] Lutgehetmann M, Bornscheuer T, Volz T, Allweiss L, Bockmann JH, Pollok JM, Lohse AW, Petersen J, Dandri M. Hepatitis B virus limits response of human hepatocytes to interferon-alpha in chimeric mice. Gastroenterology 2011;140:2074-83, 2083 e1-2.

[104] Biron CA, Brossay L. NK cells and NKT cells in innate defense against viral infections. Curr Opin Immunol 2001;13:458-64.

[105] Oliviero B, Varchetta S, Paudice E, Michelone G, Zaramella M, Mavilio D, De Filippi F, Bruno S, Mondelli MU. Natural killer cell functional dichotomy in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C virus infections. Gastroenterology 2009;137:1151-60, 1160 e1-7.

[106] Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. Immunol Cell Biol 2007;85:16-23.

[107] Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science 1999;284:825-9.

[108] Ait-Goughoulte M, Lucifora J, Zoulim F, Durantel D. Innate antiviral immune responses to hepatitis B virus. Viruses 2010;2:1394-410.

[109] Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, Fitzgerald-Bocarsly PA, Shah K, Ho S, Antonenko S, Liu YJ. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. Science 1999;284:1835-7.

[110] Gilliet M, Cao W, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. Nat Rev Immunol 2008;8:594-606.

[111] Marrack P, Kappler J, Mitchell T. Type I interferons keep activated T cells alive. J Exp Med 1999;189:521-30.

[112] Angus W, Thomson A ,Percy A, Knolle. Antigen-presenting cell fonction in the tolerogenic liver environment, Nature reviews / immunology .2010.

[113] Loggi E, Gamal N, Bihl F, Bernardi M, Andreone P. Adaptive response in hepatitis B virus infection. J Viral Hepat.2014 May;21(5):305-13.

[114] Villadangos JA, Schnorrer P. Intrinsic and cooperative antigen-presenting functions of dendritic-cell subsets in vivo. Nat Rev Immunol 2007;7:543-55.

[115] Phillips S, Chokshi S, Riva A, Evans A, Williams R, Naoumov NV. CD8(+) T cell control of hepatitis B virus replication: direct comparison between cytolytic and non cytolytic functions. J Immunol Baltim Md 1950. 2010 Jan1;184(1):287-95.

[116] Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, Matzke B, Schreiber R, Chisari FV. Intracellular inactivation of the hepatitis Bvirus by cytotoxic T lymphocytes. Immunity. 1996 Jan;4(1):25-36.

[117] Fisicaro P, Valdatta C, Boni C, Massari M, Mori C, Zerbini A, et al. Early kinetics of innate and adaptive immuneresponses during hepatitis B virus infection. Gut. 2009 Jul;58(7):974-82.

[118] Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghrayeb J, Reimann KA, Purcell RH, et al. CD8(+) T cells mediate viral clearanceand disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. J Virol. 2003 Jan;77(1):68-76.

[119] Balkow S, Kersten A, Tran TT, Stehle T, Grosse P, Museteanu C, et al. Concerted action of the FasL/Fas andperforin/granzyme A and B pathways is mandatory for the development of early viral hepatitis but not for recoveryfrom viral infection. J Virol. 2001 Sep;75(18):8781-91.

[120] Peeridogaheha H, Meshkate Z, Habibzadehb S, Arzanloua M, Shahib J M, Rostami S, Gerayli S, Teimourpour R. Current concepts on immunopathogenesis of hepatitis B virus infection .December 2017.

[121] Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. Virol J. 2013 Jul 20;10:239.

[122] Farci P, Diaz G, Chen Z, Govindarajan S, Tice A, Agulto L, et al. B cell gene signature with massive intrahepaticproduction of antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B virus-associated acute liver failure. Proc Natl AcadSci U S A. 2010 May 11;107(19):8766-71.

[123] Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. Pathol Biol (Paris). 2010Aug;58(4):258-66.

[124]Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. Annu Rev Pathol. 2006;1:23-61.

[125] Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towardsrestoration of immune control of viral infection. Gut. 2012 Dec;61(12):1754-64.

[126] Mitchison NA. T-cell-B-cell cooperation. Nat Rev Immunol. 2004 Apr;4(4):308-12.

[127] Mitchison NA. The discovery of T cell-B cell cooperation. Front Immunol. 2014;5:377.

[128] Ferrari C, Bertoletti A, Penna A, Cavalli A, Valli A, Missale G, et al. Identification of immunodominant T cellepitopes of the hepatitis B virus nucleocapsid antigen. J Clin Invest. 1991 Jul;88(1):214-22.

[129] Loggi E, Bihl FK, Cursaro C, Granieri C, Galli S, Brodosi L, et al. Virus-specific immune response in HBeAgnegativechronic hepatitis B: relationship with clinical profile and HBsAg serum levels. PloS One. 2013;8(6):e65327.

[130] Das A, Ellis G, Pallant C, Lopes AR, Khanna P, Peppa D, et al. IL-10-producing regulatory B cells in the pathogenesisof chronic hepatitis B virus infection. J Immunol Baltim Md 1950. 2012 Oct 15;189(8):3925-35.

[131] Liu Y, Cheng L-S, Wu S, Wang S-Q, Li L, She W-M, et al. IL-10-producing regulatory B-cells suppressed effector Tcells but enhanced regulatory T-cells in chronic HBV infection. Clin Sci Lond Engl 1979. 2016 01;130(11):907-19.

[132] Pawlotsky J-M. Virus de l'hépatite C et réponse immunitaire , Module 3, Gastroenterol Clin Biol 2001;25:B123-B133,Bactériologie-Virologie et INSERM U 99, Hôpital Henri-Mondor, Université Paris-XII, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex.

[133] Hugo R. Rosen, Emerging concepts in immunity to hepatitis C virus infection, J Clin Invest. 2013;123(10):4121-4130. https://doi.org/10.1172/JCI67714.

[134] Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proietti AB, et al. Transfusion-transmitted infectious diseases. Biologicals 37(2):71–7(Epub 2009 Feb 20).

[135] Candotti D, Allain JP (2009) Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection. J Hepatol 51(4):798–809 (Epub 2009 Jun 10).

[136] Langar H, Triki H, Gouider E, et al. Infections par des virus transmissibles par le sang chez des hémophiles en Tunisie. Transfus Clin Biol 12(4):301–5 (Epub 2005 Aug 11).

[137] Touré-Fall AO, Dièye TN, Sall A, et al. Risque résiduel de transmission du VIH et du VHB par transfusion sanguine entre 2003 et 2005 au Centre national de transfusion sanguine de Dakar (Sénégal). Transfus Clin Biol 16(5-6):439–43.

[138] Instruction Interministérielle n°21 du 09 juillet 2001 Relative À la Vaccination en Milieu Universitaire.

[139] Tenkhi W, Zarouri L. Aspect clinique, épidémiologique et thérapeutique de l'hépatite chronique C.

[140] Kanayange A-B. Les déterminants des hépatites B et C chez les donneurs de sang : étude transversale à visée analytique réalisé au CNTS.