REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En science de la nature et de la vie

Spécialité : biologie et pathologie cellulaire

Par :

RAHIL Lwiza
BENDOUMA Fatiha

Thème :

EVALUATION BIOLOGIQUE DE LA THERAPIE DES HEPATITES VIRALES

Soutenue publiquement le : 09 /09 /2018. Devant le jury composé de :

Membre de jury 1	Grade :	Etablissement	
Dr. SALEM/S	MAB	Uni de MEDEA	Président
Dr. HOUCEINI/A	MAB	Uni de MEDEA	Examinateur
Dr. BERBER/A	MAB	Uni de SIDI BEL ABBES	Encadreur

Année universitaire 2017/2018

Remerciements

Au nom d'Allah le plus grand merci lui revient de nous avoir guidés vers le droit chemin, de nous avoir aidé tout au long de nos années d'étude.

Nous tiens à remercier sincèrement, Dr BERBER, A. qui a accepté de nous encadrer, et qui s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais été achevé.

Nous tenons à remercier Mme SALEM, S. qui nous a fait l'honneur de présider le jury, ainsi que Mme HOUCEINI, A. Pour avoir bien voulu examiner notre travail.

Nous souhaitons exprimer nos sincères gratitudes à tous les professeurs qui nous ont enseignés durant nos études à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'université Dr yahia farés de Médéa.

Nous adressons nos vifs remerciements aux Pr Nabil DEBZI pour nous avoir accueillis au sein de leur service, ainsi à l'ensemble des pressions qui travaille à ce service du CHU Mustapha, qui nous ont permis de réaliser notre travail dans les meilleures conditions possibles.

Nous désirons aussi remercie l'ensemble des pressions qui travaille au de centre de transfusion sanguine du EPH de Médéa.

Enfin, nous témoignons notre gratitude à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin.

Dédicace

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, qu'allah te garde dans son vaste paradis,

À toi mon père.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore.

A mes très chères frères : Yassine, Oussama et Mohamed Amine

A mes très chères sœurs : Amina et Nour.

Mes biens chers amis: mon binôme Fatiha, Nadia, Dalla, Amel, Fatima, Sihem, Dahbia, lalia, Zoulekha, Hanane.

A toute ma famille (RAHIL/OUCHENE)

Pour ceux qui je n'ai pas cité leurs noms, ne croyez pas que je vous ai oublié, je vous porte toujours dans mon cœur.

Lwiza RAHIL

Dédicace

A mon cher père tu étais toujours prés de moi, m'inculquer le sens de la responsabilité, l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie, que dieu vous garde papa.

A ma très chère mère : source de ma vie ; d'amour, de générosité et de tendresse qui n'a pas cessé à m'encourager et de prier pour moi, que dieu le tout puissant t'accorde meilleure santé et longue vie

A mes très chères sœurs khaira, chérifa et warda

A mes très chères frère Abdelkader et sefiane

A la mémoire de mon grande père « yahya » et ma grand-mère « bahriya » qui ont été toujours dans mon esprit et mon cœur

A ma chère binôme : rahil lwiza

A mes meilleures amies « best friends for ever » zineb, ahlam et ma chère chérifa

Tout la famille bendouma et bellabaci.

Et Pour moi ☺

…Je dédie ce travail

Fatiha Bendouma

Résume :

Les hépatites virales constituent un problème réel de santé publique à l'échelle mondiale causé principalement par les virus (VHA, VHB, VHC, VHD et VHE) qui sont diagnostiqués par la technique ELISA.

Dans cette étude nous avons suivi une structure hybride couplant une partie descriptive sur la population atteinte et une partie analytique suivant la méthode cas-témoins pour la comparaison entre les patients traités (groupe traité) et non traités (groupe témoin) pour l'évaluation biologique de traitement en utilisant aussi l'ACP (analyse en composantes principales) pour étudier les relations entre les paramètres biologiques. La population d'étude est composée de 197 malades qui ont été pris en charge dans le service d'Hépatologie de CHU Moustapha Bacha- Alger durant la période 01/01/2016 au 31/12/2017, Le travail est réalisé à travers l'étude des dossiers des patients et leurs suivis.

Il y a une prédominance claire de l'hépatite B chronique (64.97 % des cas des hépatites virales) suivie de type C (27.92%) avec plus d'atteinte de sexe masculin en générale. Le mode de transmission le plus rapporté est les soins dentaires. Pour les complications, le passage à la cirrhose est plus fréquent avec les cas de l'hépatite C.

Les paramètres biologiques de diagnostic et de suivi des Hépatite sont multiples mais les plus utiles par l'ACP sont les transaminases et la charge virale, la (PBH) ponction de biopsie hépatique est essentielle pour l'établissement de score Metavir qui est essentielle pour la décision de traitement. Aussi selon les résultats de l'évaluation de la thérapie, le bénéfice de la prise en charge se voie mieux à travers la diminution de la charge virale tandis que la réponse biochimique au traitement par diminution des transaminases est moins constante.

Les traitements de choix des hépatites B sont les antiviraux a haute barrière de résistance dans cette partie le Ténofovir et l'Entecavir montrent plus de réponses complètes à la thérapie par rapport aux molécules classiques comme la lamuvidine et l'interféron. Quant à l'hépatite C, les antiviraux à action directe sont la règle.

Le manque de suivi des patients à cause des problèmes économiques et de gestion de la santé reste un obstacle devant le développement de la santé.

Les mots clé : Hépatite virale, antiviraux, maladie infectieuse, analyse discriminante, charge virale.

Abstract:

Viral hepatitis is a real global public health problem caused primarily by viruses (HAV, HBV, HCV, HDV and HEV) that are diagnosed by the ELISA technique.

In this study we followed a hybrid structure coupling a descriptive part on the affected population and an analytical part following the case-control method for the comparison between the treated patients (treated group) and the untreated patients (control group) for the biological evaluation also using PCA (Principal Component Analysis) to study relationships between biological parameters. The study population is made up of 197 patients who were treated in the Hepatology Department of CHU Moustapha Bacha-Algiers during the period 01/01/2016 to 31/12/2017; the work is carried out through study of patients' files and their follow-ups.

There is a clear predominance of chronic hepatitis B (64.97% of cases of viral hepatitis) followed by type C (27.92%) with more male involvement in general. The most reported mode of transmission is dental care. For complications, the transition to cirrhosis is more common with cases of hepatitis C.

The biological parameters of diagnosis and follow-up of hepatitis are multiple but the most useful by the ACP are the transaminases and the viral load, the (HBP) (hepatic biopsy puncture) is essential for the establishment of Metavir score which is essential for the decision of treatment.

Also according to the results of the evaluation of the therapy, the benefit of the treatment is better seen through the decrease of the viral load while the biochemical response to the treatment by reduction of transaminases is less constant.

The preferred treatments for hepatitis B are the high- resistance barrier antiviral in this part Tenofovir and Entecavir show more complete responses to therapy compared to conventional drugs such as lamuvidine and interferon. As for hepatitis C, direct-acting antivirals are the rule.

Lack of patient follow-up due to economic and health management issues remains an obstacle to health development.

Key words: Viral hepatitis, antiviral, infectious disease, discriminant analysis, viral load.

الملخص:

التهاب الكبد الفيروسي هو مشكلة صحية عمومية عالمية ،سببها الأول الفيروسات (HAV و HEV وHDV و HCVوHBV)، التي يتم تشخيصها بتقنية ELISA.

في هذه الدراسة قمنا بإدراج جزئين، جزء وصفي للسكان المتضررين وجزء تحليلي وفقا للطريقة (الحالات والشواهد) للمقارنة بين المرضى الذين عولجوا (مجموعة العلاج) وغير المعالجة (المجموعة الضابطة)و للتقييم البيولوجي أيضا باستخدام تحليل المكونات الرئيسيةACP) لدراسة العلاقات بين المعايير البيولوجية. يتكون مجتمع الدراسة من 197 مريضاً عولجوا في قسم أمراض الكبد في مستشفى مصطفى باشا بالجزائر العاصمة خلال الفترة من 2016/01/01 إلى 2017/12/31. وذلك بدراسة ملفات المرضى ومتابعتها.

هناك أغلبية واضحة للالتهاب الكبدي الوبائي المزمن (HBV%64.97) يليه النمط C بـ(27.92%) من حالات التهاب الكبد الفيروسي مع زيادة وجود الذكور بشكل عام، فيما نسجل أن نوع الأكثر انتشار في دراستنا هو علاج الأسنان، بالنسبة إلى المضاعفات ، يكون الانتقال إلى تليف الكبد أكثر شيوعًا مع حالات التهاب الكبدC.

المعايير البيولوجية للتشخيص ورصد التهاب الكبد عديدة ولكن الأكثر فائدة من قبل سلطة الائتلاف المؤقتة هي الترانساميناسات والحمل الفيروسي، خزعة الكبد ضروري لإقامةMetavir النتيجة التي لا غنى عنها لقرار العلاج.

أيضا وفقا لنتائج تقييم العلاج ، ينظر بشكل أفضل على فائدة العلاج من خلال انخفاض الحمل الفيروسي في حين أن الاستجابة البيوكيميائية للعلاج عن طريق الحد من الترانساميناسات هو أقل ثابت.

العلاج الأمثل للمضادات الفيروسات Bهي حاجز مرتفع إلى المقاومة في ذلك الجزء تينوفوفير وانتيكافير في حين تظهر استجابات أكثر اكتمالا للعلاج على جزيئات التقليدية مثل الإنترفيرون التهاب الكبد وlamuvidine. أما بالنسبة لالتهاب الكبد الوبائي C، فإن مضادات الفيروسات ذات المفعول المباشر هي القاعدة.

فيما لا يزال عدم متابعة المرضى بسبب قضايا الإدارة الاقتصادية والصحية يشكل عقبة أمام التنمية الصحية.

الكلمات المفتاحية: التهاب الكبد الفيروسي ، المضاد للفيروسات ، الأمراض المعدية ، تحليل التمييز ، الحمل الفيروسي.

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION……1

PARTIE THEORIQUE

I) Le foie 3

I-1) Rappels anatomiques : 3

I-2) Segmentation hépatique : 3

I-3) Vascularisation : 3

I-4) Innervation du foie : 4

I-5) Histologie : 4

I-6) Physiologie hépatique : 7

I-7) La régénération hépatique : 9

II) Les virus : 11

II-1) Le virus de l'hépatite A : 11

II-2) Le virus de l'hépatite B : 11

II- 3) Le virus de l'hépatite C : 14

II- 4) le virus de l'hépatite D : 16

II-5) le virus de l'hépatite E : 17

II-6) Autres virus de l'Hépatite : 17

III) Les hépatites : 19

III-1) Définition : 19

III-2) Classification des hépatites : 19

III-3) Diagnostic de l'hépatite : 20

III-4) Histopathologie des hépatites : 22

III-5) Les Complications des hépatites: 24

III-6) Les Hépatites Virales : 27

III-6-1) L'Hépatite A : 27

III-6-1-1) Epidémiologie : 27

III-6-2) L'Hépatite B : 28

III-6-2-1) Epidémiologie : 28

III-6-3) L'Hépatite C : 32

III-6-3-1) Epidémiologie : 32

III-6-4) L'Hépatite D :.....34
III-6-4-1) Epidémiologie : 34
III-6-5) L'Hépatite E : 35
IV) Le traitement : 36
IV-1) La thérapie de l'hépatite A :.....36
IV-2) La thérapie de l'hépatite B :.....37
IV-3) La thérapie de l'hépatite C.....41
IV-4) La thérapie de l'hépatite D et E.....45
PARTIE PRATIQE **46**
I-1) La description de l'étude ……..…….……..47
I-2) Matériels ……..……..... 47
I-3) Méthodes ……..……...49
II) Etude descriptive de la population cible 51
II-1) La fréquence des cas atteints des hépatites virales dans le service :.....51
II- 2) La distribution de la population selon le type de l'hépatite virale :.....51
II-3) La distribution des cas des hépatites selon les régions : 52
II- 4) La distribution des patients atteints des hépatites virales selon le sexe : 53
II-5) Répartition des patients atteints des Hépatites virales selon les comorbidités rapportées : 54
III) Etude descriptive des Hépatites (A, B et C) :.....56
III-1) Hépatite Virale A :.....56
III-2) Hépatite Virale B chronique.....57
III-3) Hépatite Virale C chronique :.....63
III-4) Hépatite Virale mixte B et C chronique :.....67
IV) L'évaluation de la thérapie : 68
IV-1)-la prise en charge thérapeutique de l'hépatite chronique B :.....68
IV-2) La prise en charge thérapeutique de l'hépatite chronique C :.....78
Discussion :.....88
Conclusion : ……..……106
Bibliographie
Les Annexes

Figure 1: Structure globale du foie (adaptée du Larousse Médical) (Oriana. 2015).....3
Figure 2: Histologie normale du foie. L'espace porte contient une branche de la veine porte (X), de l'artère hépatique (**), et un canal biliaire (*). Les hépatocytes apparaissent roses avec des noyaux au centre (Copath 2013).....5
Figure 3: schéma d'un hépatocyte d'une travée de parenchyme hépatique (Stevens. 2006) 5
Figure 4: Organisation structurale du foie (lobule et acinus). Schéma de la structure du foie et des relations entre vaisseaux et canaux biliaires, capillaires sinusoïdes et veines centrolobulaires. Les concepts de lobule (orange) et d'acinus (vert) sont en surimpression (Stevens. 2006). 7
Figure 5: Génome du virus de l'hépatite B. Source : EMC Virologie hépatite B. 12
Figure 6: A. Micrographie obtenue en microscopie électronique à transmission d'un sérum de patient infecté par le HBV. B. Représentations schématiques de la structure des particules du HBV. (Patient. 2008). 13
Figure 7: Schéma de réplication du VHB (Source : Elsevier-Masson).....14
Figure 8: le VHC sous le microscope électronique et leur structure [site web 7] (Céline. 2012).....15
Figure 9: Représentation schématique de la structure du génome du virus de l'hépatite C (Mostefaoui. 2014). 15
Figure 10: Représentation schématique du cycle de réplication du HCV (Moradpou. 2007). 16
Figure 11: Activité : Lésions nécrotico-inflamatoires. (Latournerie. 2015).....23
Figure 12: Aspect physiologique d'une fibrose (Coloration Hématoxyline; Grossissement initial x10) [Site web 9]. 24
Figure 13: biopsie hépatique selon le score METAVIR. (Hilleret. 2016). 25
Figure 14: Carcinome hepatocellular.....26
Figure 15: Cinétique des marqueurs sériques au cours d'une hépatite virale B chronique (Mostefaoui. 2014). 31
Figure 16: Les antiviraux d'action directe. (Pawlotsky. 2004).....43
Figure 17: représentation des cas atteints l'Hépatite virale au service durant la période (01/01/2016 – 31/12/ 2017). 51
Figure 18: Pourcentage des hépatites virales selon le type de l'hépatite. 52
Figure 19: Distribution des cas en fonction des zones (Annexe II). 52
Figure 20 : La distribution des types des hépatites selon les régions. 53
Figure 21: Représentation en secteurs des cas confondus des hépatites en fonction du sexe. 54
Figure 22: Répartition globale des hépatites en fonction du sexe et de type de l'hépatite. 54
Figure 23: Répartition des cas des hépatites confondues (B et C) en fonction des Comorbidités rapportées (IR : insuffisance rénale, HTA : hypertension artérielle) 55
Figure 24 : Répartition des patients atteints VHB selon la co-morbidité. 55
Figure 25 : Répartition des patients atteints VCH selon les comorbidités. 56

Figure 26 : Répartition selon les tranches d'âge dans les deux sexes VHA. 57
Figure 27 : La distribution selon le mode de transmission rapporté 58
Figure 28:Répartition des patients VHB selon l'âge actuel avec modélisation polynomiale. 59
Figure 29: Répartition des patients VHB selon l'âge de découverte avec modélisation polynomiale. .60
Figure 30:Répartition des cas selon les tranches d'âge VHB. 61
Figure 31: La distribution des cas des hépatites B selon le score Métavir. 63
Figure 32: Répartition des patients selon l'âge actuel. 64
Figure 33: Répartition des patients VHC selon l'âge de découverte. 65
Figure 34:Répartition des cas selon les tranches d'âge VHC. 66
Figure 35: La distribution des cas (183) selon les complications VBH et VCH. 67
Figure 36: Les patients qui sont traitées et non traitées VHB. 68
Figure 37: Répartition des patients selon le protocole de traitement VHB. 69
Figure 38: La répartition des cas témoins selon les phases de l'hépatite. 70
Figure 39: Représentation en diagramme d'un analyse en composantes principales pour les paramètres de suivi de groupe témoin de VHB. 71
Figure 40 : Représentation en nuage de groupe témoin VHB en fonction de score REGR. 72
Figure 41: Représentation en diagramme d'un analyse de compensant principale pour le groupe traitée de VHB. 75
Figure 42 : Représentation en nuage de groupe traitée VHB par leur numéros indicatifs. 76
Figure 43 : la réponse au traitement anti VHB pour l'ensemble des cas traités. 76
Figure 44: La répartition des cas selon le protocole thérapeutique en fonction de la réponse virologique. 77
Figure 45: La répartition des cas traités VHB selon la réponse biochimique. 77
Figure 46: La répartition des cas traitées et non traitées. 79
Figure 47: les stratégies thérapeutiques utilisées pour HCV. 79
Figure 48: La répartition des patients selon le protocole de traitement HCV. 80
Figure 49: diagramme de représentation des paramètres de suivi biologique de groupe témoin de VHC en fonction des composantes principales. 81
Figure 50: Représentation des cas témoins atteints de VHC en fonction des scores REGR. 82
Figure 51: diagramme de représentation des paramètres de suivi biologique de groupe traité de VHC en fonction des composantes principales. 84
Figure 52: Représentation des cas traités pour VHC en fonction de score REGR. 84
Figure 53: La répartition des patients traités selon la réponse biochimique. 85

Liste des tableaux :

Tableau N° 1: le score METAVIR 48
Tableau N° 2: Le test Tucky pour l'âge actuel des patients atteints de VHB.....59
Tableau N°3 : Le test de Tucky pour l'âge de découvertes pour les deux sexes VHB.....60
Tableau N°4: Le test de normalité pour la population des femmes VHB.....61
Tableau N° 5: Représente les paramètres statistiques la série VHB.....61
Tableau N°6 : de distribution des cas des hépatites B en fonction de l'activité histologique (A) et la fibrose (F).....62
Tableau N°7 : Le test Tucky pour l'âge actuel VHC 64
Tableau N°8: Le test de Tucky pour l'âge de découverte 65
Tableau N°9 : représente les paramètres statistiques la série VHC. 66
Tableau N°10 : de distribution des cas des hépatites C en fonction de l'activité histologique (A) et la fibrose (F).....66
Tableau N°11 : Répartition des patients atteints l'hépatite mixte B et C selon le Sexe.....67
Tableau N°12 : Représente les paramètres statistiques la série de l'hépatite mixte VHB et VHC.....68
Tableau N°13 : La distribution des cas en fonction de type des protocoles thérapeutiques VHB.....69

Liste des abréviations

25(OH) D : 25-hydroxyvitamine D

AC : anticorps

ADF : adéfovir

ADNccc : ADN circulaire covalemment clos

ADV : Adefovir

Ag : Antigène

AgHBc : Ag de la capside («core») du virus de l'hépatite B

AgHBe : Ag «e» du virus de l'hépatite B

AgHBs : Antigène de surface du virus de l'hépatite B

Akt : tyrosine kinase A

ALAT : Alanine Aminotransférase

Anti-HBc : Anticorps dirigé contre la protéine core du virus de l'hépatite B

Anti-HBe : Anticorps dirigé contre la protéine E du virus de l'hépatite B

Anti-HBs : Anticorps dirigé contre la protéine de surface du virus de l'hépatite B

ARN: Acide ribonucléique

ARNm: ARN messager

ARNpg : ARN pré-génomique

ASAT : Aspartate Aminotransférase

BD : bilirubine direct

BL : bilirubine liber

BT : bilirubine total

CHC : carcinome hépatocellulaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV: Cytomegalovirus

CV: charge viral

CYP 2R1 : D-25-hydroxylase

EBV: Ebstein-Barr virus

ECV : entécavir

EGF: Epidermal Growth Factor

EGFR: receptor à l'Epidermal Growth Factor

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay (test immunoenzymatique)

ETV : Entécavir

FNS : Numération Formule Sanguine

Gamma GT: gamma glutamyl transferase

GTP: guanosine triphosphate

HDAg-L : l'antigène delta L (large)

HDL: High density lipoprotein

HGF: l'Hepatocyte Growth Factor

HSV: Herpes Simplex virus

HTA : hypertension artérielle

IFN: Interféron

IGF: insuline like growth factor

IgG: immunoglobuline G

IgM : immunoglobuline M

IL-6: Interleukine -6

INF : interféron

IP : inhibiteurs de protéase

IR: insuffisance rénale

IRES: Internal Ribosomal Entry Site = site interne d'entrée du ribosome

JAK/STAT: Janus kinase signal transducer and activator of transcription

Kb: Kilobase

KDa: Kilodalton

kPa: KiloPascals

LAM: Lamivudine

LDL: Low density lipoprotein = lipoprotéine de basse densité

LKM: anti-liver microsome

LMV: lamivudine

MAPk: Mitogen Activated Protein kinases

MEC : matrice extra cellulaire

NK: Natural Killer

NS: non structurale

NTCP : Na Taurocholate Cotransporting Polypeptide

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAL: Phosphatase alcaline

Pb : Paire de bases

PBH : Ponction biopsie hépatique

PCR : Polymerase Chain Reaction ou réaction de polymérase en chaine

PDGF: Platelet derived growth factor

PSV: Particules sous-virales

RBV : Ribavirine

RE : Réticulum endoplasmique

R-LDL : récepteur des lipoprotéines de basse densité

RT-PCR : la PCR en temps réel

S : Protéine majeure (S = Small) d'enveloppe du virus de l'hépatite B

STAT-3: signal transducer and activator of transcription-3

TBV: Telbivudine

TDF: ténofovir

TGF: Transforming Growth Factor

TLR4: Toll like répéteurs 4

TNF: Tumor Necrosis Factor

TP: temps de prothrombine

TVR : Télaprévir

UI : Unité internationale

VHA : Virus de l'hépatite A

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VHD : Virus de l'hépatite D

VHE : Virus de l'hépatite E

VHF : Virus de l'hépatite F

VHG : Virus de l'hépatite G

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction :

Les Hépatites sont des pathologies connues depuis l'antiquité, Les virus sont la principale cause des hépatites infectieuses. On distingue des virus à tropisme hépatique dominant, correspondant aux virus de l'hépatite dit alphabétiques (HAV, HBV, HCV, HDV et HEV). La plupart des hépatites virales aigues sont asymptomatiques. Lorsqu'elles sont cliniquement apparentes, elles associent une asthénie avec anorexie et un ictère cutanéo-muqueux dû aux anomalies du métabolisme et de l'élimination de la bilirubine. Les formes sévères peuvent conduire à des hépatites fulminantes caractérisées par l'apparition de troubles hématologiques et neurologiques, la persistance des marqueurs directs de HBV, HDV ou HCV pendant plus de 6 mois caractérise une hépatite chronique.

Le dépistage revêt une importance primordiale pour les détecter et éventuellement de les traiter avant l'évolution vers la cirrhose et ses complications comme le carcinome hépatocellulaire (CHC) et l'insuffisance hépatique. La prise en charge d'une hépatite repose sur des tests biologiques (ALAT, gamma GT, virémie par biologie moléculaire, génotypage viral) et une évaluation histologique directe (évaluation de l'activité et la fibrose par la biopsie hépatique et le score de METAVIR). La méthode immuno-enzymatiques de type ELISA constitue une technique de base pour le diagnostic de la maladie.

Les antiviraux et l'interféron-α (sous forme recombinante et pégylée) sont utilisés dans le traitement des hépatites B et C. Cependant le nombre des patients éligibles au traitement est faible ce qui pose des questions dans l'utilité de suivi et l'évaluation de la réponse au traitement ce qui nous a mené à lancé un travail sur l'évaluation de la prise en charge thérapeutique de ces hépatites en fixant le point sur la méthode de définition de la réponse biologique au traitement et ses buts , le travail aussi s'intéresse à l'établissement de profil de réponse au traitement ce qui représente la problématique de ce travail. L'hypothèse de travail est que l'acte de traitement possède un bénéfice définit par un ou plusieurs paramètres biologiques à définir au cours de l'étude.

L'objectif principale de travail est de définir et évaluer le bénéfice de l'acte de traitement des hépatites virales sur la population cibles alors pour y arriver il a fallu de faire cerner la population cible et définir les caractéristiques de leurs pathologies ce qui forment la première et la deuxième partie de l'étude qui est la descriptive de la population et des hépatites virales. La troisième partie couvre la question de suivi et d'évaluation de traitement à travers les paramètres biologiques qui est conçu sur un modèle d'étude analytique.

PARTIE THEORIQUE

I) Le foie

I-1) Rappels anatomiques :

Le foie est la glande la plus volumineuse de l'organisme et le plus gros des organes humains (1.5 kg) (Franck. 2012) situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, cet organe est partiellement protégé par les côtes. Le foie est séparé des poumons et du cœur par le diaphragme. Il est situé dans l'hypochondre droit (Nadine. 2013 ; Oriana. 2015).

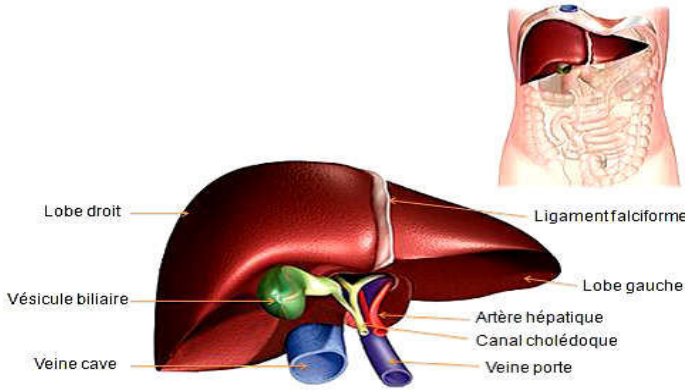


Figure 1 : Structure globale du foie (adaptée du Larousse Médical) (Oriana. 2015)

I-2) Segmentation hépatique :

Les tranches de division de la veine porte délimitent les secteurs du foie en huit segments numérotés de I à VII sur la face inférieure du foie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (Casting. 2006).

I-3) Vascularisation :

Le foie est irrigué par deux vaisseaux l'artère hépatique et la veine porte.

L'artère hépatique : Provenant des branches du tronc cœliaque issu de l'aorte ; elle approvisionne le foie en sang oxygéné aux structures non parenchymateuses, notamment aux conduits intra hépatiques (Sauvat. 2016).

La veine porte : Elle fournit 75% à 80% du sang au foie qui est destiné au parenchyme hépatique .La veine porte y ramène du sang provenant du tube digestif et de rate, le sang issu du tube digestif est riche en acides aminés, en lipides et en glucides. [Site web 01]. (Sauvat 2016 ; Stevens. 2006).

L'artère hépatique provient du cœur et apporte au foie un sang riche en oxygène. Ces deux vaisseaux, en entrant dans le foie, se divisent en plusieurs branches pour en alimenter les

différentes parties, ce qui fait du foie un organe fortement vascularisé. Après avoir irrigué l'ensemble des cellules du foie, le sang est évacué par la veine hépatique, qui se jette ensuite dans la veine cave inférieure qui retourne au cœur (Parlier. 2013).

I-4) Innervation du foie :

Le foie est innervé par trois branches nerveuses :

- **Branche orthosympathique** provenant du plexus cœliaque,
- **Branche vagale** provenant des nerfs vagues droit et gauche,
- **Branche sensitive** provenant de la branche abdominale du nerf phrénique droit (passe par l'orifice de la veine cave inférieure). [site web 02]

La stimulation des deux systèmes ortho et parasympathique accélérera la régénération du foie, par exemple, après une hépatectomie partielle (Luc. 2000).

I-5) Histologie :

I-5-1) Histologie descriptive du foie :

Le parenchyme hépatique est constitué de lobules, schématiquement hexagonaux, avec un espace porte à chaque sommet. Les lobules sont centrés par une veine centrolobulaire. L'espace porte contenant :

- une branche veine porte
- une branche de l'artère hépatique
- un ou plusieurs canaux biliaires inter lobulaires (Copath 2013).

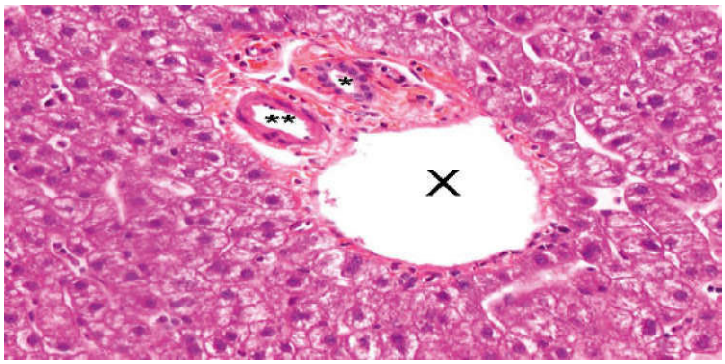


Figure 02 : Histologie normale du foie. L'espace porte contient une branche de la veine porte (X), de l'artère hépatique (**), et un canal biliaire (*). Les hépatocytes apparaissent roses avec des noyaux au centre (Copath 2013).

- **Les hépatocytes** :

Ceux sont des cellules spécialisées et représentent les principales cellules du parenchyme hépatique et organisées en travées, assurant la plupart du métabolisme intra-hépatique comme la synthèse des protéines plasmatiques, la sécrétion de la bile et le métabolisme de nombreux composés endogènes ou exogènes.

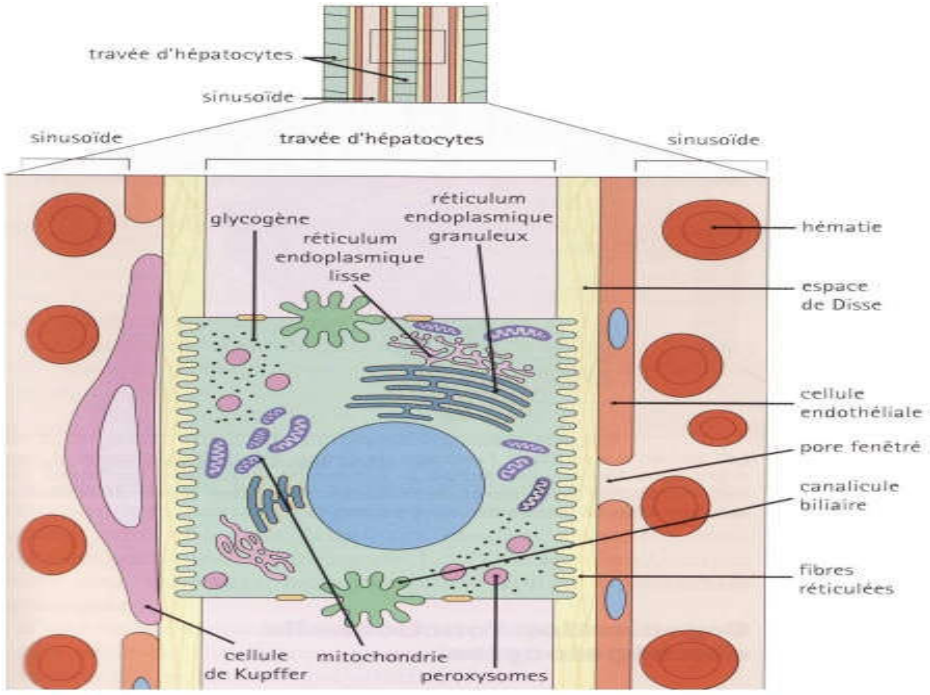


Figure 03 : schéma d'un hépatocyte d'une travée de parenchyme hépatique (Stevens 2006).

- **Les cellules épithéliales biliaires** :

L'épithélium qui tapisse la muqueuse vésiculaire et les voies biliaires est formé d'une seule couche de cellules épithéliales type cylindrique. [Site web 03]

- **Les cellules de pit (pitcells)** :

Ce sont des cellules lymphocytaires d'aspect granuleux de type « NaturalKiller » présentes dans les sinusoïdes, en contact avec les cellules endothéliales et les cellules de Kupffer.

- **Les cellules endothéliales** :

Elles occupent 6 à 10% de la surface de l'endothélium **et** filtrent les liquides échangés entre les sinusoïdes, l'espace de Disse et les hépatocytes à travers les pores fenêstrées.

- **Les cellules de Kupffer** :

Ceux sont des macrophages résidents (5 à 10% du poids hépatique), situés à l'intérieur des sinusoïdes, elles épurent le sang des impuretés non filtrées par la barrière intestinale (Crenesse. 2011).

- **Les cellules étoilées (cellules péri-sinusoïdale) :**

Elles sont situées dans l'espace de Disse et possèdent pour fonction le stockage des vitamines et la synthétise de la matrice extracellulaire (Jerome. 2014).

I-5-2) Histologie fonctionnelle :

I-5-2-1) L'unité fonctionnelle du foie :

Le foie est constitué des unités fonctionnelles microcirculatoires appelées« lobules » et « acinus ou (au pluriel) acini hépatiques ». Le lobule est une structure hexagonale composé de six acini avec au centre, une veine centrolobulaire et aux extrémités une triade portale, composée par une branche de la veine porte, de l'artère hépatique et un canal biliaire comme il est montré dans le schéma si après.

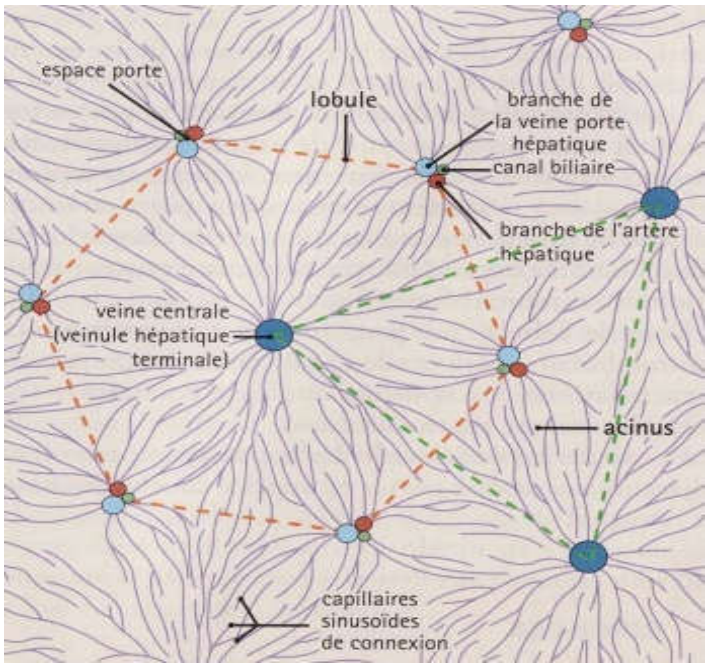


Figure 04 : Organisation structurale du foie (lobule et acinus). Schéma de la structure du foie et des relations entre vaisseaux et canaux biliaires, capillaires sinusoïdes et veines centrolobulaires. Les concepts de lobule (orange) et d'acinus (vert) sont en surimpression (Stevens. 2006).

I-6) Physiologie hépatique :

I-6-1) Les fonctions physiologiques du foie :

Le foie est une glande mixte à fonction exocrine représenté par la synthèse et la sécrétion de la bile et participe ainsi à la digestion, et à des fonctions endocrines avec la synthèse et l'excrétion de diverses substances comme les protéines plasmatiques et des hormones de type insuline like growthfactors (IGF) dits aussi les somatomédines qui stimule la croissance osseuse. Les produits qu'il crée, métabolise ou excrète sont déversés dans le sang pour aller dans les différents organes où ils sont utilisés. (Simon. 2000).

Le foie est à l'origine d'un éventail des activités métaboliques diverses parmi eux les fonctions suivantes :

Détoxication :

Parmi les substances qui arrivent au foie, certaines sont toxiques et nuisibles pour l'organisme. Les cellules hépatiques sont capables de les éliminer dans la bile, ou de les transformer en produits non toxiques qui passeront dans la circulation générale et seront éliminées par les reins Cette fonction détoxifiante est assurée par le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes, et dans une moindre mesure les cellules Kupffer, qui contient un grand nombre des enzymes qui dégradent et/ou conjuguent les métabolites ou les toxines et les substances étrangères à l'organisme désignés par le terme Xénobiotiques (médicaments, polluants et toxiques comme l'alcool…) (Herni. 2007 ; Veronique. 2010).

Les réactions de détoxification se déroulent le plus souvent dans le foie et en deux temps :

- les réactions de phase I : permettent l'inactivation des substrats.
- les réactions de phase II : rendent le composé plus hydrosoluble, plus polaire pour être mieux excrété (bile, urines).

Métabolisme des glucides :

Le foie régule la glycémie par un ensemble de voies métaboliques comme la glycogénogenèse et la glycogénolyse.

Métabolisme des lipides :

Les fonctions métaboliques hépatiques concernant les lipides englobent :

- ✓ Synthèse du cholestérol : 15% du cholestérol sanguin provient de la nourriture et 85% est élaboré par le foie.
- ✓ Dégradation du cholestérol en acide biliaire
- ✓ Production des triglycérides
- ✓ Synthèse des lipoprotéines (HDL et LDL). [site web 04]

Métabolisme des protéines :

Le foie assure une importante synthèse des protéines plasmatiques (près de 90%) comme l'albumine, alpha macroglobuline et des facteurs de la coagulation du sang. [Site web 05]

Métabolisme des molécules azotées autres que les protéines :

Le foie participe aux réactions de désaminations et de transaminations des molécules azotés comme les acides aminés et représente le siège de synthèse de l'urée dans le cadre de détoxification et élimination de l'ammoniaque aussi il produit l'acide urique dans le cadre de métabolisme des bases azotés (Pierre. 2000).

Stockage :

Le foie stocke le glycogène, les vitamines A, D et B12 ainsi que les éléments minéraux comme le fer au sein d'une structure protéique multimérique appelée la férritine (Herve. 2016 ; Kouider. 2017).

L'activation de la vitamine D :

La vitamine D3 (cholécalciférol) subit une première hydroxylation au niveau de foie par la vitamine D-25-hydroxylase (CYP 2R1) pour former la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D)] ou calcidiol (Bayard. 2008).

La synthèse de la bile et le métabolisme de la bilirubine :

Le foie est l'organe qui synthétise la bile pour solubiliser les lipides dans l'intestin et permet aussi l'élimination biliaire des produits lipophiles ne pouvant pas être éliminés par le rein. La bile est principalement constituée de sels biliaires, de cholestérol, de bilirubine conjuguée, de certains métabolites de médicaments.

Il existe un cycle entéro-hépatique formé par la réabsorption intestinale de certains composés de la bile (acides biliaires, cholestérol, urobiline …) qui seront recyclés et éliminés une autre fois par voie biliaire. [Site web 06]

Suite à une hémolyse ou mort des hématies (dans la rate ou ailleurs) il y aura libération de l'hémoglobine qui sera capté et dégradé par les hépatocytes et les cellules de kupffer, la partie héminique de l'hémoglobine est métabolisée par l'hème oxygénase pour donner à la fin la bilirubine qui est sera glucurono conjugué et éliminé en partie par les reins et en partie par voie biliaire (Crenesse. 2011).

La synthèse et la sécrétion des somatomédines IGF :

L'hormone de croissance libérée par le lobe antérieur de l'hypophyse se lie à des récepteurs sur la surface des cellules hépatiques ce qui stimule la synthèse et la libération d'IGF-1 (insulin-like growth factor) qui joue le rôle d'intermédiaire hormonale secondaire pour stimuler les activité de croissance de nombreuses cellules muni des récepteurs pour l'IGF-1en particulier les cellules de la moelle osseuse et les chondrocytes du cartilage de croissance des os longs (Yves. 2008).

Fonction hématopoïétique :

Le foie participe directement à l'hématopoïèse pendant la période embryonnaire avant la migration au niveau des os des cellules hématopoïétiques qui passent par le foie d'abord aussi il participe indirectement à la formation de l'hémoglobine grâce à ces réserves en fer et en vit B12. (Véronique. 2010)

I-7) La régénération hépatique :

Le foie a une masse définie qui est proportionnelle à la masse corporelle totale. En cas d'hépatectomie, la masse initiale du foie est restaurée via un processus d'hyperplasie respectant l'architecture microscopique habituelle, mais sans reconstitution de la segmentation anatomique initiale (Casting. 2006).

- **Les mécanismes de la régénération hépatique** :

La régénération est un processus physiologique complexe, séparé en trois phases : la phase de « priming » des hépatocytes, la phase de prolifération et la phase de terminaison.

A) la phase de « priming » des hépatocytes :

L'initiation de la réponse proliférative des hépatocytes est régulée principalement par (les cytokines et les facteurs de croissance). Les cellules de Kupffer sont alors activées via leur récepteur TLR4 par stress oxydatif, Cytokines, Variations ioniques et/ou métaboliques, pour induire la production d'IL-6, la fixation de l'IL-6 à son récepteur dans les hépatocytes

entraîne l'activation de la protéine « signal transducer and activator of transcription » (STAT)-3, par l'intermédiaire de la voie JAK/STAT. La protéine STAT3 induit l'expression d'une batterie de gènes dits « immediate early genes » qui sont essentiels pour permettre aux hépatocytes d'effectuer la transition G0/G1 (Taub. 2004)

B) la phase de prolifération :

Une fois que les hépatocytes sont entrés en phase G1 du cycle cellulaire, ils reçoivent à une seconde vague de signaux qui leur permettra de réaliser la transition G1/S.

Cette transition est notamment sous le contrôle de facteurs de croissance, impliquant deux Voies de signalisation majeures : la voie passant par le récepteur à l'Epidermal Growth Factor (EGFR) et par le récepteur cMET (Borowiak. 2004 ; Collin. 2012). l'Epidermal Growth Factor (EGF) et le TGF-α sont sécrétés pour interagir avec l'EGFR, tandis que l'Hepatocyte Growth Factor (HGF) est sécrété pour interagir avec son récepteur cMET. Ces facteurs de croissance sont sécrétés par différents types cellulaires ou tissus : l'EGF est relargué par le duodénum et les glandes salivaires, le TGF-α provient des hépatocytes, l'HGF est quant à lui sécrété par les cellules étoilées. Les voies de signalisation sous-jacentes impliquent notamment la voie des Mitogen Activated Protein (MAP) kinases, STAT3, Akt et ERK1/2. Après la transition G1/S, il n'y a plus aucun point de blocage du cycle cellulaire, les hépatocytes effectuent leur phase S, G2 et leur mitose afin de restaurer la masse hépatique initiale. (PHAM. 2016).

C) Phase terminale de régénération :

Après avoir restauré la masse hépatique initiale, les hépatocytes vont arrêter de se proliférer et retourner à l'état de cellules quiescentes. Cette régulation se fait par l'intermédiaire de voies de signalisations ayant des propriétés anti-prolifératives. Une des voies majeures impliquée dans ces mécanismes de régulation est la voie du TGF-β. Le TGF-β, principalement produit par les cellules étoilées, active les protéines de la famille des SMADs qui permet d'activer le retour en quiescence des hépatocytes. (Taub. 2004)

II) Les virus :

Les hépatites virales sont classées selon la chronologie de leur découverte et par la structure de leur virus par ordre alphabétique de A à G.il existe 7 virus dénommés virus d'hépatite. (Laurain. 2016).

II-1) Le virus de l'hépatite A :

Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus à Acide ribonucléique ARN de 27 nm, sans enveloppe, appartenant au genre des *Hépatovirus* de la famille des *Picornaviridae*.(CDUHGE 2015 ; Pasquier. 2005).

II-1-1) La structure et le génome :

Le génome de VHA est un ARN simple brin de polarité positive de 7500 nucléotides, qui possède un cadre de lecture ouvert codant pour une protéine de 2 227 acides aminés, qui est clivée en plusieurs protéines structurales (protéine de capside) et non structurales. (CDUHGE 2009).

II-1-2) Le cycle viral :

Le VHA a un tropisme uniquement hépatocytaire : la pénétration se fait à travers la barrière gastro-intestinale. Après fixation du virus à son récepteur cellulaire HuHAVcr-1 (Feigelstock D et al 1998), la particule virale est internalisée et l'ARN est libéré dans le cytoplasme. Il est traduit en une polyprotéine qui est ensuite clivée. Au niveau des complexes de réplication, le génome viral est traduit en ARN de polarité négative qui sert de matrice à l'ARN polymérase ARN dépendante du virus. Le génome ainsi répliqué est ensuite en capsidé et les virions sont relargués dans les canaux biliaires puis excrétés dans les selles. (Debing. 2014 ; Laurain. 2016).

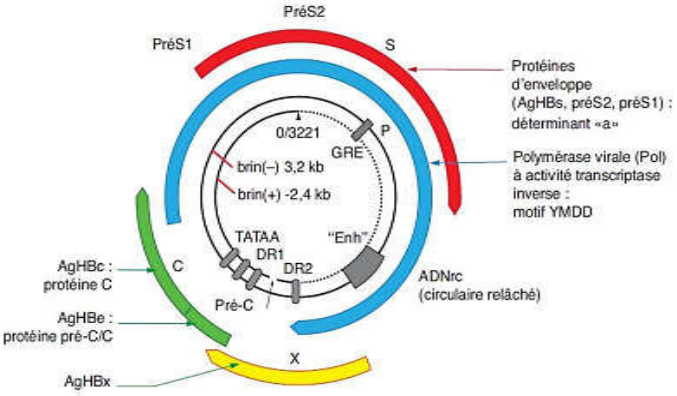
II-2) Le virus de l'hépatite B :

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) appartenant au genre *Orthohepadnavirus.* Il s'agit de l'agent infectieux responsable de l'hépatite type B, ce virus appartient à la famille des *Hepadnaviridae*. Il en existe 8 principaux génotypes : de A à H. (Wright. 1993 ; Pasquier. 2005).

II-2-1) La structure et le génome :

L'ADN du VHB est partiellement bicaténaire et mesure 3,2kb, il contient quatre gènes principaux :

- ✓ Gène préS/S codant pour trois protéines de surface (protéine majeure S, protéine moyenne pré S2 /S et grand protéine pré S1 /préS2 /S)
- ✓ Gène pré C/C codant pour l'antigène Hbe excrété et l'Ag Hbc, protéine cytoplasmique non excrétée
- ✓ Gène Pol codant pour la polymérase virale.
- ✓ Gène X codant pour la protéine X est une protéine non structurale qui possède une activité trans-activatrice du gène. (Laurain. 2016 ; Quetier. 2014).



Organisation génomique du virus de l'hépatite B (HBV, Hepatitis B Virus). Le génome HBV est un génome à acide désoxyribonucléique (ADN) de 3200 nucléotides comportant quatre phases de lecture ouverte codant pour les principales protéines virales : protéine C (AgHBc), protéine pré-C/C (AgHBe), protéines d'enveloppe (AgHBs, préS2, préS1), polymérase virale (Pol) à activité transcriptase inverse, protéine X (AgHBx). La position des éléments de régulation est indiquée. GRE : *glucocorticoid responsive element* ou élément de réponse aux glucocorticoïdes ; Enh : *enhancer* ou amplificateur d'expression ; DR : *direct repeat* ou répétition directe ; TATAA : boîte « TATA ». Le déterminant « a » code pour les anticorps neutralisants anti-HBs induits par la vaccination. Le motif YMDD est situé au niveau du site actif de la Pol.

Source : EMC Virologie hépatite B : 7-105-B-30

Figure 05 : Génome du virus de l'hépatite B. Source : EMC Virologie hépatite B.

Le VHB comporte une enveloppe externe lipoprotéique portant le déterminant de l'Ag de surface ou Ag Hbs qui entoure une nucléocapside. Cette protéine complexe possède des variations dans sa composition qui ont permis de décrire déférents sous types ou génotypes dont la répartition est variable suivant les pays. Deux antigènes sont trouvés dans la nucléocapside : l'Ag Hbs et Ag Hbe. (Laurain. 2016).

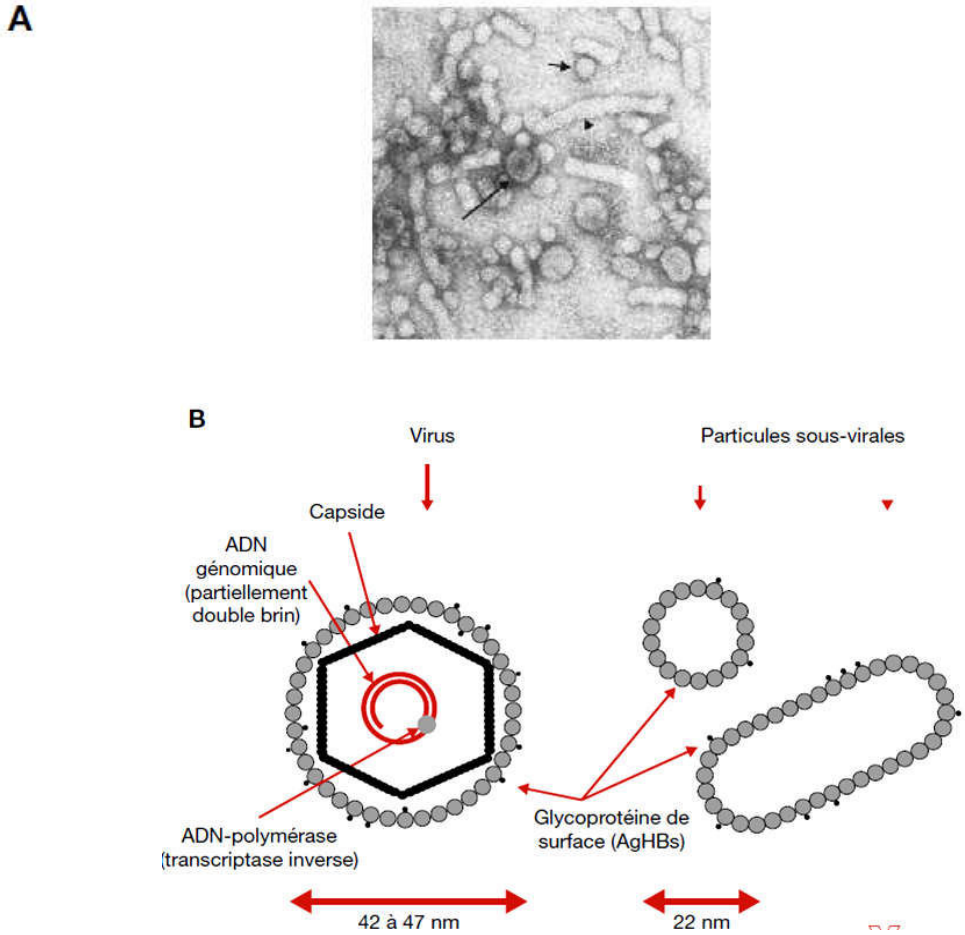


Figure 06 : A. Micrographie obtenue en microscopie électronique à transmission d'un sérum de patient infecté par le HBV. Trois types différents de particules sont mises en évidence : (i) des particules virales infectieuses appelées particules de Dane (grande flèche), (ii) des particules sous-virales (PSV) non infectieuses de forme sphérique (flèche moyenne) et (iii) des PSV non infectieuses de forme allongées en bâtonnet (tête de flèche). B. Représentations schématiques de la structure des particules du HBV. (Patient. 2008).

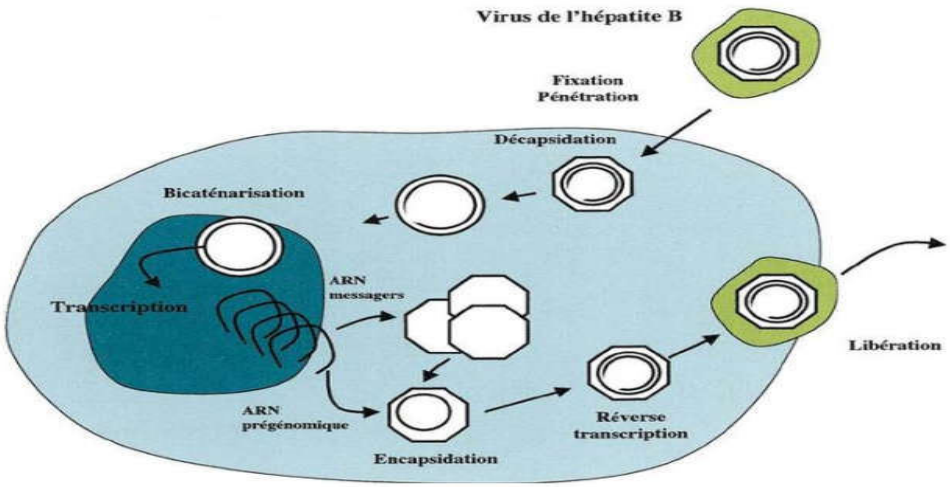
II-2-2) Le cycle viral :

Le cycle de vie du VHB est complexe et c'est l'un des rares virus connus en dehors des rétrovirus qui utilise la transcription inverse dans le cadre de son processus de réplication.

Le virus pénètre dans l'hépatocyte via le Co transporteur des acides biliaires et de sodium NTCP (Na Taurocholate Cotransporting Polypeptide). Parce que le virus se réplique sous l'action de l'ARN commandé par une enzyme de la cellule hôte, l'ADN du génome viral doit être transféré dans le noyau de la cellule hôte par des protéines appelées chaperons moléculaires.(Eloi. 2016 ; Shimura. 2017).

La partie partiellement bicaténaire de l'ADN viral devient alors totalement double brin et se transforme en anneau fermé d'ADN super enroulé (cccDNA - covalently closed circular DNA ou ADN super-enroulé) qui sert de matrice pour la transcription de quatre ARNm viraux.

Le plus grand ARNm, (qui est plus long que le génome viral), est utilisé pour faire de nouvelles copies du génome et pour fabriquer la capside du noyau de protéines et l'ADN polymérase virale. Ces quatre transcriptions virales subissent un traitement supplémentaire pour former des virions qui sont libérés par la cellule ou retournent dans le noyau et elles sont recyclées pour produire d'autres copies. (Beck. 2007).



1-attachement 2-l'entré 3-transcription inverse 4-transcription 5-translation 6-réplication de génome

7-assemblage 8-sortie

Figure 07 : Schéma de réplication du VHB (Source : Elsevier-Masson).

II- 3) Le virus de l'hépatite C :

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un ribovirus dénommé *Hepacivirus* qui est l'agent infectieux responsable de l'hépatite type C, ce virus appartient à la famille des *Flaviviridae* (du latin *flavus* : jaune). (Choo. 1989; MILLER. 1990).

II-3-1) La structure et le génome :

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un petit virus de 55 à 65 nanomètres de diamètre, très difficilement visualisé en microscopie électronique. C'est un virus enveloppé ayant un génome de type ARN de polarité positive de 9.5kb et une capside icosaédrique. (Laurain. 2016).

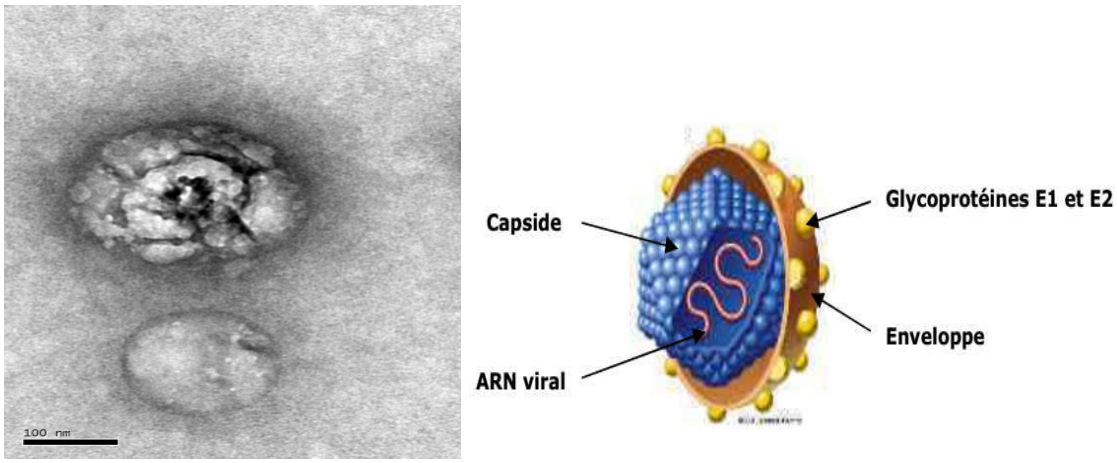


Figure 08 : le VHC sous le microscope électronique et Structure du VHC. [Site web 7] (Céline. 2012).

Le génome du VHC code pour une seule polyprotéine. La région codante est encadrée en 5' par une séquence non codante, contenant un site d'entrée du ribosome (IRES), et en 3' par une séquence non codante essentielle à la réplication virale. La polyprotéine virale est clivée par des peptidases cellulaires pour former des protéines structurales (la protéine de core et les deux protéines d'enveloppe E1 et E2), et par la protéase virale (NS2/NS3) pour former les protéines non structurales NS (de NS2 à NS5b). Ces protéines non structurales et structurales sont séparées par une petite protéine hydrophobe appelée p7. (Ndiémé. 2010).

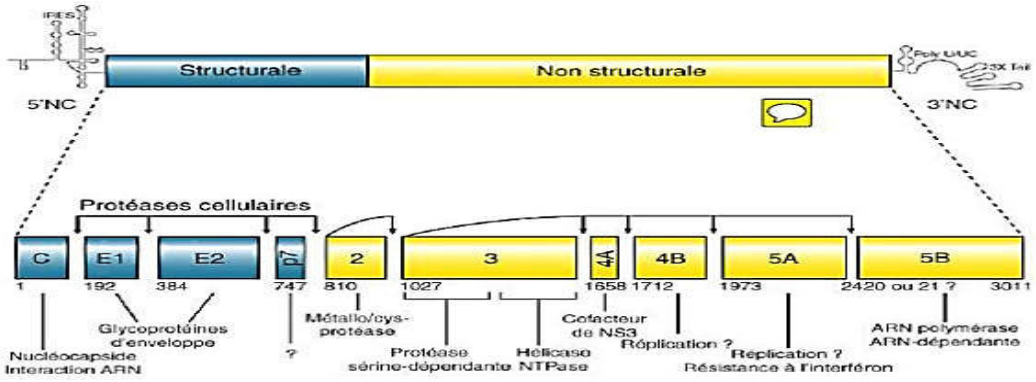


Figure 09 : Représentation schématique de la structure du génome du virus de l'hépatite C (Mostefaoui. 2014).

Il en existe 6 génotypes de VHC (de 1 à 6) et plusieurs sous-types (a, b), La détermination de ce génotype avant le traitement aide donc à décider des meilleures modalités thérapeutiques et possède un intérêt pronostique. [Site web 8].

II-3-2) Le cycle viral:

Le virus pénètre dans l'hépatocyte par interaction de ces glycoprotéine E1 et E2 de son enveloppe avec plusieurs protéine de reconnaissance dont certains sont impliqués dans le métabolisme des lipides (les molécules CD81 humaines, les claudines CLDN6 et CLDN9, le récepteur des lipoprotéines de basse densité (R-LDL) (Raphaële, G. et al 2001 ; Pawlotsky. J.M.2002 ; Christophe, H. 2010). L'adsorption du virus sur les cellules cibles lui permet ensuite de pénétrer dans la cellule. Cette étape initiale est déterminante pour le tropisme cellulaire et est aussi un point critique pour la pathogenèse virale.

Après internalisation, l'ARN génomique est relargué dans le cytoplasme. Cet ARN est traduit en une polyprotéine virale. La réplication du génome viral se fait au sein d'un complexe contenant des protéines non structurales du virus et des protéines cellulaires (Gu, M. 2013). Il n'y a pas d'intermédiaire ADN ; la multiplication se fait à partir d'un brin ARN (–) (dont la présence signe la réplication virale) en un brin (+). Contrairement au VIH ou au VHB, la réplication du VHC est uniquement cytoplasmique et n'intéresse pas le noyau cellulaire, il n'y a pas d'intégration du génome viral dans l'ADN de l'hôte. Une partie des virions est sécrétée associée aux lipoprotéines sous forme de lipoviroprotéine (Andr. 2002 ; Laurain. 2016).

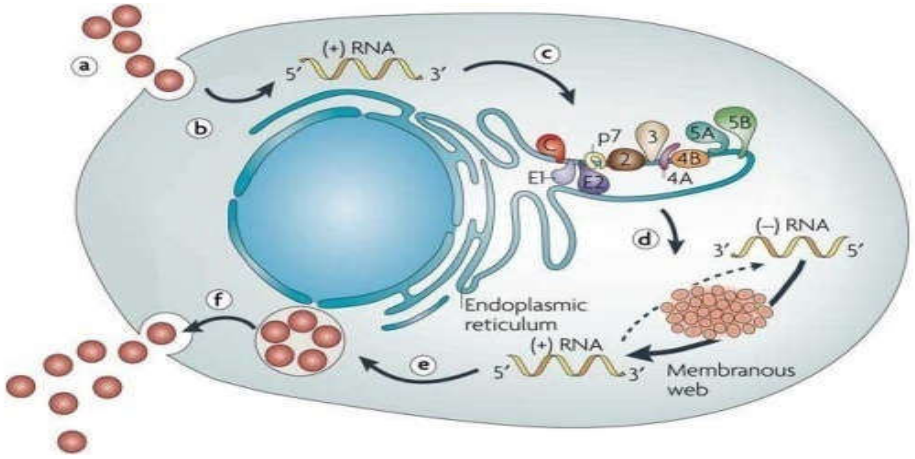


Figure 10 : Représentation schématique du cycle de réplication du HCV (Moradpou. 2007).

II- 4) le virus de l'hépatite D :

Le virus D ou *Deltavirus* est un virus non affilié appartenant au groupe V des virus a ARN simple brin de polarité négative, il est plus semblable au viroïde et qualifié comme virus défectif (ou sous virus satellite) qui dépend du virus de l'hépatite B pour sa multiplication par

co-infection ou surinfection ce qui provoque une hépatite fulminante de mortalité élevée et évolution rapide vers la cirrhose dans les formes chroniques.

Son génome est un ARN circulaire simple brin de 1700 nucléotides de polarité négative et partiellement bicaténaire par auto complémentarité de sa séquence.

Ce génome code pour deux protéines identique à 90% : l'antigène delta S (Small) HDAg-S exprimé au début de cycle et nécessaire pour la réplication et l'antigène delta L (large)HDAg-L à la fin de cycle nécessaire pour l'assemblage, aussi il contient des ribozymes nécessaire pour la réplication qui autoclive l'ARN. La nucléocapside de virus delta formé de génome virale et d'Ag delta est contenue dans une enveloppe constituée d'antigène HBs provenant de VHB qui est nécessaire pour produire des virions infectieux capable de pénétrer les cellules ce qui explique sa dépendance de ce dernier. (CDUHGE 2009).

II-5) le virus de l'hépatite E :

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus non enveloppé, de taille de 33 nm, appartenant au genre *Orthohepvirus* de la famille des *Hepviridae*, groupe IV. (Pasquier, C. et al 2005 ; EASL 2018).

Le génome du VHE est constitué d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire de polarité positive, mesurant environ 7,5 kb. (CDUHGE 2009).

Son génome code pour 3 polyprotéines O1, O2 et O3 qui génèrent plusieurs protéines à des activités diverses : polymérase, hélicase, methyl transferase, papaïne like, protéine de fusion et protéines structurales, les interactions entre ces protéines sont complexes et partiellement étudiés.(EASL 2018)

Il en existe 4 génotypes (de 1 à 4) dont le troisième possède des réservoirs animaux, son transmission est essentiellement hydrique et à travers la consommation de viande crus notamment le porc. (Zhai. 2006).

II-6) Autres virus de l'Hépatite :

II-6-1) Le virus de l'hépatite F (HFV) :

L'existence d'un virus de l'hépatite F a été rapporté suite à des recherches dans les années 1990 sur des formes d'hépatite qui ne correspond pas aux profils biologiques des hépatites virales connues précédemment mais sans pouvoir confirmer l'existence réelle du virus et sa causalité vis-à-vis l'hépatite par des établissements spécialisées neutres ce qui a abouti à la réfutation de ces recherches et l'abandon de ce virus de la liste des virus d'hépatite. (Deka. 1994 ; Kelly. 2002 ; Bowden. 2001).

II-6-2) Le virus de l'hépatite G (VGH) :

Le virus de l'hépatite G (VHG) a été identifié et confirmé en 1996 par deux laboratoires différents en utilisant des méthodes de criblage immunologique à partir de sujets ayant fait une hépatite non A, non B, non C, non D, non E. Ce virus appelé GBV-C ou VHG, appartient au genre de *Pegivirus* qui comporte 11 espèces de virus des primates dont le GBV-C est un virus humain, et comme le VHC dont il est parfaitement distinct, il fait partie de la famille des *Flaviviridae*. Son organisation génomique est proche de celle précédemment décrite pour le VHC avec lequel il ne partage que 20 % d'homologie structurale. (Laurain. 2016).

Le *Pegivirus* est un virus à ARN simple brin de polarité positive codant pour deux protéines structurale E1 et E2 et cinq autres non structurale (NS2, NS3, NS4, NS5A et NS5B).

L'infection à ce virus cible surtout les lymphocytes et les mononucléaires et à un degré moindre les hépatocytes, il est rapporté que ce virus vient surinfecter des patients séropositifs au VIH et HCV et semble ralentir la réplication des deux virus à l'aide des protéines E1 et NS5A

Il n'y a pas une corrélation établie entre l'infection par ce virus et une maladie clinique même à l'hépatite, l'existence de virus est confirmée dans les dons de sang. (Epstein. 2010; Yue. 2011).

III) Les hépatites :

III-1) Définition :

Le terme hépatite regroupe toutes les affections et les processus inflammatoires qui touchent le foie aboutissant à la destruction du parenchyme hépatique.

L'hépatite peut être symptomatique ce qui est déterminé par un ictère associé avec une asthénie, un syndrome grippal, des arthralgies, des troubles digestifs…etc. Cependant dans la plupart des cas elle n'est pas symptomatique par exemple 80% des cas d'hépatite aigue ne sont pas symptomatiques. (CDUHGE 2012).

L'hépatite est dite cytolytique devant une augmentation des transaminases (GTP et GOT) ; ces derniers comme étant des enzymes intracellulaires, leurs présences dans la circulation signalent une hépatocytolyse.

L'hépatite cholestatique est définit par augmentation des enzymes gamma GT, BT et les phosphatases alcalines. (HAS 2008).

III-2) Classification des hépatites :

La distinction entre les formes différentes des hépatites se fait sur la base des critères suivants :

- Le type clinique : ou il existe des hépatites aigues, fulminantes ou chroniques, compensées ou décompensées.
- La forme histologique : (hépatites simples, hépatites compliquées par une fibrose et cirrhose...)
- Le bilan biologique (hépatite cytolytique ou cholestatique…)
- L'étiologie : il existe des hépatites d'origine virale, toxique, auto-immune ou des hépatites secondaires aux déficits enzymatiques avec ou sans des surcharges…etc.

Il est d'habitude plus commode dans la pratique médicale d'utiliser des classifications cliniques couplées à l'étiologie.

Pour des raisons de cette étude il est convenable de voir les hépatites en fonction de leurs étiologies en les classant en deux groupes :

✓ **Les Hépatites Non Infectieuses :**rassemblent les hépatites toxiques (alcoolique, médicamenteuse, syndrome phalloïdien…) auto immunes (l'hépatite de type 1 aux anticorps

anti-muscle lisse dirigé contre l'actine et anti-nucléaire et l'hépatite de type 2 aux anticorps anti-liver microsome ou LKM dirigés contre le réticulum endoplasmique anticorps) et les hépatites secondaires aux maladies de surcharges et des déficits enzymatiques (déficit de l'alpha 1 antitrypsine, maladie de Wilson....).(Catherine. 2013).

- ✓ **Hépatites Infectieuses**: causées par des agents infectieux notamment les hépatites virales dues aux virus de l'hépatite (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE) ou secondaires à autres affections virales (HSV, EBV, CMV, Adénovirus, virus Coxsackie …), aussi l'hépatite peut survenir durant certaines maladies bactériennes (leptospirose, brucellose,…) ou parasitaires comme le paludisme qui présente une phase hépatique dans son cycle parasitaire. (Pilly. 2016)

« L'Hépatite virale »comme un terme désignant une maladie hépatique au sens propre est réservé aux maladies associées aux virus ayant un véritable hépatotropisme avec comme manifestation prédominante une hépatite clinico-biologique ce qui exclue les affections virales ou l'hépatite est un symptôme secondaire comme les infections aux adénovirus.

Les virus au vrai hepatotropisme sont les 5 virus de l'hépatite : VHA, VHB, VHC, VHD et VHE. (Handra-Luca. 2007).

III-3) Diagnostic de l'hépatite :

III-3-1) Bilan d'orientation :

a) Les explorations fonctionnelles Hépatiques :

Ces explorations incluent les tests et les dosages suivants :

- ✓ **Les transaminases :** L'anomalie la plus importante pour le diagnostic est l'augmentation marquée des transaminases ALAT et ASAT, généralement supérieure à dix fois le taux normal. (les normes, Homme : 10-50UI/L, Femme : 10-35UI/L). (Brissot. 2007).
- ✓ **La Bilirubinémie :** La bilirubinémie normale est inférieure à 20 µmol/L. Une bilirubinémie comprise entre 20 et 40 µmol/L est anormalement élevée mais cette élévation est indétectable cliniquement. L'ictère devient symptomatique lorsque la bilirubinémie dépasse 40 µmol/L. (Les normes (BT<10, BD<2, BL<8 mg/l)).
- ✓ **Les phosphatases alcalines :** sont habituellement normales ou modérément élevées mais moins de deux fois la valeur supérieure de la normale, par contre dans les formes cholestatiques, une forte hyperphosphatasémie est observée.

- ✓ **Le temps de Ouick ou temps de prothrombine (TP) :** est discrètement perturbé dans les formes communes. Dans les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave, des taux de prothrombine peuvent être inférieurs à 45 %.
- ✓ .**L'Albumine :** est normale ou légèrement abaissée. [normes : 32-50g/l]
- ✓ **Les Gammaglobulines :** les IgG et IgM sont normales ou peu augmentées.

Avec l'installation de l'insuffisance hépatique, la capacité de production des protéines plasmatiques s'abaissent ce qui se répercute sur le TP et l'albumine avec augmentation des taux des gammaglobulines par réaction à la perte de pression oncotique.

b) Les examens hématologiques :

• Une leucopénie associé d'une neutropénie est parfois observée.

• Le fer sérique est assez fréquemment élevé, cette hypersidérémie est attribuée à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent.

c) L'échographie doppler hépatique :

C'est un examen systématique qui revient habituellement normale en cas d'hépatite sauf parfois il indique un épaississement indolore de la paroi vésiculaire, sans valeur pathologique. Cette échographie élimine les diagnostiques différentiels suivants :

- Tumeur ou abcès intra hépatique.
- Obstacle biliaire extra hépatique.
- Syndrome de Budd-Chiari. (Mostefaoui. 2014).

Autre examens d'orientation biologique peuvent être utilisés : FNS, Bilan rénale, radiologie…etc.

III-3-2) Le Bilan de confirmation :

La confirmation repose essentiellement sur la sérologie, Les marqueurs sérologiques sont recherchés par les méthodes immunoenzymatiques de type enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) avec aussi la PCR (chaine réaction polymérase) pour l'évaluation de la virémie à travers l'ADN virale, la biopsie hépatique est un moyen de confirmation et d'évaluation de stade de la maladie. (CDUHGE 2015)

III-3-3) les bilans d'évaluation de fibrose hépatique

Il existe plusieurs tests conçue pour l'évaluation et le suivi de la fibrose induite par une éventuelle hépatite parmi ces examens nous citons : le FibroTest, l'ActiTest et le FibroScan.

✓ **Le FibroTest :** est un index estimatif de fibrose hépatique dépendant de l'âge et du sexe du patient, établi à partir des valeurs de dosages de 5 paramètres :

- alpha-2-macroglobuline,
- haptoglobine,
- apolipoproteine-A1,
- bilirubine totale,
- g-glutamyl-transpeptidase.

✓ **L'Acti-Test :** utilise les 5 marqueurs du Fibrotest auxquels est ajouté le dosage des transaminases ALAT (SGPT). Il donne une estimation de l'intensité de l'inflammation, et de l'activité de destruction des cellules hépatique. il est aussi dépendant de l'âge et du sexe. Les résultats sont chiffrés entre 0 et 4 pour la fibrose et entre 0 et 3 pour l'activité**.**

✓ **FibroScan :**est un examen médical de diagnostic non invasif de la fibrose hépatique à l'aide d'un appareillage qui permet d'estimer l'élasticité du foie en mesurant la vitesse de propagation d'une onde de choc de faible amplitude à travers le parenchyme hépatique ; la vitesse étant d'autant plus importante que le foie est dur. Les résultats sont exprimés en kiloPascals (kPa) avec un étendu de valeurs compris entre 2,5 et 75 kPa.(Castera. 2007).

III-4) Histopathologie des hépatites :

L'examen histologique fait sur la ponction de biopsie hépatique (PBH) présente en cas des hépatites les lésions élémentaires typiques suivantes :

- Infiltrat inflammatoire portal de type lymphocytaire. (1).
- Nécrose hépatocytaire ou activité histologique qui comprend :
  - la nécrose périportale (nécrose parcellaire ou aussi dite hépatite d'interface) : destruction de la lame bordante hépatocytaire par des cellules Inflammatoires. (2)
  - l'inflammation et nécrose lobulaire (3), dont on précise l'étendue :
    - nécrose focale : de quelques cellules (corps apoptotiques acidophiles),
    - nécrose confluente : nécrose d'un grand groupe d'hépatocytes voisins,
    - nécrose en pont : nécrose confluente systématisée d'un vaisseau à un autre (souvent d'une veine centrolobulaire à un espace porte).

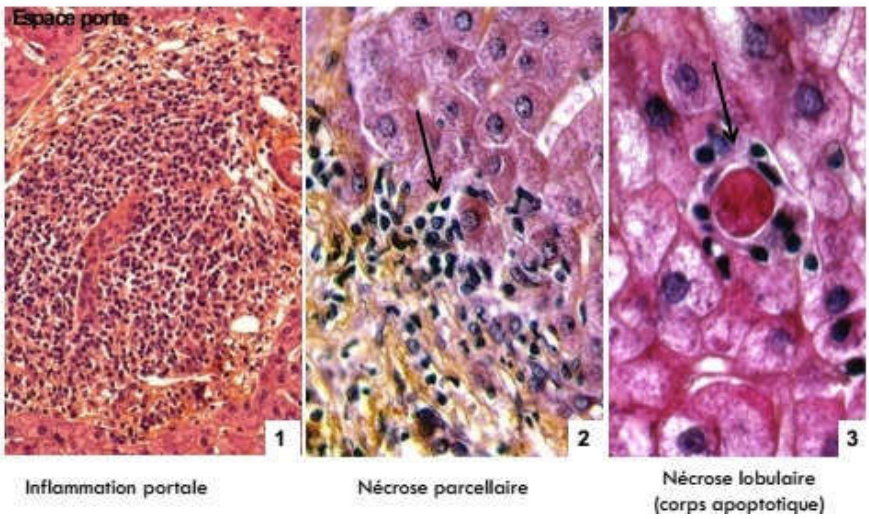


Figure 11 : Activité **:** Lésions nécrotico-inflamatoires. (Latournerie. 2015).

- la Fibrose : est une accumulation des fibres de la matrice extracellulaire qui a comme point de départ la zone portale puis s'étend plus ou moins dans le lobule pour former des septa ou des ponts fibreux et à cette avancé elle réalise une cirrhose :
    - pont fibreux : une fibrose reliant deux structures vasculaires entre elles (deux espaces portes, ou un espace porte et une veine centrolobulaire ou deux veines centrolobulaires)
    - septa : une travée de fibrose traversant la biopsie (elle possède la même valeur qu'un pont pour l'établissement d'un score de fibrose) ;
    - cirrhose : destruction de l'architecture du parenchyme hépatique par une fibrose mutilante délimitant des nodules.

Une particularité histologique de l'hépatite chronique virale B est la présence éventuelle d'hépatocytes en « verre dépoli » : il s'agit d'un aspect particulier lié à l'accumulation d'antigène HBs dans le réticulum des hépatocytes, et qui est visible en histologie. On peut confirmer la présence d'antigène HBs par une immunohistochimie.

Il existe aussi des lésions évocatrices de l'hépatite C : lésions inflammatoires des canaux biliaires ; granulomes épithélioïdes ; nodules lymphoïdes dans les espaces portes et la stéatose associée. (Latournerie. 2015).

III-5) Les Complications des hépatites:

les complications associés aux hépatites se classent en deux types : les complications hépatiques et les complication extrahépatique dites aussi syndrome extra hépatique. nous limitons l'étude aux complications hépatiques seulement.

III-5-1) La Fibrose :

La fibrose hépatique est le dépôt en excès de tissu fibreux dans le foie, provenant en partie d'un déséquilibre au profit de la synthèse et au détriment de dégradation des différents constituants de la matrice extra cellulaire (MEC) (ex : collagène, laminine, fibronectine, protéoglycanes…).La destruction des hépatocytes infectés par le virus de l'hépatite est un stimulus important de la réaction inflammatoire et de la fibrogenèse prolongée. Ainsi, le blocage de l'apoptose par différentes approches thérapeutiques peut être considéré comme une stratégie potentielle à visée antifibrosante.(Canbayn. 2004).

Sous l'influence de facteurs pro-fibrosants tels que le TGF-β ou le PDGF, les myofibroblastes hépatiques s'accumulent et synthétisent en excès les composants de la matrice extracellulaire (MEC) responsables de la fibrose. (Lemoinnen, S. et al 2013). Parallèlement à l'augmentation de la quantité de tissu fibreux, il existe également des modifications de l'organisation supramoléculaire des protéines de la MEC au sein du tissu hépatique. (Martinez. 1993).

Au cours du vieillissement de la fibrose, la maturation des fibres de collagène se caractérise par une augmentation des liaisons intermoléculaires (pontages), rendant ces fibres matures plus rigides et plus résistantes à la dégradation. Le développement de la fibrose ainsi participe aux modifications de l'architecture parenchymateuses.

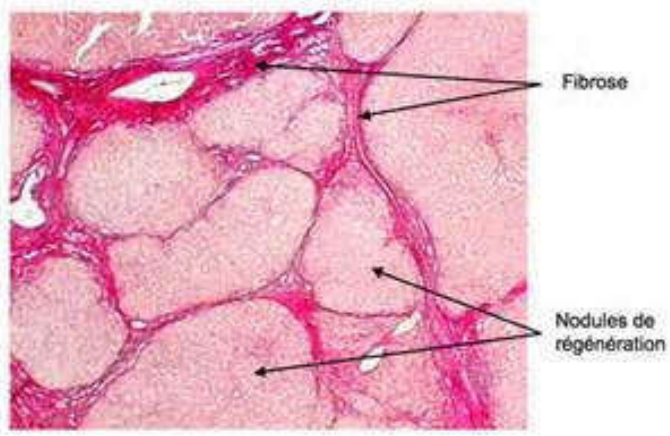


Figure 12 : Aspect physiologique d'une fibrose (Coloration Hématoxyline; Grossissement initial x10) [Site web 9].

III-5-2) La Cirrhose :

La cirrhose est le stade ultime et irréversible du développement de la fibrose hépatique qui remplace le tissu hépatique par un tissu cicatriciel. Elle est définit par l'analyse histologique ou le tissu fibreux occupe environ 20 à 40 % de la surface d'un plan d'une coupe de biopsie hépatique représentative. La cirrhose se caractérise par des bandes de tissu fibreux reliant les structures mésenchymateuses portales et centro lobulaires et isolant des nodules hépatocytaires. [Site web16].

La progression de la cirrhose entraîne une insuffisance hépatique et une hypertension portale responsables des signes cliniques (varices œsophagiennes, ascites…), et de la perturbation des bilans biologiques, qui peuvent mettre en évidence une augmentation des transaminases, une cholestase (augmentation des δ-GT, des phosphatases alcalines, hyper bilirubinémie) et une insuffisance hépatocellulaire (baisse du temps de prothrombine, du facteur V, ou d'une hypo albuminémie). (Hélèn. 2006).

Les scores de Child et Child-Pugh permettent la classification en 3 groupes de gravité croissante (A, B et C) selon le degré d'insuffisance hépatocellulaire. (Brissot. 2007).

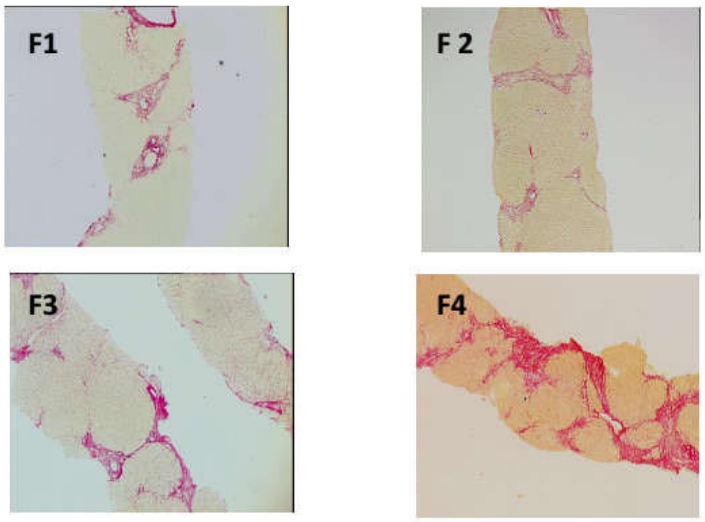


Figure 13: biopsie hépatique selon le score METAVIR. (Hilleret. 2016).

III-5-3) Le carcinome hépatocellulaire (CHC) :

La cirrhose est un facteur de risque important de CHC du fait de l'augmentation de la prolifération cellulaire due à la nécrose et à la régénération importante dans le contexte d'inflammation et de stress oxydatif. C'est cet environnement qui faciliter l'apparition d'altérations génétiques et épigénétiques responsables de l'apparition des tumeurs

hépatocellulaire est exceptionnel en l'absence de cirrhose (moins de 10%), par contre en cas de cirrhose liée au virus de l'hépatite l'incidence du carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 2 à 4% par an. Il est par conséquent important d'effectuer un dépistage systématique chez les patients cirrhotiques tous les 6 mois par dosage de l'alfa-foetoprotéine et échographie. (Belaygue. 2017).

L'alpha-foetoprotéine est une glycoprotéine d'origine fœtale disparaissant pratiquement du sérum dans les semaines qui suivent la naissance. Son taux peut s'élever dans les hépatites aiguës et chroniques, les cirrhoses et surtout dans les cancers hépatiques. Son dosage est un outil majeur en association avec l'échographie et la ponction biopsie hépatique dans le diagnostic des carcinomes hépatocellulaires, ainsi que pour le suivi des patients, notamment après l'exérèse de la tumeur en permettant le dépistage précoce. (Dupeyron. 2001).

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). (Sitterlin. 2000).

Il existe des facteurs associés à un risque augmenté de développement d'une cirrhose et ou un CHC chez des malades atteints d'hépatite chronique :

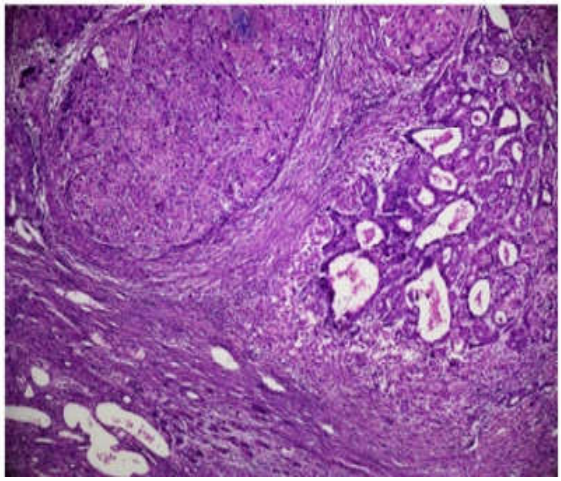


Figure N°14 : Carcinome hepatocellular (Haematoxylin et éosine, magnifcation×100)(Limaie. 2017).

- ✓ Sexe masculin
- ✓ Facteurs démographiques
- ✓ Âge avancé (âge > 40 ans)
- ✓ Facteurs sociaux et environnementaux
- ✓ Consommation d'alcool
- ✓ Exposition aux aflatoxines
- ✓ Facteurs viraux :
  - o les Coinfections : VHB et VIH ou VHB et VHC ou VHB et VHD.
  - o Génotype C de VHB
  - o Taux d'ADN VHB > 2 000 UI/mL. (Hézode. 2010).

III-5-4) L'insuffisance hépatique :

L'insuffisance hépatique est une dégradation sévère de la fonction hépatique qui peut être la conséquence de tout type de maladie hépatique, telle qu'une hépatite virale (le plus souvent l'hépatite B), une cirrhose et une atteinte hépatique due à l'alcool ou à des médicaments comme le paracétamol (intoxication par le paracétamol).

La plupart des personnes présentent un ictère (jaunissement de la peau et des yeux), se sentent fatiguées et faibles et perdent l'appétit. Aussi parmi les symptômes majeurs de l'insuffisance il y ale développement d'ascite (accumulation de liquide dans la cavité abdominale). (Oriana. 2015).

III-5-5) La cholestase :

La cholestase est un ensemble des manifestations liées à la diminution ou à l'arrêt de drainage de la bile. Elle résulte soit :

- D'un désordre fonctionnel important entraînant une atteinte des cellules hépatiques.
- D'un obstacle mécanique à l'écoulement de la bile

Par conséquent, les constituants normalement présents dans la bile se retrouvent dans le sang. Sur le plan biologique il y aura une augmentation de l'activité sérique de certaines enzymes hépatiques (PAL, γ GT) avec présence de la lipoprotéine x. (Brissot. 2007)

III-6) Les Hépatites Virales :

III-6-1) L'Hépatite A :

III-6-1-1) Epidémiologie :

Dans le monde entier, environ 1,4 millions de nouvelles infections parle VHA est signalé chaque année. Dans les pays de haute endémicité (pays en voie de développement où l'hygiène fait défaut), l'infection est fréquente chez les personnes de moins de 15 ans, tandis que dans les pays de faible endémicité (pays développés), l'infection plus tardive (âge adulte). [Site web 10]

III-6-1-2) Transmission :

La transmission du virus se fait par voie digestive (transmission féco-orale) par ingestion d'aliments contaminés, ou d'eau contaminée. [Site web 11]

III-6-1-3) Les Formes cliniques :

Il n'existe pas de forme chronique, toutes les hépatites A sont aigues. Cependant les formes asymptomatiques sont plus fréquentes (90% des cas) surtout chez l'enfant.

Les formes symptomatiques se caractérisent par une sensation aiguë de malaise avec hyperthermie, gêne abdominale, nausées, vomissements et anorexie. L'ictère apparaît après quelques jours.

L'évolution vers une hépatite fulminante est rare (1/10 000), avec une plus grande fréquence chez l'adulte et surtout le sujet âgé. Cette forme peut être mortelle.

Il y a une possibilité de persistance et récidive pendant une période pouvant atteindre un an. (Dulce, A. et al 2015).

III-6-1-4 Diagnostic virale :

Le diagnostic d'hépatite A est affirmée par la mise en évidence des anti-corps spécifiques (anti-VHA) ; en particulier de type IgM qui permettent de différencier une primo-infection aiguë d'une récidive. [Site web 12].La biopsie hépatique, montre une lyse hépatocytaire et cholestase. (Dulce. 2015).

III-6-2) L'Hépatite B :

III-6-2-1) Epidémiologie :

L'hépatite B représente un problème de santé publique majeur au niveau mondial. En 2015, il y eu 257 millions de personnes qui vivaient avec le virus de l'hépatite B (VHB) à travers le monde et 887 000 personnes qui sont décédées suite d'une infection par l'hépatite B notamment par complication de cirrhose ou de cancer du foie. L'hépatite B est aussi un risque professionnel important pour le personnel de santé. (OMS 2017).

En Algérie, l'hépatite B se présente avec une prévalence de 2.15%. (Guessab. 2016)

III-6-2-2) la transmission HBV :

Les modes de propagation courants de virus de l'hépatite B se distinguent en deux catégories :

- les modes de transmission horizontale par : exposition à un sang infecté (les soins dentaires, transfusion sanguine, les blessures, les actes chirurgicales, la greffe de moelle osseuse, les tatouages, objets contaminés par un sang infecté comme les rasoirs et les seringues réutilisées –toxicomanes-...) ou par voie sexuelle (les rapports sexuels

non protégés, les écoulements menstruels ou des sécrétions vaginales et séminales). La propagation du virus est possible à travers les muqueuses, et par le biais de la salive.

- la transmission verticale est périnatale de mère à enfant, sachant que l'apparition d'une infection chronique est très fréquente pour les nourrissons infectés par leurs mères ou avant l'âge de 5 ans.

À l'âge adulte, l'infection débouche sur une hépatite chronique dans moins de 5% des cas. (OMS 2017).

III-6-2-3) les Formes cliniques :

L'hépatite B se présente sous trois formes :

a- L'Hépatite B aigue :

L'hépatite aigue est définie par des taux de transaminase qui arrive ou dépassent 10 fois la limite supérieure normale en se basant essentiellement sur les ALAT qui sont majoritairement d'origine hépatique.

L'infection au VHB passe par une incubation de 50 à 120 jours (en moyenne dix semaines) (Laurain. 2016).Les formes asymptomatiques de l'infection sont les plus fréquentes et représentent 70-80 % des hépatites B mais l'absence de symptômes n'empêche pas le virus d'attaquer le foie. La forme symptomatique de l'hépatite aiguë se caractérise par un ictère, une grande fatigue (asthénie), une perte d'appétit (anorexie), des nausées et parfois de la fièvre, ainsi que des taux très élevés de transaminases sériques. (SBAI. 2012).

b-L'Hépatite fulminante :

L'hépatite fulminante est une hépatite aiguë grave associée à une insuffisance hépatique aigue suite à une nécrose massive ou submassive du parenchyme hépatique. La conséquence directe de cette destruction est l'impossibilité pour le foie d'assurer sa fonction de synthèse et de détoxication ce qui aboutira à des troubles graves comme l'encéphalopathie hépatique et le coma.

Cette forme d'hépatite rassemble les signes de cytolyse (transaminases plus 10 fois la normale) et celle de l'insuffisance hépatique sévère (défaut de synthèse de facteurs de la coagulation et notamment le taux de prothrombine qui représente le facteur d'aggravation de mauvais pronostic s'il est inferieur à 45 %). [Site web12]

c-L'Hépatite B chronique :

La forme chronique est définie par un taux de transaminase peu élevé de 1.4 à 4 fois la limite supérieure normale mais permanente avec un antigène HBs positif persistant plus de 6 mois. Une charge virale élevée indique une maladie évolutive ce qui peut arriver à une cirrhose et éventuellement un cancer hépatique.

L'hépatite B chronique est classée en fonction de profil immunologique et l'expression clinique en 5 phases qui ne sont pas forcément séquentielle :

- **Phase (I) d'infection Ag HBe positive (immunotolérant) :** avec ALAT normal mais présence élevé de l'ADN virale, ceci correspond habituellement aux patients infectés en périnatal, cet état est contagieux et peut être prolongé pour plusieurs années.
- **Phase (II) hépatite Ag HBe positive :** avec installation de signe de cytolyse et de lésion hépatique (ALAT élevé et activité necroinflammatoire et installation de la fibrose) l'évolution peut se faire directement vers la phase 4 ou passe par la phase 3
- **Phase (III) d'infection chronique Ag HBe négative (portage négatif) :** avec ALAT normal, ADN indétectable ou faible au-dessous de 2000 UI/ml, cet état présente de faible chance d'évolution vers la cirrhose et le passage vers la phase 4, l'Ag HBs peut devenir négatif.
- **Phase (IV) d'hépatite chronique Ag HBe négative :** caractérisée par la présence des anticorps anti HBe et l'ADN qui peut être élevé ou non et aussi l'ALAT peut fluctuer, présence d'une activité et de fibrose histologiquement, la rémission spontanée de cette phase est faible. L'Ag HBe revient négatif à cause de désactivation de son expression (présence d'une variante d'ADN dans le promotor de gêne)
- **Phase (V) Ag Hbs négative (phase occulte de l'infection) :** avec présence des anticorps anti HBc avec ou sans anticorps anti HBs, les marqueurs antigéniques sont indétectable mais l'ADN virale peut rester détectable au niveau hépatique, ALAT normal, l'infection est inactive avec toujours un risque de réactivation suite à une immunosuppression. (EASL 2012).

À tout moment, les réactivations virales sont possibles (chez les porteurs chroniques et chez les porteurs inactifs) : la réplication virale redémarre, les transaminases s'élèvent, l'Ag HBe réapparaît chez des sujets qui étaient Ag HBe négatifs. Les réactivations virales sont spontanées ou iatrogènes, survenant après un évènement immunodépresseur ou induite par traitement cytotoxique ou immunosuppresseur (corticoïdes, rituximab, infliximab...) ces

épisodes de réactivation peuvent évoluer vers une cirrhose ou un cancer du foie (SBAI. 2012 ; ÉMILE. 2008).

III-6-2-4 Diagnostic :

Le diagnostic et le suivi des hépatites virales type B sont à la fois sérologiques et moléculaires avec les tests suivants :

a. tests de détection des antigènes du VHB et des anticorps anti-VHB :

Sept marqueurs virologiques ont une utilité en pratique clinique, dont six marqueurs sérologiques et un marqueur moléculaire qui est l'ADN de VHB. Les marqueurs sérologiques sont recherchés par les méthodes immunoenzymatiques de type ELISA et incluent :

- L'antigène de surface du VHB (AgHBs),
- Les anticorps anti-HBs,
- L'antigène « e » du VHB (Ag HBe),
- Les anticorps anti-HBe,
- Les anticorps dirigés contre la protéine de capside de VHB (anticorps anti-HBc)
- L'antigène de la capside (Ag HBc)

b. Recherche d'ADN viral :

La détection et la quantification du génome du VHB aide à évaluer la virémie et l'activité de réplication virale ; elles peuvent être réalisées sur des échantillons variés soit dans le sérum, le tissu hépatique ou dans les cellules mononuclées sanguines, à l'aide des méthodes d'amplification de la cible, de type Polymérase Chain Réaction (PCR). (SBAI. 2012).

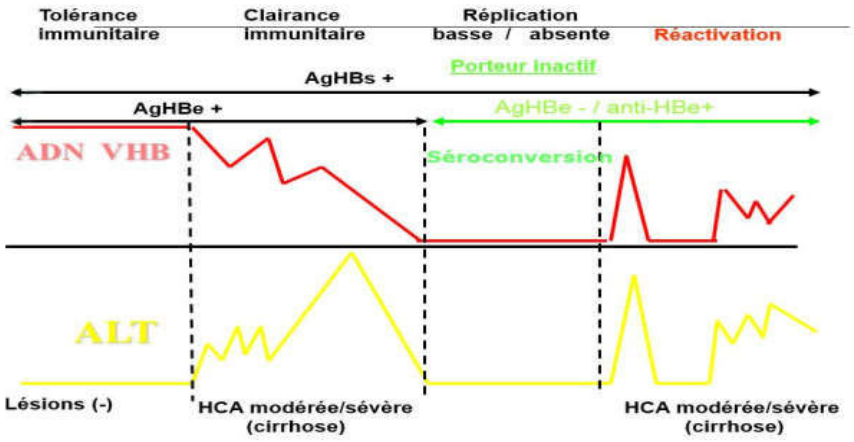


Figure 15: Cinétique des marqueurs sériques au cours d'une hépatite virale B chronique **(**Mostefaoui. 2014).

La cinétique de la sérologie avec la virémie et les transaminases passe par 3 phases possibles :

- ✓ **La première phase :** est la phase d'**« immunotolérance » caractérisé par :** réplication virale intense, Ag HBe positif, ADN viral détectable (>2000UI/ml) mais pas de lésions hépatiques.
- ✓ **La deuxième phase :** est la phase de **« rupture de tolérance immune»** ou **d'immuno -élimination** caractérisée par une réponse immune intense, Ag HBe positif, ADN viral détectable (> 2000UI/ml) avec des lésions hépatiques.
- ✓ **Troisième phase :** est la phase d' **« inactivation »** ou **Phase de latence virale qui survient suite à une** immuno-élimination efficace et passage vers le portage « Inactif » caractérisé par :
  - o Ac anti-HBe positif, Ag HBe négatif
  - o ADN viral indétectable ou très bas (< 2000UI/ml)
  - o Transaminases normales
  - o Possibilité de séroconversion Ag HBs - Ac anti-HBs
  - o Possibilité de réactivation(Mostefaoui. 2014; Adachi. 1992).

III-6-3) L'Hépatite C :

III-6-3-1) Epidémiologie :

Les Régions de l'OMS les plus affectées sont la Région de la Méditerranée orientale et la Région européenne, avec une prévalence de 2,3% et de 1,5% respectivement. Dans les autres régions, la prévalence de l'infection à VHC varie de 0,5 à 1%.La guérison est spontanée après une infection aiguë dans 15 à 30 % des cas. L'évolution vers la chronicité a lieu dans 70 à 85 % des cas, avec un risque d'évolution à terme vers une fibrose, une cirrhose puis un CHC. Ce risque est notamment majoré par la co-infection avec le VIH, la consommation d'alcool ou le surpoids. Il faut noter que l'hépatite C est la plus fréquente des hépatites chroniques (CMIT 2016 ; OMS 2017).

III-6-4-2) la transmission :

La transmission se fait majoritairement par voie sanguine. (Donahue. 1992).

A. L'usage de drogues par voie intraveineuse, avec échange de seringues ou partage de matériel servant à la préparation de l'injection. Lors d'une transfusion de sang ou de produits dérivés du sang.

B. La transmission sexuelle du VHC est rare : Lors de rapports entraînant des saignements des muqueuses et en cas de co-infection avec le VIH.

C. La transmission entre personnes vivant sous le même toit est très rare. Elle peut éventuellement se produire par des objets de la vie quotidienne (Seeff. 2001).

D. Autres modes de transmission :

- **a.** 15% des cas peuvent être liés à un séjour à l'hôpital et/ou à des actes médicaux invasifs (ex : endoscopies digestives, dialyse,..).
- **b.** De même, la transmission du VHC est possible si les conditions d'hygiène réglementaires ne sont pas respectées lors de : soins dentaires, acupuncture, mésothérapie, rasage, tatouages, piercings ….etc. (DJELTI. 2012).

III-6-3-3) Les formes cliniques :

a-Hépatite aigue :

L'hépatite aigue survient après une incubation de 5 à 45jours. Elle est asymptomatique dans près de 90% des cas .la guérison avec éradication du virus se voit dans 20 à 30 %des cas ceci est plus fréquente en cas d'hépatite aigue symptomatique (50%). (Naveau. 2003)

4à 10 semaines après la contamination par le virus il y aura un pic d'augmentation des transaminases (ALAT et ASAT) 10fois à la limite supérieure normale.

b-L'Hépatite C chronique :

L'hépatite C chronique est définie par la persistance de l'ARN viral au-delà de six mois avec une élévation modérée des ALAT et l'apparition de signes histologiques (Stéphane. 2007).Le passage de l'hépatite aigüe à une maladie chronique dépend d'un certain nombre de facteurs, comme par exemple l'âge et le sexe masculin. (CHEN. 2006).

Le VHC échappe au système immunitaire et établit une infection chronique, qui restera asymptomatique dans la majorité des cas, bien que la plupart des porteurs chroniques présentent des anomalies histologiques observées lors de biopsies du foie ce qui établit la gravité de l'atteinte du tissu hépatique.

5% des personnes infectées resteront porteurs sains alors que 90% développeront une hépatite chronique dont l'histoire naturelle évoluera dans 20% des cas vers une cirrhose, sur une période de 20 ans en moyenne, avec un développement possible dans 4% des cas en carcinome hépatocellulaire (CHC). (Lavanchy. 2009).

III-6-3-4 Diagnostic :

Les tests pour l'hépatite C commencent par des tests sérologiques «ELISA» qui permettent de détecter les anticorps anti-VHC. Ces derniers apparaissent vers la sixième semaine après la contamination (Mostefaoui. 2014**)**. En cas de positivité, une recherche dans le sérum ou le plasma de l'ARN du VHC est lancée par PCR.

Le génotype viral est nécessaire avant la mise en place d'un traitement, ce qui nécessite le séquençage d'un gène suffisamment conservé du génome pour identifier le génotype. (INPES 2007).

III-6-4) L'Hépatite D :

III-6-4-1) Epidémiologie :

5% des personnes porteuses de l'antigène de surface HBs sont co-infectées par le VHD ce qui représente 15-20 millions de porteurs chroniques dans le monde. La prévalence du VHD en l'Algérie est estimée de 0.87%.(WHO 2017 ; Guessab et al 2016).

III-6-4-2) Transmission :

Le virus se transmet par contact avec le sang ou d'autres fluides corporels provenant d'une personne infectée. La transmission verticale de la mère à l'enfant est rare. (WHO2017).

L'infection VHD peut être simultanée à l'infection VHB (co-infection), ou peut survenir chez un patient déjà infecté de façon chronique par le VHB (surinfection Delta).[Site web14].

III-6-4-3) Forme clinique :

Le virus delta est responsable d'hépatites aiguës de co-infection (infection simultanée B et delta) ou de surinfection (infection delta chez un porteur chronique du virus B) (CDUHGE 2015).

Il s'agit d'un facteur d'aggravation de l'hépatite B et augmente les risques des complications.

III-6-4-4) Diagnostic :

Le diagnostic de l'infection par le VHD est d'abord établi sur la base de la présence des anticorps totaux dirigés contre la protéine HDAg (anti-HD).L'infection est confirmée par la détection dans le sérum de l'ARN du VHD.

Tout patient avec un HBsAg circulant devrait être dépisté pour le VHD au moyen d'une recherche sérologique d'anticorps anti-HD. (Moradpour. 2010).

En cas d'hépatite delta confirmée une biopsie hépatique est recommandée afin de déterminer le stade de la fibrose. (Stefano. 2016).

III-6-5) L'Hépatite E :

III-6-5-1) Epidémiologie :

Au niveau mondial, environ 20 millions est le nombre d'individus infectés par le virus de l'hépatite E et chaque année plus de 3,3 millions d'hépatites E aiguës symptomatiques et environ 44 000 décès sont liés à la maladie. (WHO 2017).

III-6-5-2) La transmission :

Le VHE est transmis par voie oro-fécale, habituellement par l'eau contaminée, Il est aussi transmis par ingestion de viande contaminée dans les pays industrialisés.(CDUHGE 2015).

III-6-5-3) Forme clinique :

Le VHE est responsable de 4 formes cliniques :

- ✓ Hépatite aiguë : avec des signes cliniques typiques jaunisse, urines foncées, anorexie, vomissements, fatigue, fièvre, douleurs abdominales, selles décolorées. Les patients infectés par le génotype 4 ont généralement une hépatite plus sévère nécessitant une hospitalisation plus longue.
- ✓ Syndrome Extra-hépatique : avec des troubles neurologiques qui sont observés dans environ 5 % des hépatites E.
- ✓ Hépatite Chronique : est observée essentiellement chez les patients avec une déficience du système immunitaire.

Les hépatites fulminantes : sont observés chez 0,5 à 3 % des sujets immunocompétents, mais peuvent atteindre 10 à 30 % chez les femmes enceintes montré lors de certaines épidémies survenant dans les pays de forte endémie. (CDUHGE 2015).

III-6-5-4) Diagnostic :

Le diagnostic repose sur la détection par technique ELISA des anticorps de type IgG et IgM anti VHE. La méthode diagnostique de référence la plus utilisée repose sur l'amplification par RT-PCR en temps réel de l'ARN viral dans le sérum ou dans les selles. (EASL 2018).

IV) Le traitement :

La prise en charge de l'hépatite est dépendante de plusieurs facteurs liés aux stades de la maladie, son étiologie et l'historique du malade et l'approche n'inclue pas systématiquement un traitement étiologique et n'aboutit pas à l'élimination définitive de la cause dans la plupart des cas.
La première mesure est l'observation vue que la plupart des cas évoluent vers la guérison clinique spontanée avec l'intervention efficace des mécanismes immunitaires, en addition le traitement dans ces situations ne semble pas ajouter un bénéfice significatif par rapport aux cas non traités.
La présence d'une comorbidité ou une défaillance immunitaire, par exemple une infection au VIH ou un cancer justifie le traitement car l'organisme ne peut pas contrôler la maladie.

Le but de traitement est de contrôler l'évolution de la maladie et prévenir les complications de la cirrhose et de décompensation en cas des hépatites chroniques, les nouvelles stratégies de traitement montrent aussi un bénéfice de régression de certaines complications comme la fibrose.

Les hépatites aigues ne sont traitées que symptomatologiquement avec l'hydratation et l'éviction des médicaments hépatotoxiques comme le paracétamol, cependant le cas particulier de l'hépatite fulminante nécessite une intervention thérapeutique urgente et particulière (correction de l'œdème, prévention de l'encéphalopathie….) qui peut inclure une thérapie antivirale avec la programmation urgente de la transplantation hépatique.
Les protocoles thérapeutiques diffèrent en fonction de type de l'hépatite, en générale les hépatites B et C sont concernés par le traitement antivirale. (EASL 2017 HCV ; HBV)

IV-1) La thérapie de l'hépatite A :

La prise en charge de ce type d'hépatite en globe la surveillance et un traitement symptomatologique (réhydratation ; …) la régression est spontanée et la guérison est totale avec disparition de virus. Pour ce type de virus il existe des vaccins de type virus entier inactivé seul ou associé avec l'Ag HBs ou le polyoside de typhoïde, ils sont préconisés lors de déplacement vers les zones endémique en VHA, en Algérie ces vaccins ne sont pas disponibles. (OMS 2016 ; Nomenclature. N2018).

IV-2) La thérapie de l'hépatite B :

Il n'y a pas de traitement étiologique de l'hépatite aiguë B, il n'y a pas en effet de preuve que les chances de guérison soient augmentées par un traitement anti-viral, mais il pourrait éviter certaines formes graves d'hépatites aiguës.

L'hépatite B chronique peut être traitée par des médicaments, et notamment par des agents antiviraux oraux. Le traitement peut ralentir la progression de la cirrhose, réduire l'incidence des cancers du foie et améliorer la survie à long terme. (Nomenclature. 2018)

Les buts de thérapie contre l'hépatite B chronique sont :

1. L'amélioration des chances de survie et la prévention contre la progression de la maladie vers la cirrhose et le cancer par l'arrêt de la réplication virale active
2. Prévention de la transmission du virus en particulier la transmission verticale mère enfant durant la grossesse
3. Prévention des réactivations de virus chez les patients immunodéprimés (VIH séropositifs, les cancéreux, sous traitements immunosuppresseurs…)

L'indication de traitement de l'hépatite B chronique est soumise à des critères fixés par les sociétés savantes (EASL 2017).

- transaminases hépatiques élevés (en se basant sur l'ALAT qui est majoritairement d'origine hépatique) au-delà de la limite supérieure fixée habituellement à 40 UI/ml
- ADN de VHB supérieur à 2 000 UI/ml
- présence de lésions histologiques modérées (évaluée par des méthodes invasives ou non habituellement) (EASL 2012).

Chez certaines populations particulières avec présence d'une comorbidité (les patients VIH séropositive, ….) le traitement commence plutôt même sans présence de lésion.

Il est exclue de traitement les patients ne répondant pas aux critères suscités ou ce qui sont en état avancé de complication qui ne supportant pas le traitement (risque d'aggravation de lésion hépatique par hépatotoxicité de traitement) ces derniers sont généralement programmée pour la transplantation hépatique.

Les médicaments utilisés pour l'hépatite B sont classés en 3 catégories :

- Les inhibiteurs de transcriptase inverse

- Les immunomodulateurs type interférons
- Les vaccins et la sérothérapie

Le traitement à long terme par des analogues nucleosidique à grande barrière de résistance est le traitement de choix et il vient en second rang l'interféron alpha qui est préconisé pour les cas d'hépatite modérée. (OMS 2017)

Les associations ne semblent pas donner un bénéfice surajouté significatif en terme de guérison en addition la présence de risque de multi résistance défavorise ces associations alors ils ne sont pas recommandées.

Les stratégies thérapeutiques actuelles se basent sur un endpoint de traitement qui est la suppression de l'ADN virale cependant un endpoint optimale de la thérapie sera bien aussi la suppression de l'Ag HBs avec une séroconversion (développement des anticorps anti HBs ce qui indique une profonde suppression de l'infection) et de même pour les cas HBe positive sera aussi attendue la suppression de l'Ag HBe et la séroconversion cependant ces conditions additives ne sont pas toujours obtenues. (EASL 2012).

IV-2-1) Les inhibiteurs de transcriptase inverse :

Ces molécules sont des analogues nucleosidiques ou nucleotidiques administrés par voie orale qui agissent sur la réplication de l'ADN virale notamment par l'inhibition de la polymérase inverses à noter ces molécules se figure aussi comme traitement de VIH, dans le cadre de l'hépatite B ces molécules sont organisés en deux lignes de traitements (OMS 2017).

IV-2-1-1) Les analogues à forte barrière de résistance

Ils représentent les molécules de choix et la première ligne de traitement cette classe inclue :

Entécavir (ETV) :c'est un antiviral nucléosidique analogue de desoxyguanosine qui se figurant sur la listes des médicaments essentiels de l'OMS, ce médicament est très étudié et utilisé pour plusieurs catégories de patients notamment les Co infectés par VIH et HBV. Ce médicament est présent en Algérie depuis 2008. (Nomenclature. 2018 ;OMS 2017).

Ténofovir: est un analogue nucléotidique de l'adénosine qui se trouve sous deux formes de pro médicaments : fumarate de ténofovir disoproxil**(TDF)** et fumarate de Tenofovir alafenamide**(TAF)** la différence vient de fait que la deuxième forme se concentre dans le système lymphoïde avec un profil cinétique moins toxique. L'efficacité du ténofovir a été

démontrée dans les cas d'hépatites chroniques et chez des sujets Co-infectés par le VIH et le VHB. (ANNE-SOPHIE. 2016 ; OMS 2017 ; Buti. 2018).

Ce médicament est aussi ajouté à la liste des médicaments essentiels de l'OMS depuis 2013. (WHO 2013).

Le tenofovir (TDF) existe en Algérie depuis 2012, il existe aussi sous forme d'association avec un analogue de desoxycitidine appelé emtricitabine (emtricitabine / TDF 200mg /300 mg) enregistrée depuis mars 2017. (Nomenclature. 2018)

IV-2-1-2) Les analogues à faible barrière de résistance :

Ils représentent le traitement de deuxième intention qui possède l'inconvénient de possibilité de développement de résistance par mutation génétique du virus ce groupe inclue surtout des analogues de première génération comme la lamuvidine et l'adefovir :

Lamivudine (LAM) : analogue nucleosidique de cytidine agissant après activation par phosphorylation sur plusieurs types de transcriptase virale incluant celle de VHB et les deux types de VIH,il est active aussi bien sur la polymérase cellulaire

Cependant son utilisation à long terme conduit au développement d'un virus résistant de l'hépatite B (YMDD) par mutation. Cet analogue fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS et il est présent depuis 2003 en Algérie. (Nomenclature. 2018; WHO 2013).

Adefovir(ADV) : est un analogue nucleotidique de l'adénosine comportant une phosphonate comme le tenofovir ce qui réduit leurs absorption par voie orale, une raison pour laquelle les deux molécules sont formulés comme des pro médicaments pour prise orale, cette forme est appelé Adefovir dipivoxil ; La résistance à l'adefovir est moindre par rapport à la lamuvidine. (EASL 2012).

Cette molécule est approuvée seulement pour l'usage contre l'hépatite B et non pas pour le VIH comme il est le cas pour les autres molécules. Elle est inexistante sur le marché algérien pour l'instant.

Telbivudine(TBV) :c'est un analogue nucleosidique de thymidine en réalité c'est l'isomère L de desoxythymidine (Ltd), cette molécule n'existe pas en Algérie pour l'instant. (OMS 2017).

IV-2-4) Les interférons

Les interférons sont des cytokines produits naturellement par le corps en réponse a une infection virale plus particulièrement à la présence de ARN bicaténaire, leur rôle dans le recrutement et l'activation des cellules immunitaires comme les lymphocytes et les macrophage en adition à la répression de la réplication virale leur acquièrent des propriétés thérapeutiques intéressantes pour un ensemble de maladie malgré leur mécanismes et leurs rôles ne sont pas bien élucidés.

Les interférons à usage thérapeutique pour les hépatites sont les interférons type I en particuliers l'interféron alpha 2a et l'interféron alpha 2b à signaler que ces molécules sont de nature glycoprotéique et spécifique à l'espèce ce qui rend leur étude de toxicité sur l'animal difficile et il n'existe comme médicament que des interférons humains produit par recombinaison génétique. (HAS 2008 ; Vigano. 2018).

Les deux types sont présents sur le marché algérien depuis 1997 sous plusieurs noms commerciaux. . (Nomenclature. 2018).

Les interférons alpha 2a et 2b se présentent aussi sous forme modulé cinétiquement appelé l'interféron pegylé (peginterferon) ou la protéine est ethoxylée ce qui lui associe une séquence de polyéthylène glycol pour prolonger sans action, diminuer son élimination et réduire la nécessité des injections à raison d'une injection sous cutané par semaine.

L'avantage des interférons vient de la durée de traitement limitée vers 48 semaines par rapport aux analogues qui vont vers 12 mois où 24 mois, une résistance virale par mutation est inexistante à cause de leurs mécanismes complexes se basant sur les cellules hôtes et le système immunitaire. Cependant ils présentent une variabilité concernant la réponse durable post traitement aussi ils ont plusieurs effets indésirables et des contre-indications notamment pour la cirrhose et l'association avec la telbivudine. (Vigano. 2018).

La supériorité des protocoles associant les interférons avec des analogues nucleosidique ou nucléotidique n'est pas démontré. (CDUHGE 2015).

IV-2-5) La vaccination et la sérothérapie anti VHB :

le développement de vaccin anti hépatite B a est basé sur les propriétés immunogénique de l'Antigène HBs, les premiers vaccins ont été produit à partir d'antigène HBs purifié à partir

du plasma des porteurs sains après les technique de recombinaison génétique ont permis d'obtenir l'antigène à partir des culture cellulaire

Ces deux types de vaccin (plasmatiques et recombinants) ont une immunogénicité comparable induisant l'apparition d'anticorps anti-HBs à un titre protecteur (>10 mU/mL) dans 90 à 95 % des cas. (Castera. L 2007 ; Dupeyron. C 2001)

Le vaccin recombinant est présent depuis janvier 2003 après son introduction dans le calendrier vaccinal algérien par arrêté ministériel du 10 septembre 2002. . (Nomenclature. 2018).

L'intérêt de vaccin vient du fait qu'il est protecteur contre la transmission de la maladie et ses complications, ce vaccin est aussi protecteur contre l'hépatite D.

Les schémas actuels d'administration du vaccin sont à **0 mois (première injection), 1 mois et 6 mois,** Le but de la vaccination est d'induire un **taux d'anticorps anti-HBs protecteur supérieur à 10 UI/l** et de produire une mémoire immune. (EASL 2012)

La sérothérapie par anticorps anti Hbs existe pour la protection contre la transmission virale verticale mère enfant. (Gitto. 2016).

IV-3) La thérapie de l'hépatite C

Les buts de traitement de l'hépatite C sont :

- Aboutissement à une réponse virale soutenue (durable) définie par une ARN indétectable après 12 semaines et ou 24 semaines post traitement.
- Prévenir la transmission de la maladie chez les populations à risque (per ex : il est recommandé de traiter les toxicomanes).
- Prévenir contre les complications hépatiques et extra hépatiques de la maladie.

La réponse durable s'accompagne de normalisation des transaminases et régression de l'activité necro inflammatoire et la fibrose surtout chez les non cirrhotiques. La maladie est considérée comme guérie chez 99% des patients qui arrivent à une réponse soutenue.

Le endpoint de la thérapie est définit par ARN indétectable après 12 semaines ou 24 semaines après l'arrêt de traitement évalué par une technique moléculaires de limite de détection inférieur à 15 UI/ml. (Mallat. 2016).

Un endpoint alternatif qui peut être utilisé en absence des techniques moléculaires est l'Antigène du core qui doit disparaitre après 12 ou 24 semaines post traitement chez les patients qui étaient positifs pour cet Antigène avant le début de la thérapie.

Avant de commencer la thérapie il faut établir la causalité du virus VHC et évaluer la sévérité de la maladie et les paramètres virologiques avec le génotype si possible pour adapter la thérapie, une évaluation de fonction rénale et des comorbidités est aussi nécessaire pour adapter la thérapie.

Le traitement doit être envisagé pour tous les patients qui présentent :

- Une fibrose significatif de score METAVIR de F2, F3 ou F4 et même la cirrhose décompensée.
- les patients présentant un syndrome extra hépatique
- Les patients avec infection récurrente.
- les patients présentant une comorbidité
- Les patients éligibles à une transplantation (la thérapie peut être envisagée avant ou après la transplantation en fonction de sévérité de la cirrhose. (EASL 2017 HCV)

La contre-indication de traitement existe en cas d'une insuffisance rénale sévère aussi une cirrhose décompensé de score Child Puph B ou C représente une contre-indication pour plusieurs antiviraux type inhibiteurs de protéase NS3-4A, les interactions avec certains médicaments notamment l'amiodarone aussi empêche l'usage concomitant de ces antiviraux avec l'amiodarone. (Lemoinne. 2013).

Les molécules antivirales actuellement disponibles ciblent différentes protéines du virus indispensables à la réplication virale. En générale Les thérapies disponibles pour l'hépatite C sont de 3 types :

- Les antiviraux antis VHC directs qui englobent :
    - Les inhibiteurs de la protéase NS2-3 (les previrs)
    - Les inhibiteurs de la protéine NS5A (les asvirs)
    - Les inhibiteurs de la ARN polymérase NS5B (les buvirs) (David. 2015 ; Kazi Abdus. 2013)
- Les analogues nucléosidiques non classé comme anti VHC directs

Les immuno-modulateurs de type interféron. (DEBZI. 2014)

IV-3-1) Les antiviraux d'actions directs

Ceux sont des médicaments conçus pour attaquer des protéines virales spécifiques de VHC et empêcher des étapes du cycle viral. Il en existe trois familles.

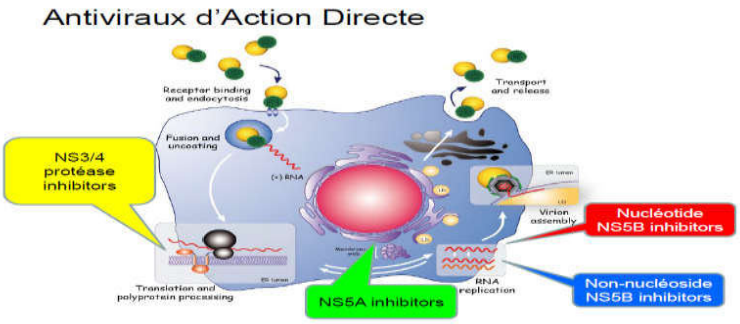


Figure 16 : Les antiviraux d'action directe. (Pawlotsky. 2004).

IV-3-1-1) Les inhibiteurs de la protéase NS3/4 :

Ces médicaments incluent le danoprevir et le simeprevir et possèdent comme cible la protéine NS3 qui est une protéine multifonctionnelle composée de deux domaines, un doté d'activité protéase et l'autre d'une activité hélicase, la protéase est essentielle pour la production des protéines non structurale du virus et l'hélicase est requise pour la réplication ; l'inhibition du domaine protéase bloque la réplication virale par inhibition de la maturation des polymérases virales. (David. 2015).

IV-3-1-2) Les inhibiteurs de la protéine NS5A :

Ces inhibiteurs ont émergés depuis 2014 et comportent plusieurs molécules dont le daclatasvir et le ledipasvir, ils ciblent deux étapes du cycle viral, la réplication et l'assemblage à travers l'action sur la NS5A qui est une phosphoprotéine composée de 3 domaines et essentielle au cycle viral, cette protéine se retrouve sur les vésicules intracellulaires induites par l'infection virale et ses fonctions sont multiples et encore méconnues.

Le NS5A recrute la phosphatidylinositol 4-kinase IIIα (PI4KIIIα) au site de réplication pour la production de phosphatidylinositol 4-phosphate (PI4P), elle influence aussi l'apoptose, le cycle cellulaire, la réponse immunitaire et la réponse au stress oxydatif.

Les inhibiteurs de NS5A bloquent le domaine 1 de la protéine empêchant la fixation de l'ARN, et réduisent sa phosphorylation et l'activité de kinase (PI4KIIIα) avec délocalisation de NS5A. (Reghellin. 2014).

IV-3-1-3) Les inhibiteurs de la polymérase NS5B :

Le NS5B est une réplicase ARN dépendante dont la forme cristalline montre l'existence de plusieurs domaines, Les inhibiteurs de NS5B agissent soit sur le site actif de la polymérase ou sur un site de régulation allostérique, ils peuvent aussi agir comme RNA chain terminator. Cette classe de médicaments se devise en deux groupes :

- Les inhibiteurs nucleosidique ou nucléotidiques comme le sofosbuvir
- Les inhibiteurs non nucleosidique comme le dasabuvir

Le Sofosbuvir est un promédicament qui sera métabolisé pour agir comme triphosphate uridine mimique et agit comme RNA chain terminator lorsqu'il est incorporé dans l'ARN par NS5A polymérase.

Parmi tous ces antiviraux de VHC a action directe seul le sofosbuvir et le ledipasvir qui existent sur le marché algérien sous forme associée pour une bithérapie ou une monothérapie avec seulement le sofosbuvir. (Gitto. 2016)..

IV-3-2) Les analogues nucléosidiques non classés comme anti VHC directs :

Autres antiviraux ont été suggérés pour le traitement de l'hépatite C avant le développement de médicament à action direct et parmi eux la ribavirine a été la thérapie standard

La ribavirine (RBV) est un analogue de guanosine et de l'adénine avec des mécanismes d'action complexes et actif sur les virus à ARN et ADN par des mécanismes différents. Il est connu qu'elle induit des mutations létales dans les virus à ARN et possède un effet immunomodulateur provenant du fait qu'elle régule la réponse immune en diminuant la réponse Th2 au profit de la réponse Th1, ceci augmentant la production d'INFγ.

La ribavirine monophosphate inhibe également de façon compétitive l'inosine-5'-phosphate déshydrogénase cellulaire et interfère ainsi avec la synthèse de la guanosine triphosphate (GTP) nécessaire à la polymérase virale et donc à la réplication virale.

la ribavirine a été longtemps utilisée comme traitement de l'hépatite C seule ou en protocole associé avec les interférons, encore elle est testée et approuvée pour des protocoles mixtes

avec les antiviraux à action directe pour des cas particuliers de résistance au traitement, mais à cause de son manque d'innocuité et ses effets indésirables , la ribavirine est placée comme dernier recours. Cette molécule existe depuis 2009 sur le marché algérien. (Nomenclature. 2018)

IV-3-3) Les immunomodulateurs type interféron :

Les interférons les plus utilisé sont de type 1 sous type α-2a et α-2b sous forme pegylée, ils agissent par inhibition de la réplication virale et activent les phagocytes et les lymphocytes cytotoxiques, en adition ils peuvent induire un état antiviral dans les cellules non infectées. . (Marcellin. 2009).

Ils peuvent être utilisés en association avec la ribavirine ou avec des antiviraux d'action directe sous les mêmes précautions avec les patients cirrhotiques cités auparavant.
la vaccination n'existe pas pour le VHC. (David. 2015).

IV-4) La thérapie de l'hépatite D et E

Vue que l'hépatite D est une surinfection de l'hépatite B son traitement est assuré par les mêmes protocoles existant pour l'hépatite B, il est aussi à noter que la vaccination anti VHB protège contre VHD. (CDUHGE 2015).

Le traitement de l'hépatite E ressemble à celui de l'hépatite A vu que les deux virus donne une hépatite aigue qui peut passer sans traitement particulier mais si besoins l'interféron α et la ribavirine restent une option thérapeutique possible. [Site web15](ESAL2018).

PARTIE PRATIQE

I-1) La description de l'étude :

Le travail fait pour la réalisation de ce mémoire est réalisé sous forme d'une étude observationnelle de structure hybride couplant une approche descriptive rétrospective et une approche analytique dont le but est l'évaluation biologique de la prise en charge thérapeutique des hépatites virales, ce travail a été réalisé au niveau de service d'Hépatologie - CHU Mustapha Bacha– Alger, durant la période (avril/ Mai 2018).
Le travail porte sur une population des patients atteints par des hépatites virales ayant consulté dans le service suscité durant la période de 01 janvier 2016 jusqu'au 31 décembre 2017.

I-2) Matériels :

L'étude est faite à travers la consultation des dossiers des malades et leur suivi dans le centre hospitalo-universitaire alors le matériel exploité dans le travail porte sur :

- Le registre électronique de consultation et d'archivage du service
- Les dossiers médicaux des consultations durant la période désignée pour l'étude ce qui couvre 976 cas de consultation pour des hépatopathies parmi eux 197 dossiers de patients porteur d'une infection d'hépatite virale suivis en consultation et ou hospitalisés pendant la période d'étude.
- Les logiciels pour le traitement des données Excel et SPSS v20-32bit.

Le suivi biologique des patients a été réalisé à travers :

- **Le dosage des transaminases** ALAT et ASAT par méthode spectrale cinétique.
- **La sérologie par la technique ELISA (EnzymeLinkedImmunoSorbentAssay) :**une microtitration est possible par capture des Ag viraux sur des plaques contenant des anticorps immobilisés sur elles et puis le traitement de la plaques par autres anticorps couplés à la phosphatase alcaline PAL permet de révéler et quantifier par réaction enzymatiques avec un chromogène (pNPP) dosable par méthode spectrale.
- **La quantification de la charge virale par l'ADN à l'aide de la PCR (Polymerase Chain Reaction) :**ou le matériel génétique viral contenue dans les sérums des patients est amplifié in vitro dans un thermocycleur à l'aide d'une polymérase durant plusieurs cycles composés de trois étapes de dénaturation, hybridationet élongation.

- **Le score METAVIR :**

C'est une méthode d'évaluation de stade de la maladie qui permet d'évaluer la gravité de l'atteinte du foie dans le cadre d'une hépatite chronique, il se base sur l'attribution de points pour deux critères de classement : l'activité et la fibrose.

- **A** : (activité) traduit l'activité histologique de l'hépatite.
- **F** : (fibrose) caractérise les lésions fibreuses existantes sur le foie.

L'activité histologique est l'ensemble des lésions cellulaires liées à la nécrose et l'inflammation qui traduit la rapidité d'évolution de la maladie tandis que la fibrose est un remaniement histologique cicatriciel induit par l'infection et qui est associé avec la perte d'élasticité du tissue hépatique.

Tableau N°1 : Le score Métavir

Activité (grade)	Fibrose (stade)
A0 : sans activité A1 : activité minime A2 : activité modérée A3 : activité sévère	F0 : sans fibrose F1 : fibrose portale sans septa F2 : fibrose portale et quelques septa F3 : fibrose septale sans cirrhose F4 : cirrhose

L'établissement de score METAVIR se fait à travers l'analyse histologique de tissu hépatique pour cela il faut faire une ponction de biopsie hépatique, la méthode de fibroscan représente aussi un moyen non invasif pour évaluer la fibrose.

- **La ponction de biopsie hépatique** : est nécessaire pour étudier le stade de la maladie en se basant sur l'observation anatomopathologique pour évaluer éventuellement l'activité necro inflammatoire et la fibrose. Le prélèvement de tissue se fait au niveau de l'hôpital soient par voie transpariétale ou transveineuse avec cette dernière la voie transjugulaire est la plus utilisée ; le fragment hépatique (dit aussi la carotte) doit être représentatif du foie et au moins de 1 cm de longueur avec 6 espaces portes. (Les recommandations de l'EASL indique que le fragment représentatif optimale doit être de 2.5 cm de longueur et comportant 10 espaces portes).

- **L'élastomètrie** ou le FibroScan est une alternative non invasive pour diagnostiquer et étudier la fibrose hépatique. Quelle que soit la technique utilisée (SWE, ARFI, SSI...) le principe de l'elastométerie est toujours le même et consiste à la mesure de la vitesse de déplacement d'une onde de cisaillement créée dans le parenchyme hépatique. La vitesse de déplacement de cette onde est proportionnelle à la dureté du parenchyme.

I-3) La Méthode :

L'étude est structurée sur un modèle hybride et composée de trois parties une première partie concernant l'étude de la population cible et une deuxième s'intéresse à la description de la pathologie, ces deux parties sont organisées en structure descriptive rétrospective, la troisième partie possède une structure analytique adapté sur le modèle des études cas témoins avec une modification dans les buts et les approches d'analyse avec ce qui convient le suivi thérapeutique pour l'évaluation biologique de la thérapie.

La collecte des données a été réalisée à travers un canevas (Annexe I)qui comporte des parties pour les données des patients et puis pour les circonstances de diagnostic de leur hépatites et les paramètres de suivi biologique et une dernière partie concernant les données sur le traitement.

Dans un premier temps l'étude commence par la description de la population d'étude pour cerner les caractéristiques essentielle de la population atteinte par des hépatites virales et puis nous passons vers l'étude descriptive des hépatites (la distribution des types des hépatites, leurs étiologies, les complications…).

Dans ces deux partie nous avons suivi les caractéristiques anthropométriques (âge, sexe …) et les distributions en fonction de plusieurs critères (type d'hépatite, comorbidité, complications, score Metavir…) en faisant comparaison aux donnée de la littérature scientifique à ce sujet.

Pour la réalisation de la partie analytique de l'étude, il a fallu établir des critères de sélection des patients (critères d'inclusion et d'exclusion) et ceci pour construire les groupes des cas et des témoins pour les l'évaluation la prise en charge thérapeutique pour l'hépatite B et puis pour l'hépatite C. Ces critères sont :

a- Critères d'inclusion :

Pour l'hépatite B :

- ✓ Avoir une Hépatite viral B.
- ✓ Etre hospitalisé ou ayant consulté pendant la période de l'étude.

- ✓ Le score METAVIR établi pour les gens traités.
- ✓ Avoir un profile sérologique complet.
- ✓ être traité pour le groupe traité et ne pas être traité pour le groupe témoin.

Pour l'hépatite C :

- ✓ Présence d'anticorps Anti-VHC.
- ✓ Etre hospitalisé ou ayant consulté pendant la période de l'étude.
- ✓ Avoir un profile sérologique complet.
- ✓ être traité pour le groupe traité et ne pas être traité pour le groupe témoin.

b- Critères d'exclusion pour les deux hépatites :

- ✓ Présence de NASH.
- ✓ Co-infection (HBV + HCV).
- ✓ Bilan incomplet.

La troisième partie de l'étude commence par étude des paramètres de suivi et leurs corrélations dans les groupes construits (les groupes témoins et les groupes traités).L'analyse utilisée pour le screening et le choix des paramètres de suivi utiles pour l'évaluation est de type analyse discriminante par la méthode d'ACP (analyse en composante principale) et les paramètres biologiques choisis après sont :

- Le taux des transaminases
- La charge virale (taux sériques de l'ADN viral)

Ensuite une comparaison de ces paramètres se fait entre le groupe traité par rapport au groupe des témoins pour chacun des deux types d'hépatite pour établir le bénéfice apporté par la prise en charge thérapeutique.

La statistique utilisée dans l'étude est de deux types : la statistique descriptive et la statistique de l'inférence alors en addition au calcul des moyennes, des pourcentages, des écarts types et des intervalles de confiance ; nous avons utilisé différents tests statistiques qui sont essentiellement :

- o Le test de Tucky pour la vérification des outliers
- o Le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov
- o Les tests de l'hypothèse nulle pour la comparaison des résultats:
  - o Le test de Student pour les échantillons de petite taille
  - o le test Z pour les échantillons de grande taille.

II) Etude descriptive de la population cible

II-1) La fréquence des cas atteints des hépatites virales dans le service :

Le pourcentage des cas qui sont atteints des hépatites virales représente (20,18%) avec $IC_{95\%}$ ± 2.5%par rapport port à 80 % des autres hépatopathies et ceci se comptabilise sur un totale de 976 cas des pathologies hépatiques.

	N° des hospitalisent	N° des hépatites	N° des cas sans hépatites
femme	505	60(11,88%)	445(88,12%)
Homme	471	137(29,09%)	334(70,91%)
totaux	976	197(20,18%)	779(79,82%)

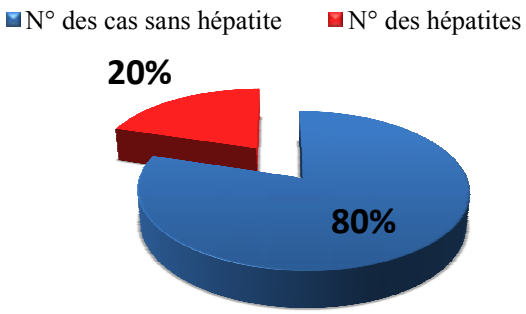


Figure 17: représentation des cas atteints l'Hépatite virale au service durant la période (01/01/2016 – 31/12/ 2017).

II- 2) La distribution de la population selon le type de l'hépatite virale :

Sur les 197 patients de notre série, nous avons trouvés 64.97% de cas atteints d'une hépatite viral B, 27.92% atteints d'une hépatite viral C, 3.55% atteints d'une hépatite A, et de même 3.55% atteints d'une hépatite viral mixte B et C. (figure 18)

La forte fréquence observée est celle des patients atteints d'hépatite virale B qui représentent la majorité des cas avec 64.97%, il est à noter que ces hépatites virales sont tous chroniques a l'exception des cas de l'hépatite A qui sont des hépatites aigues.

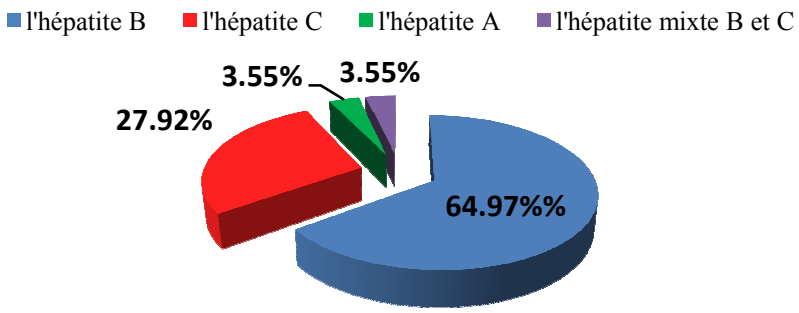


Figure 18 : Pourcentage des hépatites virales selon le type de l'hépatite.

II-3) La distribution des cas des hépatites selon les régions :

La wilaya d'Alger englobe la plupart des cas étudiés avec un pourcentage de 42.13% et prédominance de l'infection type B qui représente 56.63% des cas totaux d'Alger, il vient le secteur de l'est en deuxième rang avec 25% et puis le centre avec 23% et après le sud et l'ouest avec 7% et 3% respectivement toujours avec prédominance de VHB.

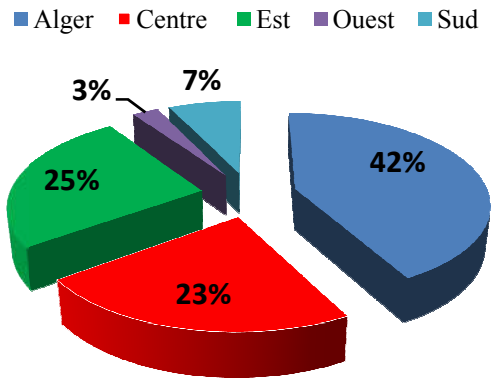
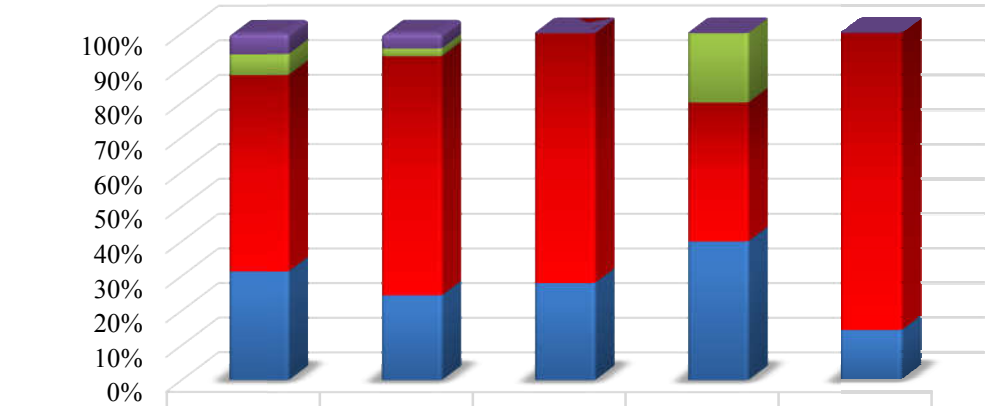


Figure 19: Distribution des cas en fonction des zones (Annexe II).



	ALGER	Centre	L'est	L'ouest	sud
HAV	6,02%	4,44%	0%	0%	0%
HBV+HCV	6,02%	2,22%	0%	20%	0%
HBV	56,63%	68,89%	72%	40%	85,71%
HCV	31,33%	24,44%	28%	40%	14,29%

Figure 20 : La distribution des types des hépatites selon les régions.

II- 4) La distribution des patients atteints des hépatites virales selon le sexe :

La distribution des cas confondus des hépatites montre une prédominance de sexe masculin avec 70% des cas versus 30% des cas de sexe féminin ce qui revient à un sexe ratio de 2.28.

En fonction des types des hépatites, il y a parmi les 128 patients atteints d'hépatite B :

- 33 cas de sexe féminin (25.78%)
- 95 cas de sexe masculin (74.22%).

Parmi les 55 patients atteints d'hépatite C, il existe :

- 23 cas de sexe féminin (41.82%)
- 32 cas de sexe masculin (58.18%).

Les pourcentages des hommes et des femmes atteints apparaissent proches ou équitables pour l'hépatite C et A, par contre les hommes sont les plus touchés par l'hépatite B. Pour les hépatites mixtes les cas retrouvés dans cette cohorte sont tous des hommes.

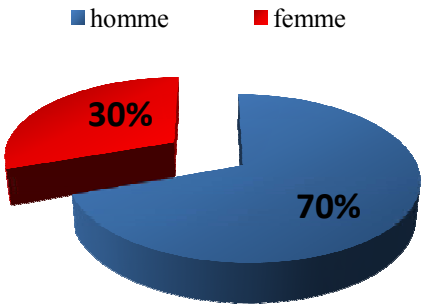


Figure 21: Représentation en secteurs des cas confondus des hépatites en fonction du sexe.

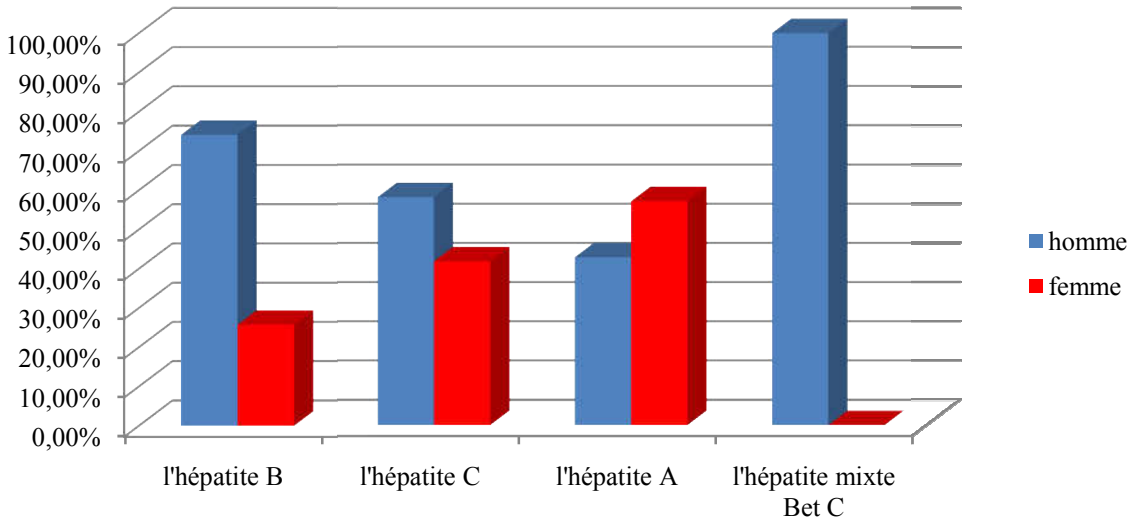


Figure 22 : Répartition globale des hépatites en fonction du sexe et de type de l'hépatite.

II-5) Répartition des patients atteints des Hépatites virales selon les comorbidités rapportées :

II-5-a) Répartition des cas des Hépatites virales B et C tous confondus selon les comorbidités rapportées :

La comorbidité la plus rapportée est celle de diabète (18,78%), suivi par l'hypertension artérielle (16,75%) et l'insuffisance rénale (6,60%), les cas sans comorbidité rapportée représentent la majorité (67,51%).

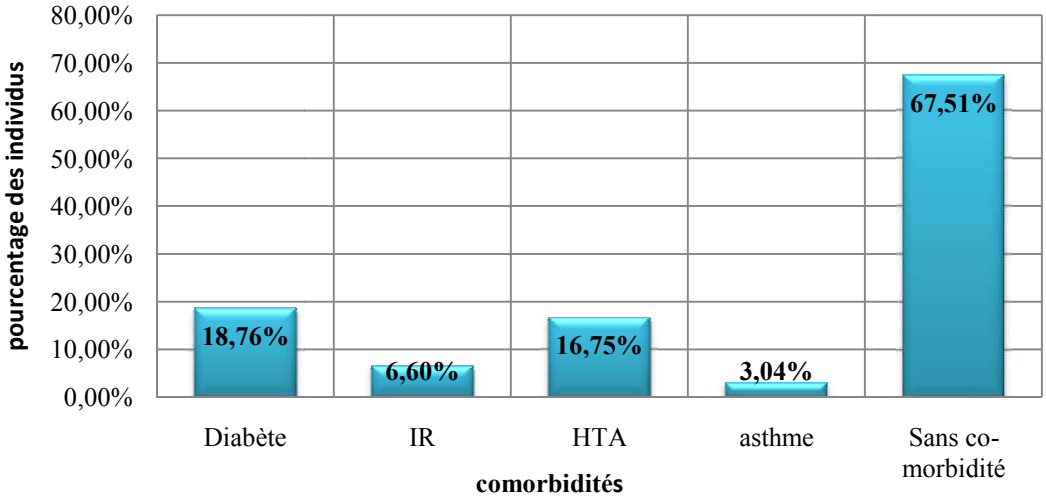


Figure 23: Répartition des cas des hépatites confondues (B et C) en fonction des Comorbidités rapportées (IR : insuffisance rénale, HTA : hypertension artérielle)

II-5-b) Répartition les cas des hépatites virales selon les comorbidités rapportés pour les hépatites B :

La comorbidité la plus rapportée est celle de diabète (10,16%), suivi par l'hypertension artérielle (14,06%) et l'insuffisance rénale (0,02%), les cas sans comorbidité rapportée représentent la majorité (78,13%).

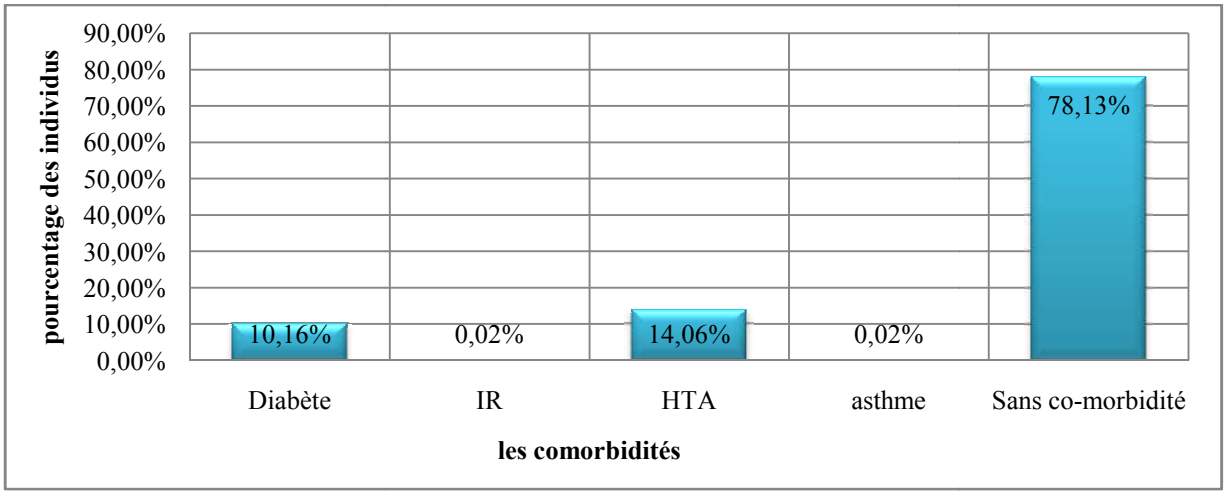


Figure 24 : Répartition des patients atteints VHB selon la co-morbidité.

II-5-c) Répartition les cas des hépatites virales selon les comorbidités rapportés pour les hépatites C :

La comorbidité la plus rapportée est celle de diabète (40%), suivi par l'hypertension artérielle (27,27) et l'insuffisance rénale (16,36%), les cas sans comorbidité rapportée représentent (38,18%).

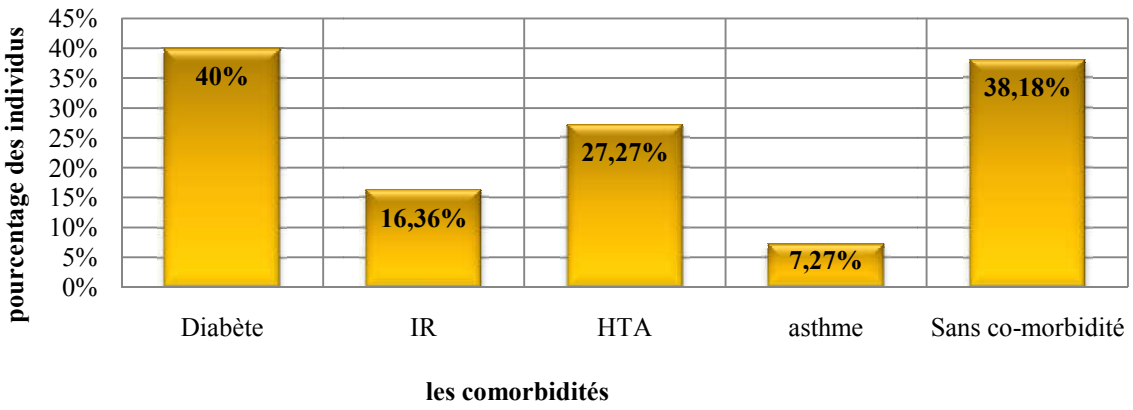


Figure 25 : Répartition des patients atteints VCH selon les comorbidités.

I) Etude descriptive des Hépatites (A, B et C) :

III-1) Hépatite Virale A :

-Nombre de cas étudié : 7

III-1-1) Répartition selon l'âge et le sexe :

Au totale des cas, l'étendu de l'âge est entre 19-33 ans avec une moyenne d'âge de 25,43 ans. (Écart type 3,95 années). Le sexe ratio est de 0,75.

La tranche d'âge touchée est les jeunes adultes dans les deux sexes avec une fréquence élevée chez les hommes entre (18-26ans) et chez les femmes entre (26-34ans).

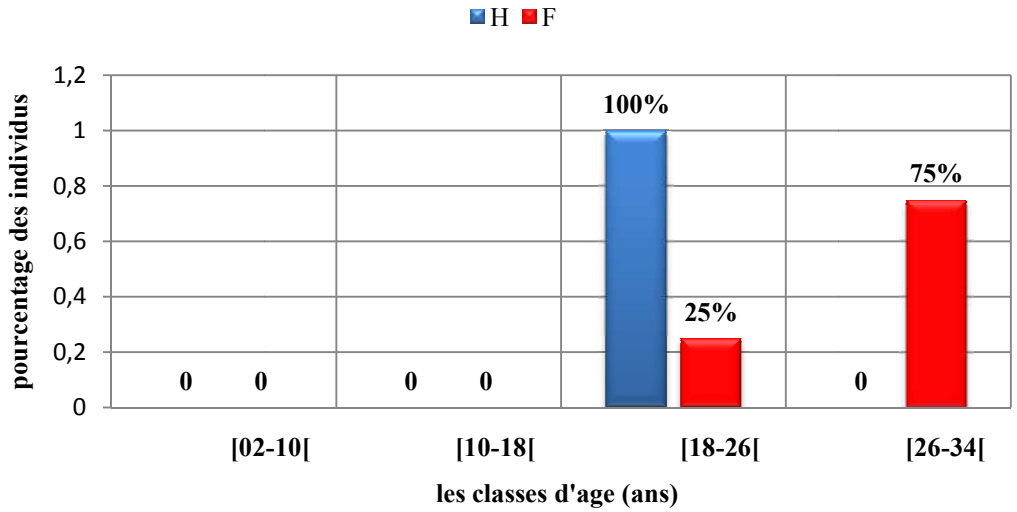


Figure 26 : Répartition selon les tranches d'âge dans les deux sexes VHA.

III-2) Hépatite Virale B chronique

-Nombre de cas des hépatites B étudié est : 128 cas.

III- 2-1) La distribution des cas des Hépatites B et C en fonction de modes de transmission virale rapportés:

Les principaux modes de transmission des hépatites B et C rapportés chez les malades, par ordre de fréquence sont: les soins dentaire (42,63%), le portage familial (24,20%), puis la chirurgie (18,42%), et la transfusion sanguine (5.8%) et les rapports sexuels non protégés (2.63%), tandis que (33,68%) sont des cas d'étiologie indéterminée.

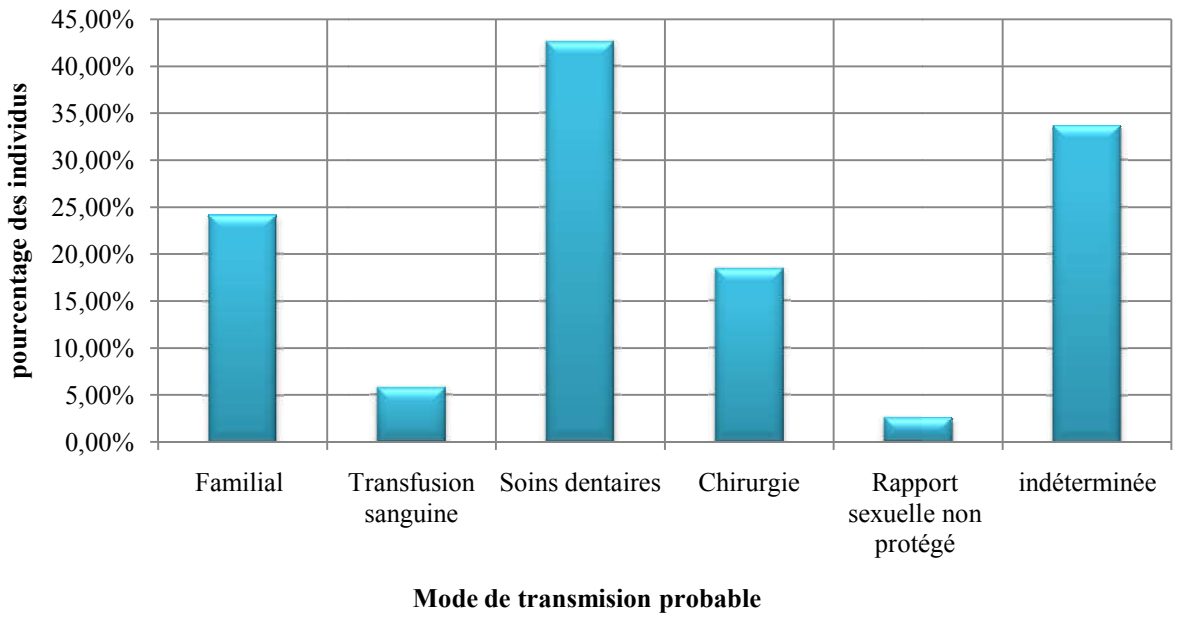


Figure 27: La distribution selon le mode de transmission rapporté.

III-2-2) Etude des cas des hépatites B en fonction de l'âge :

III-2-2.a) Répartition selon l'âge actuel (hommes + femmes) :

La distribution montre une faible asymétrie vers la droite avec l'étendu de l'âge de 20 à 88ans et une classe modale de [44-56[ans, le calcul de moyenne nous rapporte la valeur 47,37ans et $IC_{95\%} \pm 2.15$ ans, avec un Écart type de 12,42 année.

L'application de test de Tucky montre que les bornes de valeurs de l'âge considérées normales incluent toutes les classes des patients.

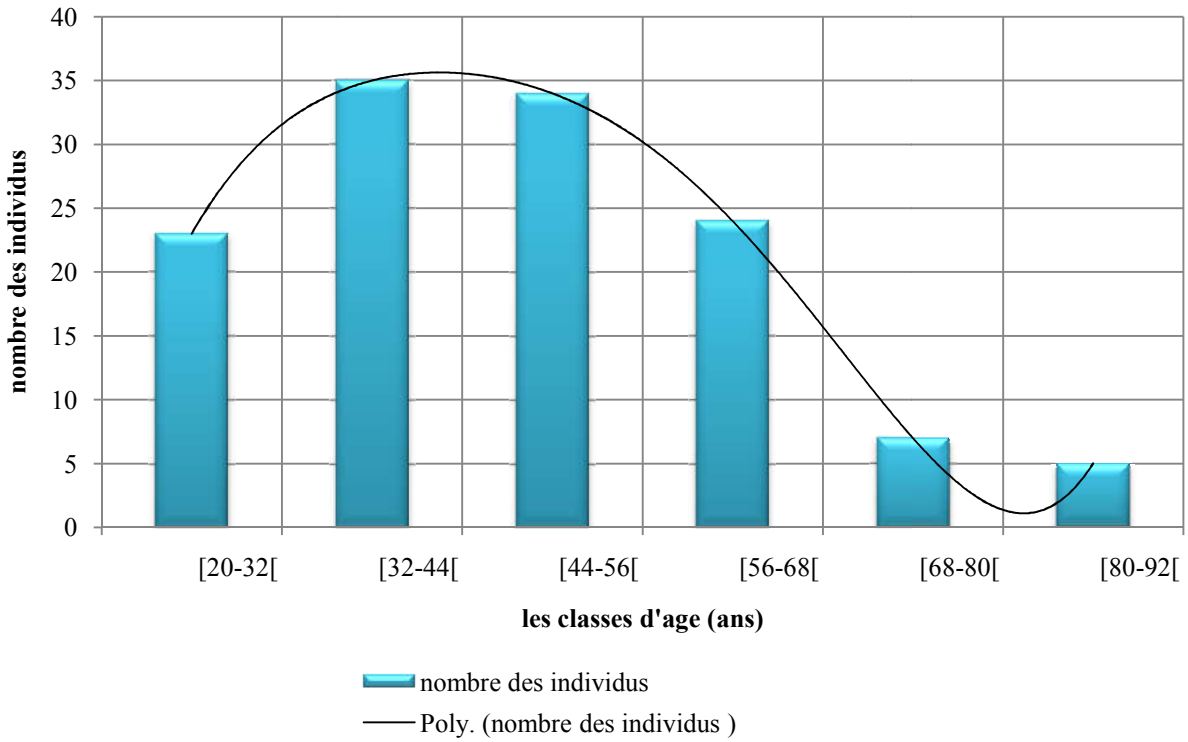


Figure 28:Répartition des patients VHB selon l'âge actuel avec modélisation polynomiale.

Tableau N°2 : Le test Tucky pour l'âge actuel des patients atteints de VHB.

	Q25	Q75	IQR	Q25-(1,5×IQR)	Q75+ (1,5×IQR)
H	36	58	22	3	91
F	29	57	28	-13	99
H+F	34	58	24	-2	94

III-2-2-b) Répartition des patients selon l'âge de découverte (hommes +femmes) :

La distribution montre une faible asymétrie vers la droite, l'étendu de l'âge est de 2 à 86 ans avec comme classe modale la classe [34-42[. le calcul de moyenne nous rapporte 41,06 ans avec $IC_{95\%} \pm 2.81$ ans et un Écart type de 16,25 ans, l'application de test de Tucky montre que toutes les classes d'âge pour le totale des individus sont tous normaux.

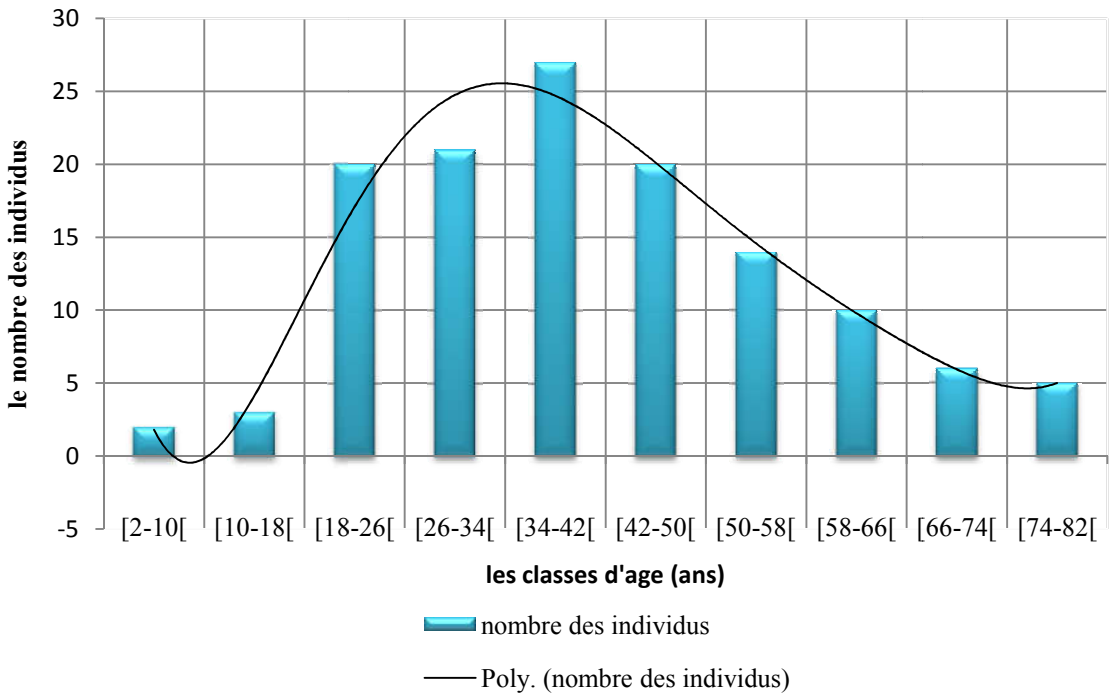


Figure 29: Répartition des patients VHB selon l'âge de découverte avec modélisation polynomiale.

Tableau N°3 : Le test de Tucky pour l'âge de découvertes pour les deux sexes VHB.

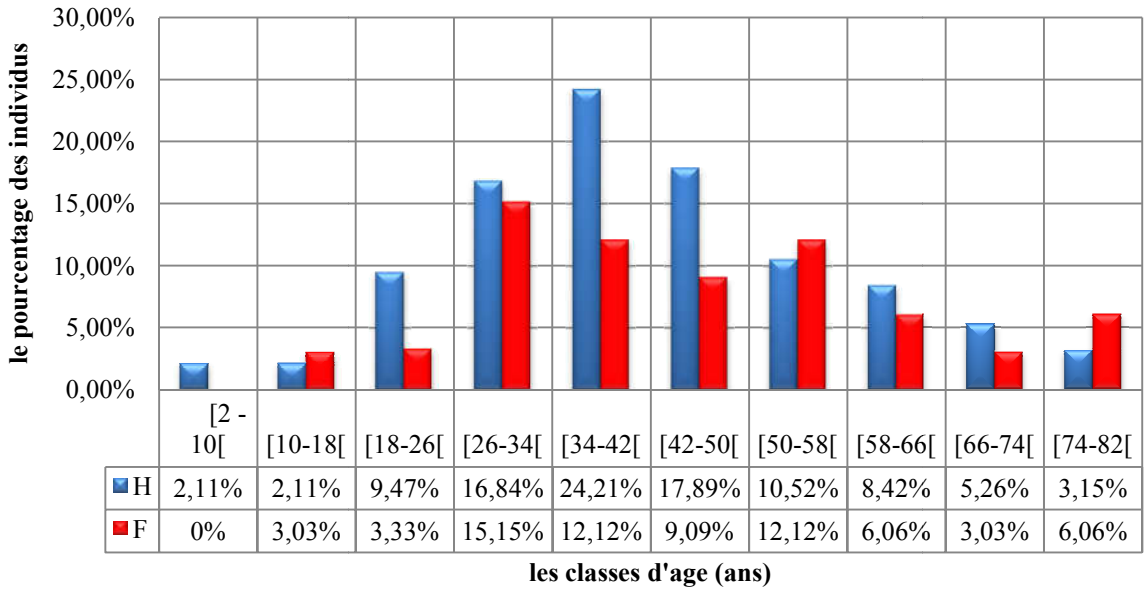
	Q25	Q75	IQR	Q25-(1,5×IQR)	Q75+(1,5×IQR)
H	32	51	19	3,5	79,5
F	24	51	27	-16,5	91,5
H+F	28	49	21	-3,5	71,5

III-2-3) Distribution bi factorielle des cas des hépatites B selon l'âge de découverte et le sexe :

L'étendu de l'âge pour les hommes est de 2 à 86 ans, et pour les femmes est de 12 à 83 ans.
La distribution chez les hommes est symétrique et comporte une seule classe aberrante (classe] 2- 8] ans) qui existe en dehors des bornes déterminés par le test de Tucky.
La distribution chez les femmes apparait bimodale et asymétrique vers la droite ce qui nous a mené à faire des tests de normalité (test de Kolmogorov Smirnov et test de Shapiro Wilk) qui ont confirmé une normalité de distribution.
La distribution bifactorielle (en fonction de l'âge de découverte et le sexe) révèle que le pic d'atteinte virale chez les hommes existe dans la classe] 34 -42] avec un pourcentage de

24,21% calculé sur l'ensemble des hommes et chez les femmes, le pic est dans la classe] 18-26] ans avec un pourcentage calculé sur l'ensemble des femmes qui est de 33,33%.

La moyenne d'âge est de 42 ans chez les hommes et de 38 ans chez les femmes.



	[2 - 10[	[10-18[	[18-26[	[26-34[	[34-42[	[42-50[	[50-58[	[58-66[	[66-74[	[74-82[
H	2,11%	2,11%	9,47%	16,84%	24,21%	17,89%	10,52%	8,42%	5,26%	3,15%
F	0%	3,03%	3,33%	15,15%	12,12%	9,09%	12,12%	6,06%	3,03%	6,06%

Figure 30:Répartition des cas selon les tranches d'âge VHB.

Tableau N°4 : Le test de normalité pour la population des femmes VHB.

Tests de normalité

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
F	,175	10	,200*	,939	10	,540

*. Il s'agit d'une borne inférieure de la signification réelle.

a. Correction de signification de Lilliefors

Tableau N° 5 : Représente les paramètres statistiques la série VHB.

Les paramètres	La moyenne	Le mode	La médiane	Variance	L'écarte type
Homme	42	38,31	40	243,70	15,61
Femme	38	35,6	34	312,24	17,67

III-2-4) La distribution des patients atteints de VHB selon le score Métavir :

L'évaluation de score Métavir a été réalisé chez 93 patients ce qui représente un pourcentage de couverture de 72,66% de l'ensemble des cas des hépatites B.

En générale, la majorité des patients présentent une activité de score A1 avec 57,4% des cas pris a part de la fibrose et la majorité des cas de fibroses pris a part de l'activité sont de score F1 avec un pourcentage de 53,76%.

Il y a 36 patients (38,71%) possédant un score deA1 F1 (activité minime avec une fibrose portale).

Tableau N°06 : de distribution des cas des hépatites B en fonction de l'activité histologique (A) et la fibrose (F)

	A0	A1	A2	A3	totaux
F0	4	4	0	0	8(8,98%)
F1	8	36	6	0	50(56,17%)
F2	1	9	6	1	17(19,10%)
F3	3	2	5	1	11(12,35%)
F4	1	0	2	0	3(3,37%)
totaux	17(19,10%)	51(57,30%)	19(21,34%)	2(2,24%)	89

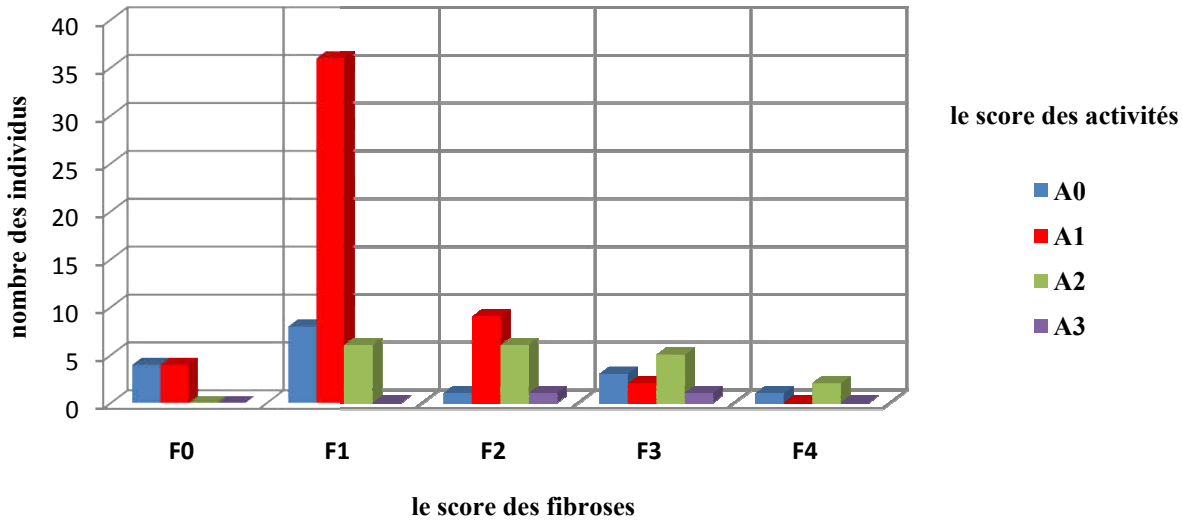


Figure 31 : La distribution des cas des hépatites B selon le score Métavir.

III-3) Hépatite Virale C chronique :

-Nombre de cas des hépatites C étudié est : 55 cas

III-3-1) Etude des cas des hépatites C en fonction de l'âge :

III-3-1-a) Répartition selon l'âge actuel :

La distribution est faiblement asymétrique vers la gauche. L'étendu de l'âge est de 31 à 84 ans avec une classe modale de [55-63[. La moyenne calculée est de 60 ans avec$IC_{95\%}$ ± 3.23 ans et un Écart type de 12,24 années.

L'application de test de Tucky confirme l'inclusion de toutes les classes entre les bornes de valeurs considérée normales.

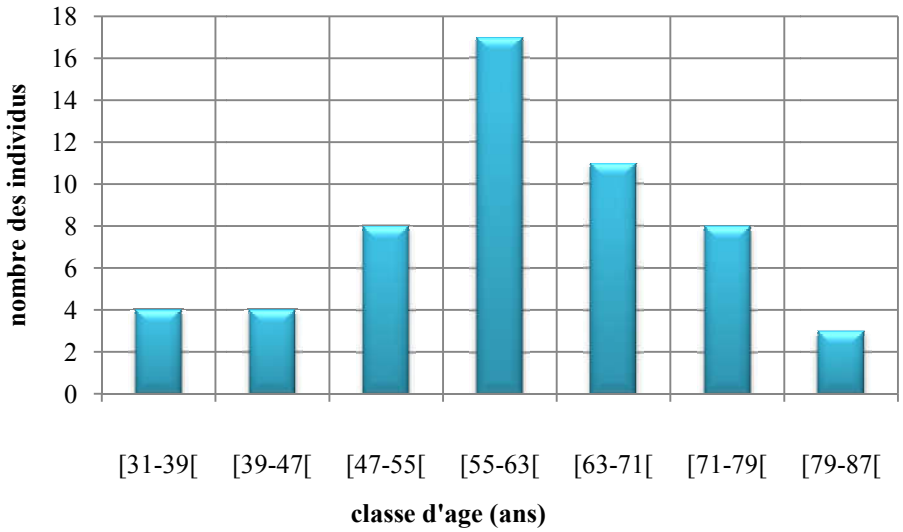


Figure 32 : Répartition des patients selon l'âge actuel.

Tableau N°7 : Le test Tucky pour l'âge actuel VHC

	Q25	Q75	IQR	Q25-(1,5×IQR)	Q75+ (1,5×IQR)
H	53	71	18	26	98
F	52	63	11	35,5	79,5
H+F	53	69	16	29	93

III-3-1-b) Répartition des patients selon l'âge de découverte :

La distribution est faiblement asymétrique vers la droite, l'étendu de l'âge est entre 22 à 82 ans avec une classe modale de [50-58[, une moyenne d'âge de 54,29 ans et$IC_{95\%}$ ± 3.39 ans et un Écart type de 12,85années.

Le test de Tucky confirme l'inclusion de toutes les classes entre les bornes des valeurs normales.

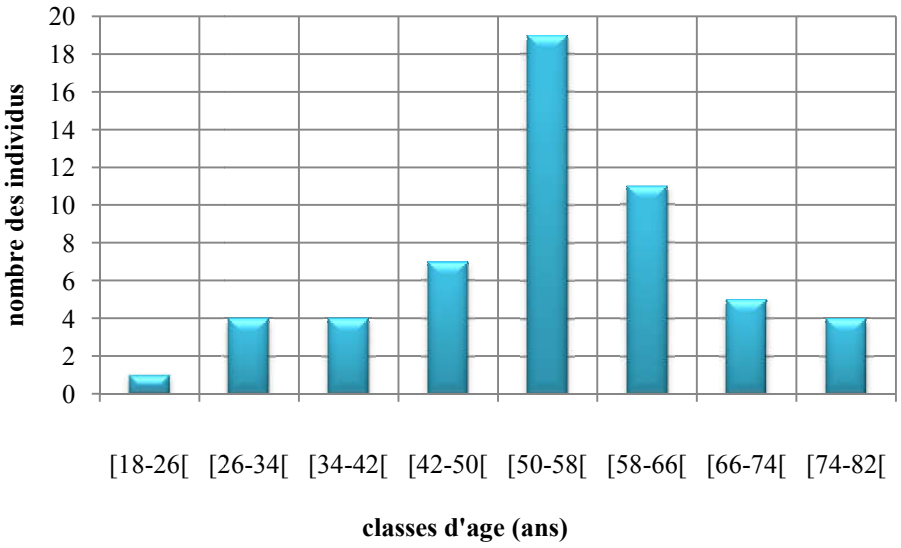


Figure 33 : Répartition des patients VHC selon l'âge de découverte.

Tableau N°8 : Le test de Tucky pour l'âge de découverte

	Q25	Q75	IQR	Q25-(1,5×IQR)	Q75+ (1,5×IQR)
H	46	65	19	17,5	93,5
F	47	58	11	30,5	74,5
H+F	47	63	16	23	87

III-3-2) Distribution bi factorielle cas des hépatites C selon l'âge de découverte et le sexe :

La distribution des hommes est asymétrique vers la droite avec un étendu de l'âge chez les hommes entre 22-82 ans et une moyenne d'âge de 55 ans

La distribution chez femmes présente un profil semblable à celui des hommes mais moins étendu (27-67ans)avec comme moyenne 53 ans. Le pic chez les femmes et les hommes se trouve pour les deux sexes dans la classe [50-58 [ans.

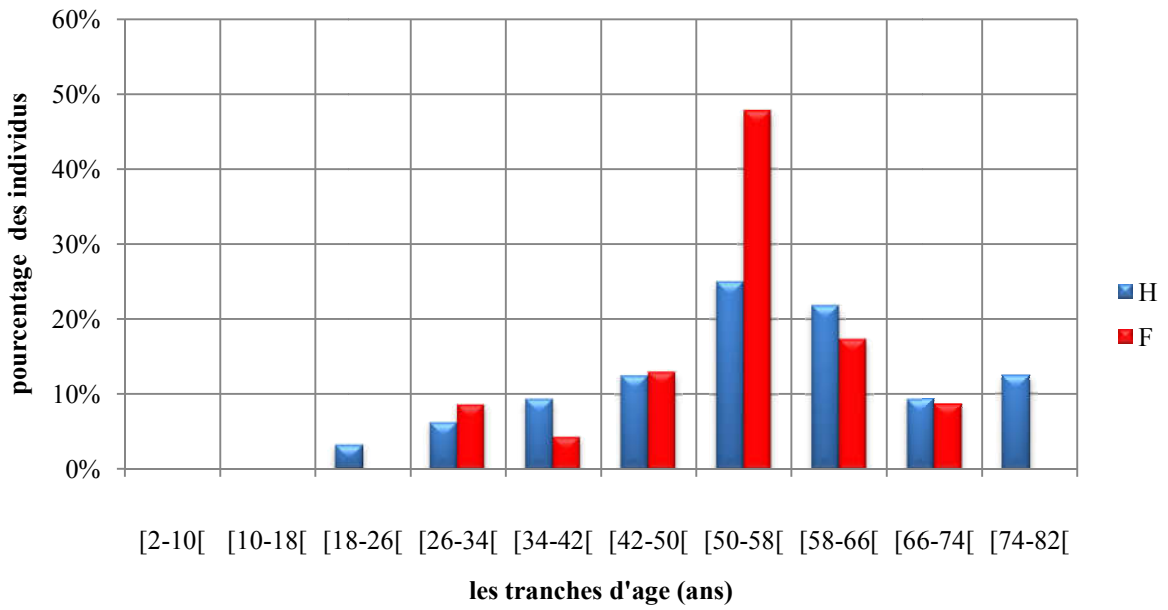


Figure 34:Répartition des cas selon les tranches d'âge VHC.

Tableau N° 9 : représente les paramètres statistiques la série VHC.

Les paramètres	La moyenne	Le mode	La médiane	Variance	L'écarte type
Homme	55,25	56,4	56	208,5	14,44
Femme	52.95	56,4	56	101,87	10,09

III-3-3) La distribution des patients atteints de VHC Selon le score Métavir :

L'évaluation complète de score Métavir est rapportée chez un faible pourcentage de patient 9,09% (5 cas seulement sur 55 cas atteints d'hépatite C), parmi eux 3 patients présentent une activité A2 pris a part de la fibrose (tableau 10).

Tableau N° 10 : de distribution des cas des hépatites B en fonction de l'activité histologique (A) et la fibrose (F)

	A0	A1	A2	A3	totaux
F1	1	1	0	0	2
F2	0	0	1	0	1
F3	0	0	1	0	1
F4	0	0	1	0	1
totaux	1	1	3	0	5

III- 3-4) La répartition des cas selon les complications liées à l'évolution de la maladie :

L'évolution vers la fibrose est la plus retrouvée avec l'hépatite B (97,89% de B versus 16,36% de C). La cirrhose est plus fréquente avec l'hépatite C (67,27%), aussi le cancer hépatocellulaire est légèrement plus fréquent chez les patients de type C. L'hépatite fulminante reste un événement rare et occasionnel (1%).

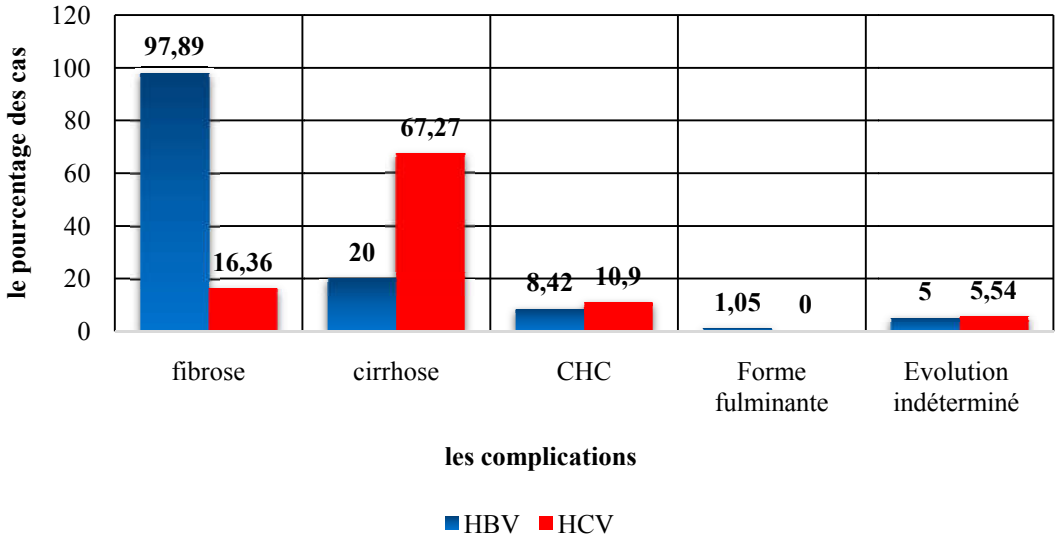


Figure 35 : La distribution des cas (183) selon les complications VBH et VCH.

III-4) Hépatite Virale mixte B et C chronique :

-Nombre de cas étudié : 7 cas

III-4-1) Répartition selon le Sexe :

100% des cas qui ont une hépatite mixte sont des hommes.

Tableau N°11 : Répartition des patients atteints l'hépatite mixte B et C selon le Sexe.

sexe	**nombre**
homme	7(100%)
femme	0

III-4-2) Répartition selon l'âge :

La répartition selon l'âge des 7 patients montre que l'étendu de l'âge des patients est compris entre 09 à 69 ans avec une moyenne d'âge 38ans et $IC_{95\%}$ ± 16.77 ans.

Tableau N°12 : Représente les paramètres statistiques la série de l'hépatite mixte VHB et VHC.

Les paramètres	La moyenne	Le mode	La médiane	Variance	L'écarte type
Les valeurs	38	47,33	44	329,14	18,14

IV) L'évaluation de la thérapie :

IV-1)-la prise en charge thérapeutique de l'hépatite chronique B :

IV-1-1) La couverture thérapeutique par les antiviraux des hépatites B

La couverture thérapeutique représente 16% (21cas traités) tandis que la majorité n'est pas traitée (84%correspondant à 107 cas).

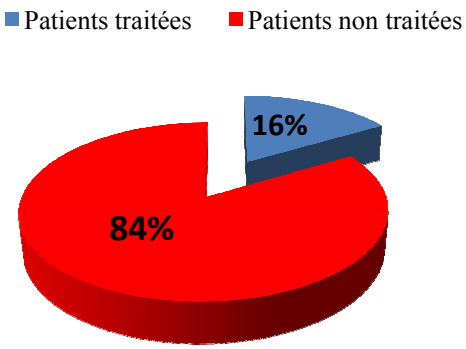


Figure 36 : Les patients qui sont traitées et non traitées VHB.

IV-1-2) La distribution des cas en fonction des protocoles thérapeutiques :

La plus part des patients ont suivi une monothérapie anti VHB (90%). Le protocole le plus utilisé est celui de l'Entécavir 36% suivi par le Tenofovir 32% et puis l'Interféron 18% et en dernier les protocoles de Lamivudine seule ou associé à l'Adéfovir avec 7% chacun.

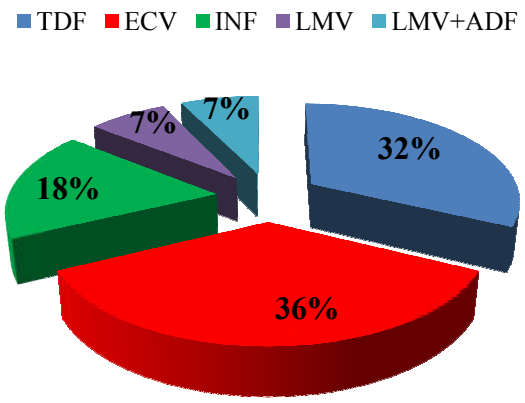


Figure 37: Répartition des patients selon le protocole de traitement VHB.

TDF : ténofovir , ECV :entécavir ,INF :interféron, LMV :lamivudine ,ADF : adéfovir

Tableau N°13 : La distribution des cas en fonction de type des protocoles thérapeutiques VHB.

Type de protocole	Pourcentage
Monothérapie	19 cas (90,48%)
Bithérapie	2 cas (9,52%)

IV-1-3) Analyse discriminante des groupes d'étude des patients atteints d'hépatite B :

IV-1-3-1) Groupe témoin

IV-1-3-1-1) La répartition des cas témoins selon le stade de la maladie :

La phase de l'hépatite chronique est la plus représentée dans le groupe avec 11 cas ce qui revient à 44% suivi par la phase d'immunotolérance avec 7cas (28%).

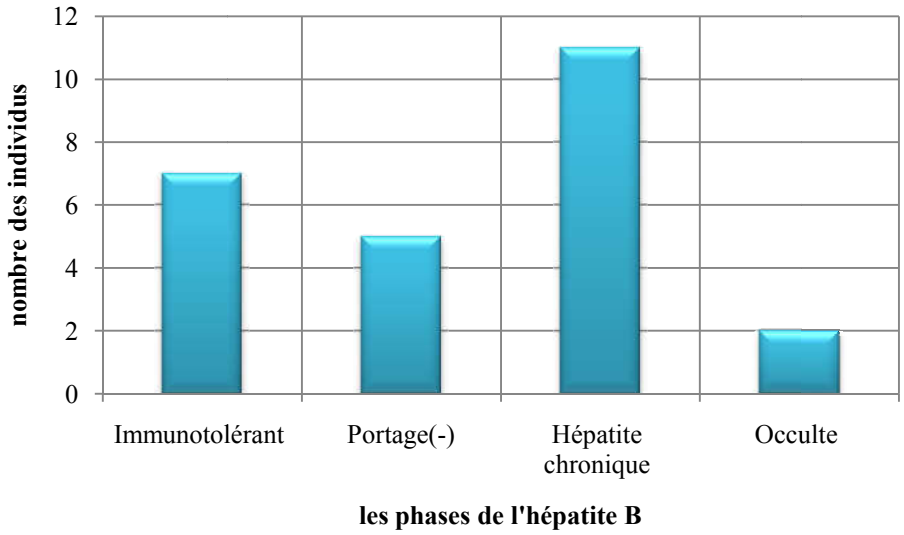


Figure 38 : La répartition des cas témoins selon les phases de l'hépatite.

IV-1-3-1-2) Analyse descriptive des paramètres de suivi :

Les paramètres de suivi choisis sont : ASAT, ALAT, CV, PAL, BT et le TP, en fonction de dernier suivi des patients de groupe témoin les moyennes retrouvées pour ces paramètres se présentent dans le tableau précédent avec un rapport sur les valeurs manquantes .A travers les écarts-types les données apparaissent moins dispersées pour le TP et la PAL, la dispersion est maximale pour la bilirubine à cause de présence d'une valeur aberrante.

Statistiques descriptives

	Moyenne	Ecart-type[a]	n analyse[a]	N manquantes
ASAT	48,3861	36,98769	25	2
ALAT	55,8670	48,42670	25	2
Charge virale	5,312520	2,3898486	25	0
PAL	75,0000	11,44188	25	19
Bilirubine totale	40,8311	50,92814	25	16
TP	83,3143	15,17924	25	4

IV-1-3-1-2) Etude de corrélation entre les paramètres de suivi biologique :

L'étude de corrélation montre l'absence de corrélation entre ces paramètres de suivi sauf entre le test des ASAT et celui de la bilirubine totale avec une corrélation positive faible de 0.671

Matrice de corrélation

		ASAT	ALAT.	Charge virale	PAL	Bilirubine totale.	TP
Corrélation	ASAT	1,000	,359	-,089	,204	,671	-,022
	ALAT	,359	1,000	,226	,151	-,295	-,156
	Charge virale.	-,089	,226	1,000	-,177	-,129	,289
	PAL.	,204	,151	-,177	1,000	-,096	-,070
	Bilirubine totale	,671	-,295	-,129	-,096	1,000	,158
	TP	-,022	-,156	,289	-,070	,158	1,000

IV-1-3-1-3) Représentation des variables de suivi biologique en fonction des composantes principales :

Les composantes principales sont construites par statistique de corrélation après extraction nous obtenons trois composantes d'interprétation significative ce qui permet de représenter les corrélations entre ces paramètres en fonction de ces composantes à noter que la première composante explique 28,74 % de la variance, la deuxième 24,49% et la troisième 23,08% ce qui revient à un cumule de 75,32%.

Le regroupement des paramètres par groupe corrélé est montré impossible dans notre échantillon à travers la représentation graphique et la matrice des coordonnées.

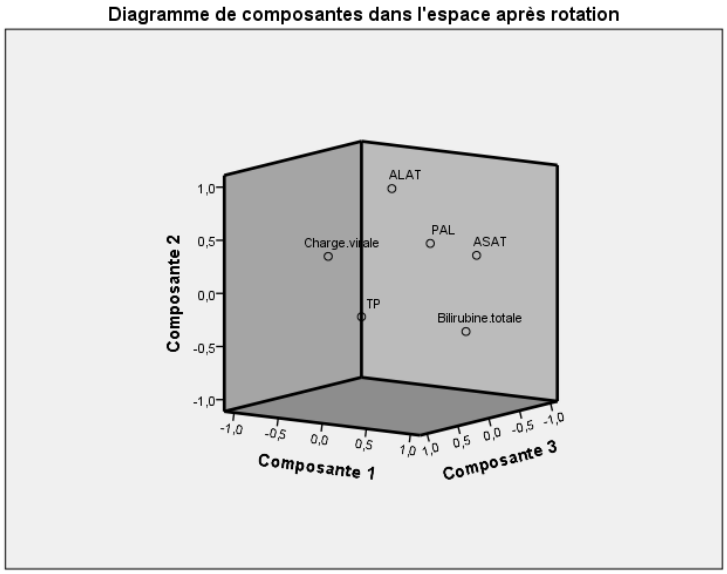


Figure 39 : Représentation en diagramme d'un analyse en composantes principales pour les paramètres de suivi de groupe témoin de VHB.

Matrice des coefficients des coordonnées des composantes

	Composante		
	1	2	3
ASAT	,521	,266	-,040
ALAT	-,007	,658	,013
Charge. virale	-,075	,309	,572
PAL	,047	,238	-,337
Bilirubine. totale	,541	-,210	,082
TP	,123	-,077	,522

Méthode d'extraction : Analyse en composantes principales.

Méthode de rotation : Varimax avec normalisation de Kaiser.

IV-1-3-1-4) Représentation des cas témoins en fonction de score de participation dans les composantes principales :

Il y a 25 patients dans le groupe témoin qui sont représentés dans le schéma en fonction de score de participation dans l'analyse en composante principale (REGR factor score 1 et 2)

On note une agglomération homogène de la plupart des patients avec présence de deux cas très distincts représentés par deux points hors du regroupement.

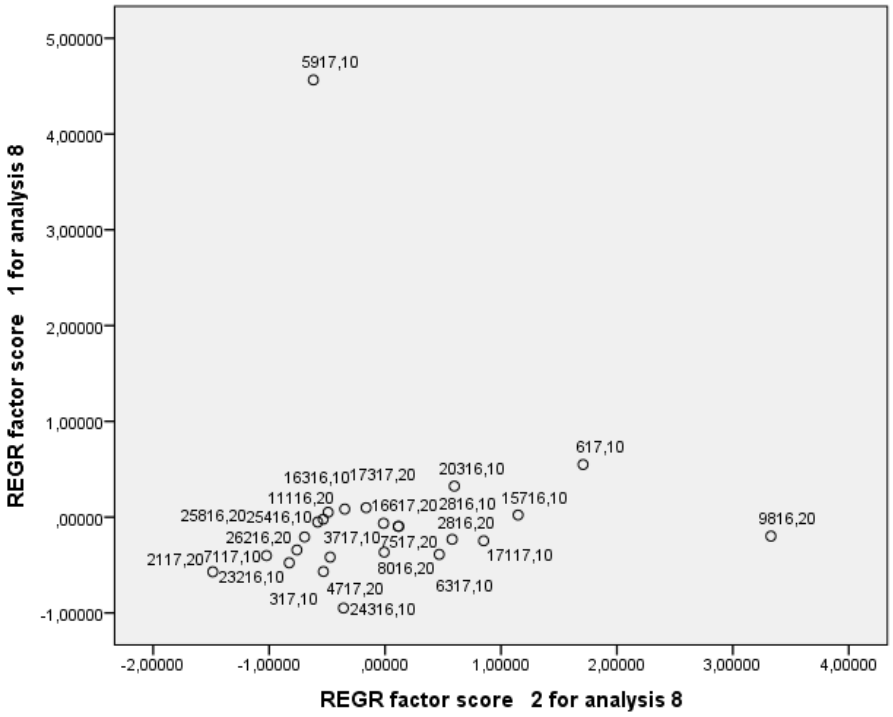


Figure 40: Représentation en nuage de groupe témoin VHB en fonction de score REGR.

IV-1-3-2) Groupe traitée :

IV-1-3-2-1) Analyse descriptive des paramètres de suivi :

Les moyennes des paramètres ASAT, ALAT et CV avant le traitement sont respectivement 96,2UI/ml/100,91UI/ml et 5,50log, tandis que après le traitement sont respectivement 48,28UI/ml, 66,54UI/ml et 2,47log.

Il y a une réduction dans les paramètres ASAT/ALAT/CV après le traitement tandis que l'évaluation de PAL, TP et BT avant le traitement est impossible à cause de manque de données.

Statistiques descriptives

	Moyenne	Ecart-type[a]	n analyse[a]	N manquantes
ASAT av	96,2000	29,23786	24	14
ALAT av	100,9100	39,22373	24	14
CV av	5,495954	1,6035146	24	11
ASAT ap	48,2813	50,07646	24	8
ALAT ap	66,5463	65,40811	24	8
CV ap	2,465294	1,9992501	24	7
PAL ap	94,0000	21,81144	24	14
BT ap	102,8583	171,02713	24	12
TP ap	61,1615	17,78088	24	11

IV-1-3-2-2) Etude de corrélation entre les paramètres de suivi biologique :

Les corrélations les plus importantes sont entre les transaminases avant et après traitement avec comme coefficient 0,87 et 0,78 respectivement et la BT après traitement avec les transaminases (ASAT et ALAT) est corrélé avec des coefficients respectivement de 0, 93, 0,76 et aussi pour la BD et BI après le traitement avec 0,98.

Matrice de corrélation

		ASAT av	ALAT av	CV av	PAL av	BT av	TP av	ASAT ap	ALAT ap	CV ap	PAL ap	BD ap	BI ap	BT ap	TP ap
Corrélation	ASATav	1,000	,873	,137	,197	,197	,070	,019	,037	,179	-,097	,080	,108	,015	-,128
	ALATav	,873	1,000	,177	,048	,048	,110	,007	,150	,427	-,106	,064	,086	,010	-,030
	CVav	,137	,177	1,000	,156	,156	,064	,078	,243	,387	,113	-,035	-,041	-,051	-,224
	PALav	,197	,048	,156	1,000	1,000	-,453	,121	,036	-,216	,108	,031	,092	,038	-,207
	BTav	,197	,048	,156	1,000	1,000	-,453	,121	,036	-,216	,108	,031	,092	,038	-,207
	TPav	,070	,110	,064	-,453	-,453	1,000	-,094	-,139	,298	-,083	-,028	-,084	-,064	-,136
	ASATap	,019	,007	,078	,121	,121	-,094	1,000	,780	-,147	,076	,019	,046	,933	-,454
	ALATap	,037	,150	,243	,036	,036	-,139	,780	1,000	,087	-,041	,459	,494	,763	-,336
	CVap	,179	,427	,387	-,216	-,216	,298	-,147	,087	1,000	-,082	-,004	-,040	-,164	-,185
	PALap	-,097	-,106	,113	,108	,108	-,083	,076	-,041	-,082	1,000	,111	,092	-,053	-,291
	BDap	,080	,064	-,035	,031	,031	-,028	,019	,459	-,004	,111	1,000	,988	,170	-,192
	BIap	,108	,086	-,041	,092	,092	-,084	,046	,494	-,040	,092	,988	1,000	,169	-,164
	BTap	,015	,010	-,051	,038	,038	-,064	,933	,763	-,164	-,053	,170	,169	1,000	-,392
	TPap	-,128	-,030	-,224	-,207	-,207	-,136	-,454	-,336	-,185	-,291	-,192	-,164	-,392	1,000

IV-1-3-2-3) Représentation des paramètres biologiques en fonction des composantes principales :

Les paramètres des transaminases (ALAT et ASAT) avant le traitement se rapprochent entre eux alors qu'après traitement ces paramètres et la bilirubine totale représentent un groupe corrélé entre eux.

Les composantes principales sont construites par la même méthode expliquée auparavant, la première composante participe par 22,8% de la variance, la deuxième composante par 24,43% et la troisième par 15,14%.(Voir l'annexe variance expliquée)

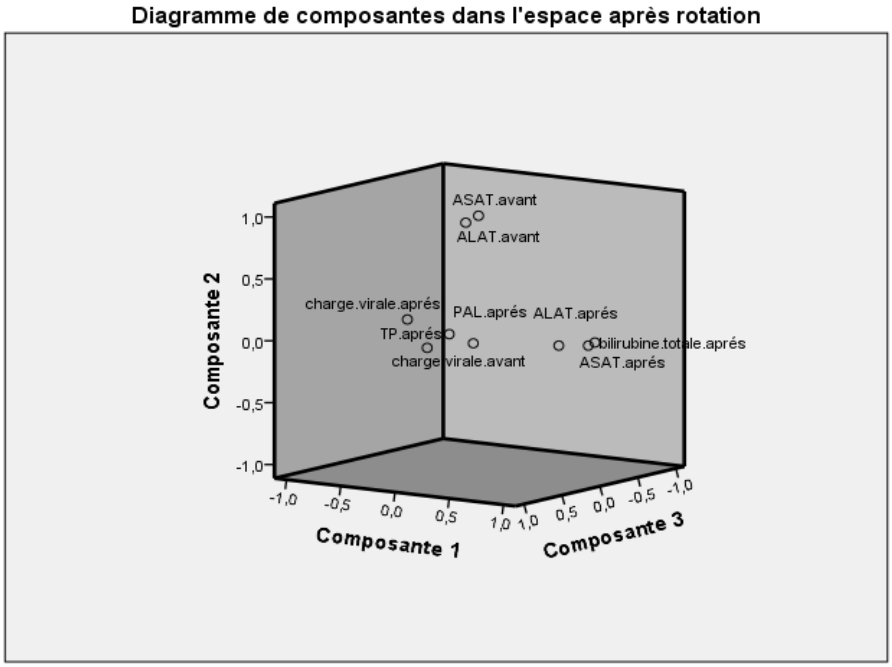


Figure 41 : Représentation en diagramme d'un analyse de compensant principale pour le groupe traitée de VHB.

IV-1-3-2-4) Représentation des cas traités en fonction des scores de participation dans les composantes principales :

La majorité des patients sont proches par leurs scores de participation en première composante et en deuxième composante principales sauf deux patients qui apparaissent hors de l'agglomération.

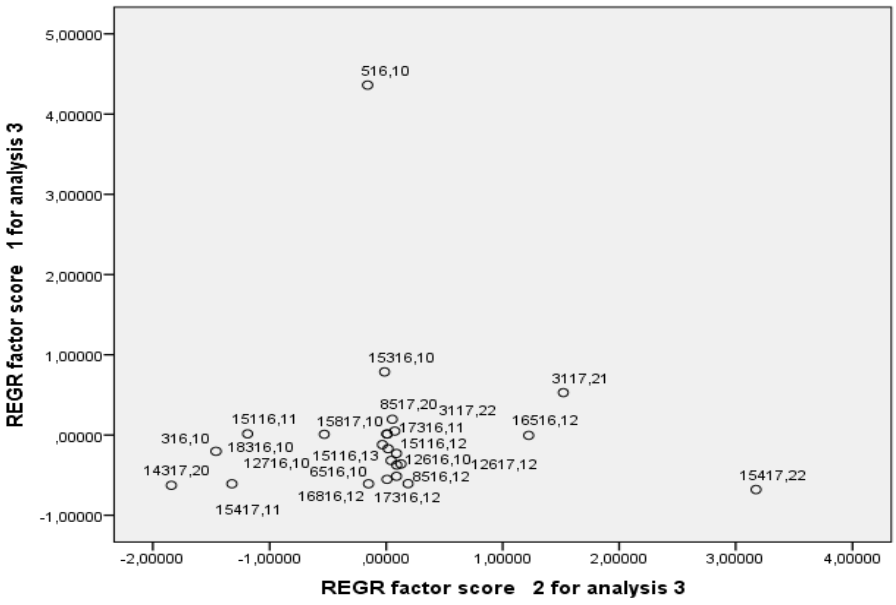


Figure 42 : Représentation en nuage de groupe traitée VHB par leur numéros indicatifs.

IV-1-3-3) L'évaluations de la réponse pour le groupe traités de VHB :

IV-1-3-3-1) Étude de la réponse au traitement pour l'hépatite B :

11 cas ont montré une réponse virologique totale, avec 7 cas de réponse partielle et 4 échecs thérapeutiques et 7 rechutes par réactivation virale ; 6 cas dont la réponse n'a pas été évalués dans les dossiers.

L'étude de chaque protocole montre que l'entécavir et le tenofovir présentent la plupart des réponses totales tandis que le plus grand nombre de rechutes a été rapporté avec l'interféron.

a. La réponse virologique :

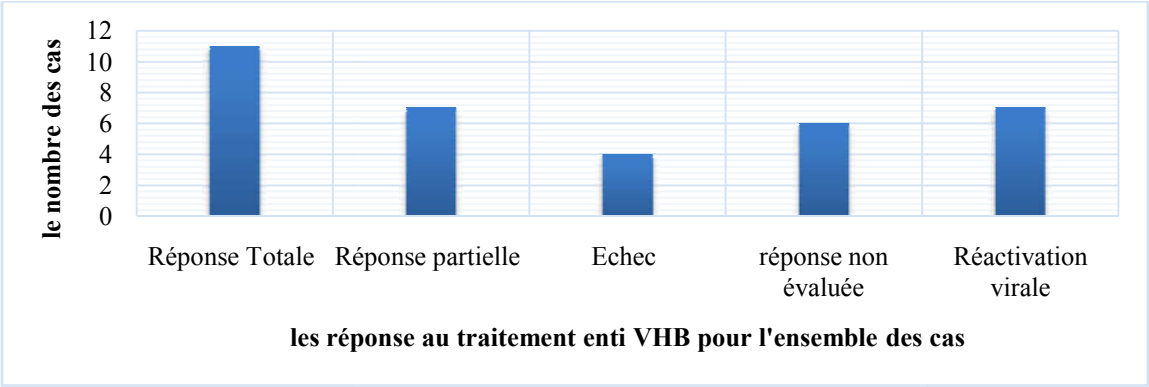


Figure 43: la réponse au traitement anti VHB pour l'ensemble des cas traités.

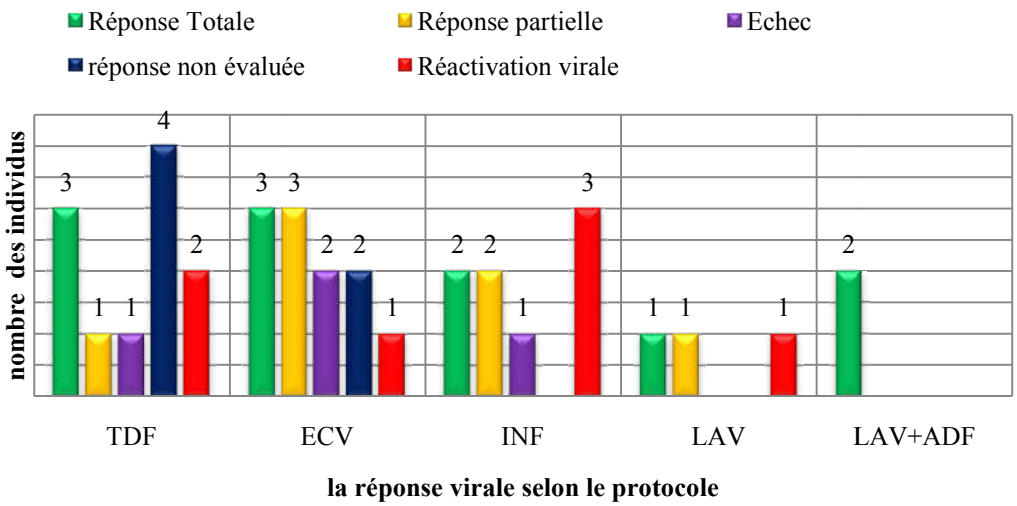


Figure 44: La répartition des cas selon le protocole thérapeutique en fonction de la réponse virologique.

b. La réponse biochimique :

Dans la totalité des cas la réponse biochimique est définie comme totale chez 13 cas, il y a un échec chez 7 cas et 8 cas non évalués.

La plupart des réponses totales sont marquéesavec le Ténofiviret l'Entécavircependant il existe plus de cas d'échec avec Entecavir par rapport au Tenofovir.

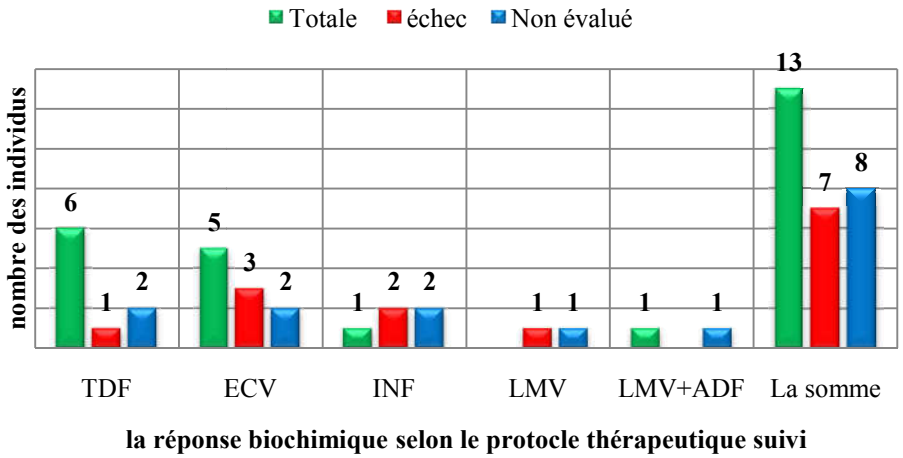


Figure 45: La répartition des cas traités VHB selon la réponse biochimique.

IV-1-4) Evaluation de bénéfice apporté par l'acte de traitement entre le groupe témoin et le groupe traité :

Les différences entre les moyennes de groupe témoin et traitée pour les ASAT, ALAT, CV sont respectivement de (0,10/-10,68/2,85).

L'application de test de Student bilatéral avec l'hypothèse nulle nous a fournit des valeurs t inferieures au seuil de comparaison $t(\alpha/2, ddl)$ pour les ASAT et les ALAT avec un risque d'erreur de première espèce α fixé sur 5%, tandis que la différence est significative pour la charge virale et l'hypothèse nulle est rejetée dans ce cas avec un degré de signification p égale à 0,00023.

Paramètre	S²	$m1-m2$	t	$t(\alpha/2, ddl)$
ASAT	1830,06	0,10	0,007	0,98
ALAT	3128,82	-10,68	0,586	2,336
CV	5,025	2,85	4,044	0,98

Les lois utilisé pour le calcule de la variance commun et t :

$$S^2 = \frac{(n1-1)\times S^2 1 + (n2-1)\times S^2 2}{\sqrt{(n1-1)+(n2-1)}}, \qquad t = \frac{|m1-m2|}{\sqrt{\frac{S^2}{n1}+\frac{S^2}{n2}}}, \qquad ddl = [(n1-1)+n2-1)].$$

IV-2) La prise en charge thérapeutique de l'hépatite chronique C :

IV-2-1) La couverture thérapeutique par les antiviraux des hépatites C :

La représentation de la couverture thérapeutique montre 22% cas qui sont traités, par contre la majorité (78%) des patients n'est pas traitée.

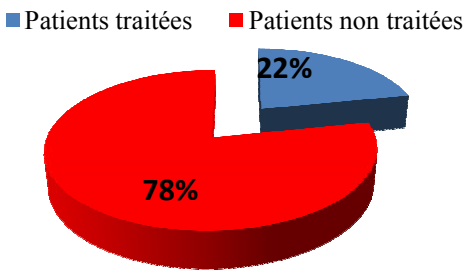


Figure 46: La répartition des cas traitées et non traitées**.**

IV-2-2) La répartition des patients selon les protocoles de traitement pour VHC :

La stratégie thérapeutique la plus utilisée est la bithérapie de (50%) avec le protocole INF+RBV (42%), suivie de trithérapie (41%) avec le protocole INF+RBV+SOF (25%) et le protocole RBV+sofoled (8%).

La monothérapie est représentée par interferon pegylée avec (9%)

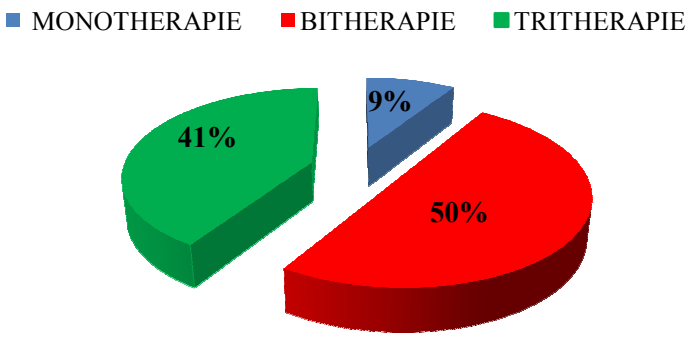


Figure 47: les stratégies thérapeutiques utilisées pour HCV.

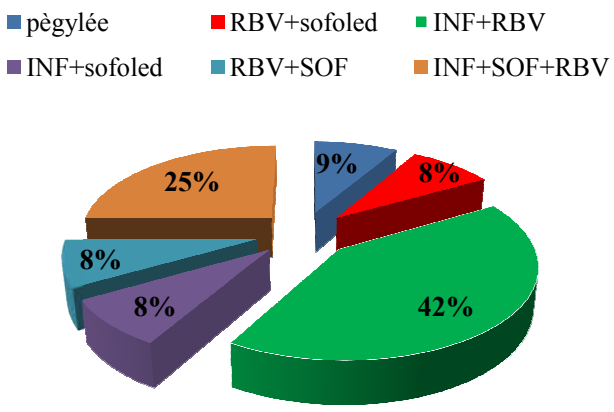


Figure 48: La répartition des patients selon le protocole de traitement HCV.

RBV : Rébavirine , SOF :Sofosbuvir , INF :Interféron, sofosled : sufosbuvir+lédipasvir.

IV-2-3) Analyse discriminante des groupes d'étude des patients atteints d'hépatite C :

IV-2-3-1) Groupe témoin

IV-2-3-1-1) Analyse descriptive des paramètres de suivi :

Les paramètres de suivi choisis sont toujours ASAT, ALAT, CV, PAL, BT et le TP, en fonction de dernier suivi des patients de groupe témoin les moyennes retrouvées pour ces paramètres se présentent dans le tableau précédent avec un rapport sur les valeurs manquantes.

Le groupe est faiblement cytolytique avec des moyennes des transaminases au dessous de deux fois normale, le TP est faible de façon remarquable (66%) et pour la moyenne de PAL elle n'est pas très représentative à cause des valeurs manquantes.

La charge virale est rapportée par son logarithme décimal avec une moyenne de 4,72.

Statistiques descriptives

	Moyenne	Ecart-type[a]	n analyse[a]	N manquantes
ASAT av	74,0000	38,88016	13	0
ALAT av	44,6154	27,38472	13	0
CV av	4,724444	1,3549423	13	4
PAL av	98,0000	22,64950	13	7
BT av	13,6150	4,24696	13	3
TP av	66,1538	21,00732	13	0

IV-2-3-1-2) Etude de corrélation entre les paramètres de suivi biologique :

La corrélation la plus importante est entre les transaminases (ASAT/ALAT) avec comme coefficient 0, 713, aussi il existe une corrélation positive faible de 0.563 entre les ASAT avec CV.

Matrice de Corrélation

		ASAT. av	ALAT. av	CV .av	PAL .av	BT. av	TP .av
Corrélation	ASAT .av	1,000	,713	,563	,129	,078	,057
	ALAT. av	,713	1,000	,446	,129	-,041	,110
	CV. av	,563	,446	1,000	,131	,116	-,216
	PAL. av	,129	,129	,131	1,000	,005	-,088
	BT .av	,078	-,041	,116	,005	1,000	-,449
	TP. av	,057	,110	-,216	-,088	-,449	1,000

IV-2-3-1-3) Représentation des paramètres biologiques en fonction des composantes principales :

Les paramètres transaminases (ALAT et ASAT) et CV se rapprochent entre eux, la bilirubine, PAL et TP sont des paramètres dispersés peu corrélé.

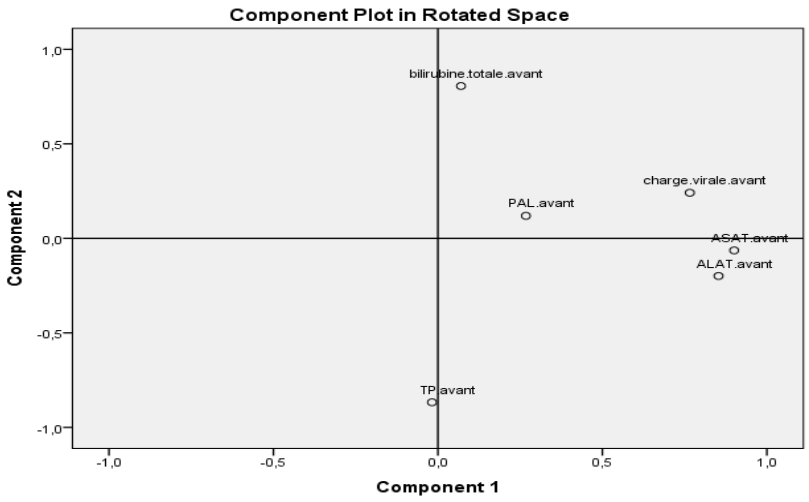


Figure 49: diagramme de représentation des paramètres de suivi biologique de groupe témoin de VHC en fonction des composantes principales.

IV-2-3-1-4) Représentation des cas témoins en fonction des scores de participation dans les composantes principales :

Il y a 13 patients dans le groupe témoin qui sont représentés dans le schéma en fonction de score de participation dans l'analyse en composante principale (REGR factor score 1 et 2)

Il est observé un regroupement de quelques patients à droite, mise à part ça la plupart des patients sont dispersées.

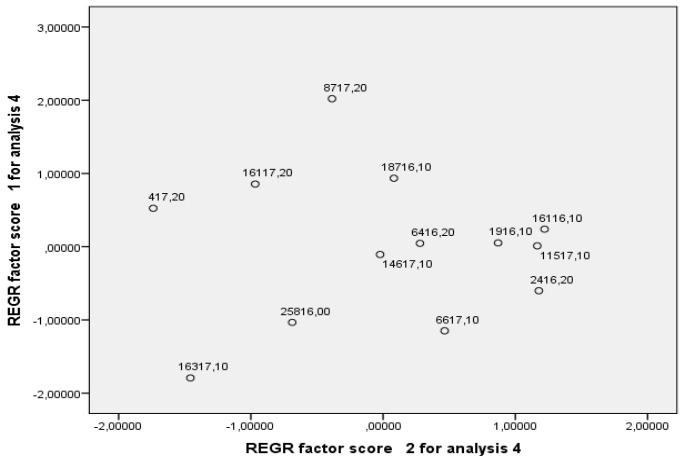


Figure 50: Représentation des cas témoins atteints de VHC en fonction des scores REGR.

IV-2-3-2) Groupe traité :

IV-2-3-2-1) Analyse descriptive :

Le suivi avant le traitement comporte beaucoup de données manquantes ce qui a conduit à restreindre l'analyse discriminante sur les données de suivi après traitement.

Les moyennes après le traitement pour les paramètres ASAT/ALAT sont proches de la normale avec des valeurs respectivement 54,54 UI/ml, 40,70UI/ml. Le TP est considéré faible avec une moyenne de 63.6%

Statistiques descriptives

	Moyenne	Ecart-type[a]	n analyse[a]	N manquantes
ASAT .ap	54,5455	41,83596	12	1
ALAT .ap	40,7000	38,97724	12	0
PAL .ap	121,6667	35,09899	12	6
BD .ap	13,0000	8,42075	12	4
BI .ap	41,8750	57,22434	12	4
BT. ap	54,8750	63,06769	12	4
TP. ap	63,6111	24,25038	12	3

IV-2-3-2-2) Etude de corrélation entre les paramètres de suivi biologique:

Nous trouvons après le traitement une forte corrélation entre les paramètres suivants :

- Les ASAT avec les ALAT (0,63), la BT (0.51), la BD (0,62) et le TP (-0,73).
- Les bilirubines : BI avec BT (0,99) et BD avec BT (0.72)
- Le TP avec la BT (-0,56) et avec BD (-0.62).

Matrice de corrélation

		ASAT. ap	ALAT .ap	PAL. ap	BD. ap	BI. ap	BT. ap	TP. ap
Corrélation	ASAT .ap	1,000	,633	,124	,624	,476	,516	-,727
	ALAT .ap	,633	1,000	,246	-,086	,118	,096	-,188
	PAL .ap	,124	,246	1,000	,051	,068	,068	-,226
	BD. ap	,624	-,086	,051	1,000	,656	,729	-,626
	BI. ap	,476	,118	,068	,656	1,000	,995	-,521
	BT. ap	,516	,096	,068	,729	,995	1,000	-,556
	TP .ap	-,727	-,188	-,226	-,626	-,521	-,556	1,000

IV-2-3-2-3) Représentation des paramètres biologiques en fonction des composantes principales :

Le model de la représentation comporte 2 composantes principales significative ou la première explique 52.44% de la variance et la deuxième 20.54% avec un cumul de 72.98%.

Nous trouvons que les paramètres de BT, BI, BD se rapprochent entre eux, et ASAT, ALAT, PAL et le TP représentent un groupe dispersé.

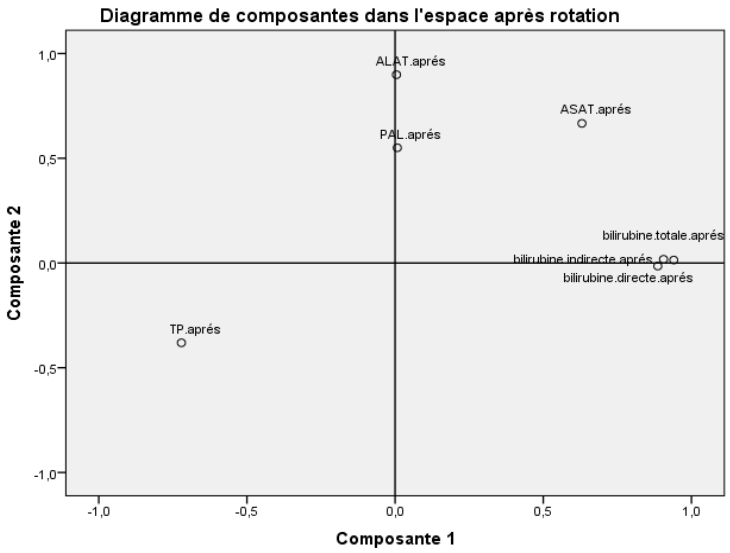


Figure 51: diagramme de représentation des paramètres de suivi biologique de groupe traité de VHC en fonction des composantes principales.

IV-2-3-2-4) Représentation des cas traités en fonction des scores de participation dans les composantes principales:

Il y a 12 patients dans le groupe traité qui sont représentés dans le schéma en fonction de score de participation dans l'analyse en composante principale (REGR factor score 1 et 2).

La distribution de nuage des points montre une tendance au regroupement à gauche avec trois cas sont distants.

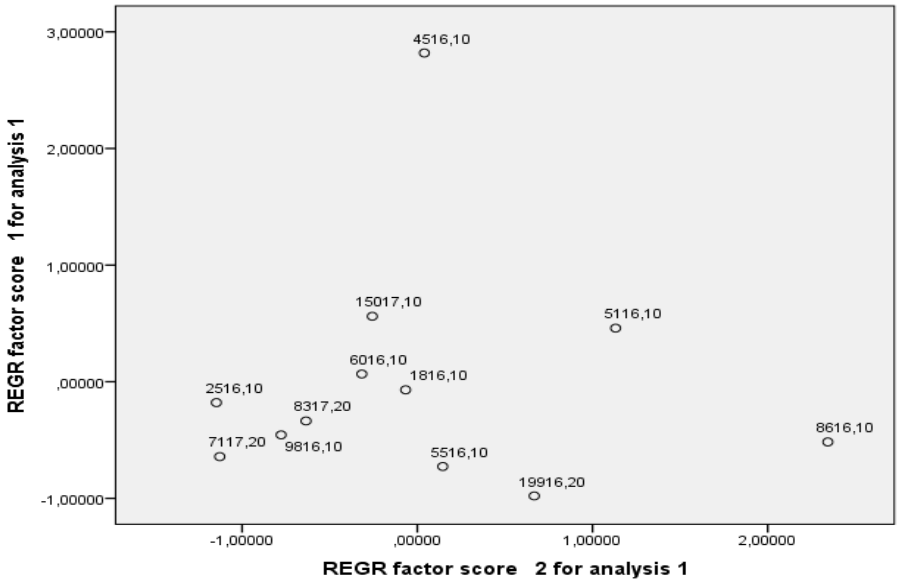


Figure 52: Représentation des cas traités pour VHC en fonction de score REGR.

IV-2-3-3) L'évaluations de la réponse pour le groupe de VHC traitée :

IV-2-3-3-1) Les répartitions des cas traités selon la réponse biochimique :

La réponse biochimique positive se définit par la normalisation des transaminases en particulier par les ALAT, ce qui est observé avec la majorité des cas (8cas ce qui revient à 66,66%). Il n'y a pas de manque de donné sur le paramètre de suivi choisi ici.

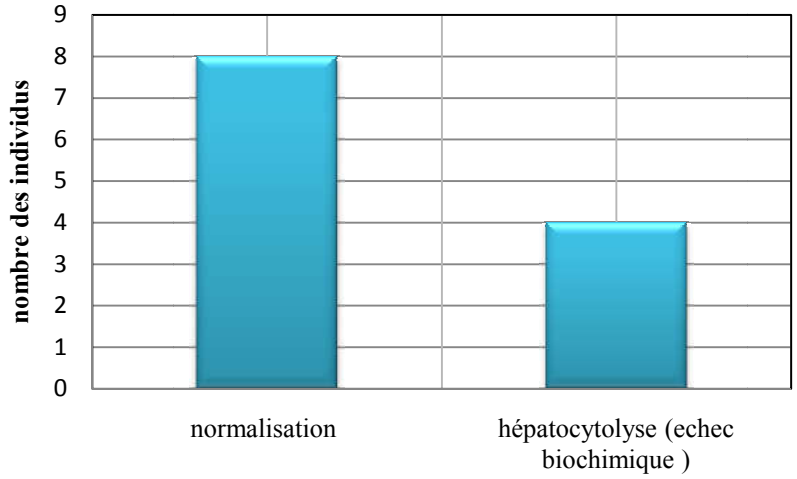


Figure 53 : La répartition des patients traités selon la réponse biochimique.

IV-2-4) Evaluation de bénéfice apporté par l'acte de traitement entre le groupe témoin et le groupe traité :

Les déférences entre les moyennes de groupe témoin et traité pour les ASAT, ALAT, CV sont respectivement de (19,46/3,91/0,16).

L'application de test de Student bilatéral avec l'hypothèse nulle nous a fournit des valeurs t inferieures au seuil de comparaison $t(\alpha/2, ddl)$ pour les trois paramètres avec un risque d'erreur de première espèce α fixé sur 5%, l'hypothèse nulle est retenue pour les trois paramètres.

Paramètre	S² c	m1-m2	t	$t(\alpha/2, ddl)$
ASAT	1620,1086	19,46	1,18013	2,40547
ALAT	117,848	3,91	0.2921	2,39787
CV	1,46864	0,16	0,198	2,6337

Discussion :

I) Etude descriptive de la population cible

I-1) La fréquence des cas atteints des hépatites virales dans le service :

Le pourcentage trouvé des hépatites virales parmi les hépatopathies est considérable (20% ± 2.5%) vue que ces hépatites représentent encore un problème de santé publique avec des prévalences estimées relativement élevée sachant que dans une étude faite par Pr Debzi et Dr Guessab, ils citent une prévalence estimée à 2,15% de HBV pour l'année 2016. (GUESSAB. 2016).

Les donnée de l'OMS indique que la prévalence de l'hépatite chronique B et C sont respectivement 3,5% et 1% de la population mondiale en 2015 ce qui représente plus de 4% au totale (WHO 2017), en Algérie et toujours selon l'OMS la prévalence de l'hépatite B était de 2% à 8%, en 2008, et l'hépatite C de 2,6% en 2005, (NEBAB. 2009; BEGHDADLI. 2011).

Encore dans le même contexte et dans une étude précédente faite au niveau de service de médecine Interne et de Gastro-entérologie de l'hôpital Bologhine d'Alger en 2003 par Pr Berkane Saadi, le nombre des cas de l'hépatite virale recruté a été de l'ordre de 47,22% parmi les sujets d'étude. (BERKANE. 2003).

I-2) Distribution des patients atteints des hépatites virales selon le type virale:

La prédominance des cas des hépatites B chroniques parmi les sujets de l'étude est expliquée par les études et les rapports de l'OMS faits en Algérie et mondialement suscités qui indiquent un pourcentage élevé du B par rapport aux autres hépatites (3,5% prévalence de l'hépatite B chronique versus 1% de l'hépatite C), les co-infectés par l'hépatite B et C ou avec VIH reste toujours des cas relativement peu fréquents. (BEGHDADLI. 2011).

I-3) Distribution selon la région :

Pour se rappeler des résultats, la distribution selon la région a été respectivement 42% secteur d'Alger, 25%Est ,23%centre, 7%Sud, 3%Ouest.

Il est noté que l'étude est faite au niveau d'une structure qui couvre essentiellement la wilaya d'Alger et le secteur du centre d'Algérie et vue que le service est spécialisé en pathologie

hépatique et représente un centre de référence en Algérie il y a des cas qui ont été adressés à ce service qui viennent des autres secteurs.

Il est observé que les cas de VHB sont les prédominants dans tous les cas venant de différents secteurs ce qui a été expliqué précédemment (voir -2-distribution selon le type)

I-4) La distribution des cas atteints des hépatites virales selon le sexe :

Les résultats de distribution des cas en fonction de sexe montrent une influence probable de facteur sexe vue qu'il y a une prédominance claire de sexe masculin dans les principaux types des hépatites virales (type B et C).

Sur le plan des types et de sexe, les sujets hommes sont plus touchés dans notre population des hépatites B avec 74,22 % par rapport aux femmes (25,78%), pour VHC, les hommes représentent 58,18% versus 41, 82% femmes.

Ces résultats peuvent être expliqués à travers le rôle des hormones sexuelles, le génome du virus contient une séquence particulière d'ADN qui interagit spécifiquement avec le récepteur aux hormones sexuelles mâles« les androgènes ». Dans les cellules hépatiques, une cascade de réactions nocives pour le tissu hépatique est déclenchée lorsque le récepteur se lie à cette séquence ; ceci pourra expliquer pourquoi les hommes infectés par le virus sont beaucoup plus nombreux que les femmes et aussi explique le mécanisme de cancer hépatocellulaire. (Wu. 2010 ; ECDC 2014 ; Erika. 2012).

Dans une étude faite par Yu MW et al, ils mentionnent que les mâles sont cinq à sept fois plus probables que des femelles pour contracter la maladie VHB et deux à trois fois aussi probables de s'infecter avec le virus de l'hépatite C.**(**YU. 2001 **;**ECDC 2014).

L'hépatite C est généralement rapportée parmi les hommes que des femmes, avec un rapport global de taux de 2:1. Excédent juste la moitié (54,0%) (ECDC 2014).

I-5) Répartition des cas des hépatites virales selon les co-morbidités rapportées :

Le diabète touche 8,3 % de personnes dans le monde et 5,1 % en Afrique. Le type 1 (DT1) et le type 2 (DT2) sont les deux formes majeures. Le diabète occupe la première place comme une co-morbidité très répondu dans la population algérienne en générale (10%) ce qui explique sa présence fréquente dans notre population d'étude qui est de 18,78%.

Les cas associant un diabète avec une infection au VHB et au VHC sont de 10,16% et 40% dans nos résultats ce qui est comparable aux chiffres retrouvés dans une étude publiée faite en Algérie de Rouabhia et al concernant l'association diabète type 2 et hépatite C qui rapporte 39,1 % de DT2 parmi les sujets présentant une hépatite virale C versus 5% de diabète type 2 chez les cas d'hépatite B.(ROUABHIA. 2010).

Il n'est pas établi que l'infection par le virus de l'hépatite B soit associée au développement d'une insulino résistance, Le virus C peut directement interférer sur la phosphorylation du récepteur à l'insuline (IRS-1), altérant directement les voies de signalisation de l'insuline, ou encore accroître l'activation de la cytokine signalling suppressor (SOCS) dont le rôle est d'arrêter la cascade de phosphorylation insulinique. Indirectement, le virus peut générer la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires ou autres facteurs solubles ce qui induiraient dans les tissus périphériques insulino-sensibles (muscle, tissus adipeux) une résistance à l'insuline. (NGUEWA. 2015 ; Elisabetta. 2012).

Le HTA en Algérie représente une prévalence de 30% en 2013 et comme le diabète est aussi très fréquent, l'association diabète et HTA est de 16,75%, en comparaison à notre population étudiée, cette association se présente en 14.06% pour VHB versus 27,27% pour VHC. (NIBOUCHE. 2013).

L'insuffisance rénale est une co-morbidité présente dans notre étude par une fréquence de 16,36%, elle est liée à l'âge avancé et aussi avec le diabète et l'HTA, la polythérapie peut jouer aussi un rôle dans l'établissement de l'insuffisance rénale.

Les cas sans co-morbidité coïncident avec une population relativement jeune avec une moyenne d'âge de 38,9 ans.

La prévalence de VHC est significativement corrélée à la durée de la dialyse et au nombre de produits sanguins transfusés. La prévalence de l'infection par le VHC a diminué significativement chez les hémodialysés depuis l'introduction de différentes mesures préventives : dépistage systématique des produits sanguins et des greffons, utilisation de l'érythropoïétine et respect des règles d'hygiène. (Vallet-Pichard. 2015).

I) Etude descriptive des Hépatites (A, B et C)

II-1) Hépatite A :

II-1-1) Etude en fonction de sexe et l'âge :

Les cas des hépatites A sont présentés par des sujets jeunes avec 3 cas hommes et 4 cas de femmes ce qui correspond à un sexe ratio de 0,75 et une moyenne d'âge totale de 25,43ans, La répartition selon les tranches d'âge montre que le VHA était responsable de 57,14 % des hépatites chez les patients âgés de 18 à 26 ans.

En Tunisie à travers des études sur l'hépatite A, le profil épidémiologique montre une prédominance des jeunes, La répartition selon les tranches d'âge montre que le VHA était responsable de 68 % des hépatites chez les patients âgés de 15 à 25 ans. Une légère prédominance féminine a été notée dans ce groupe avec unsex-ratio de 0,8 (16 H/20F). (HELLARA. 2014).

II-2) Hépatite B:

II-2-1) La répartition des cas de VHB et VHC selon le mode de transmission

Les soins dentaires représentent 42,63% des cas rapportés comme le premier mode de transmission ce qui est consolidé par des études précédentes faites dans ce sujet qui rapportent que les soins dentaires sont la principale cause en Algérie pour l'infection par les hépatites. (NEBAB. 2009).

Le portage familial est paramètre composite qui englobe en réalité plusieurs modes de transmission en incluant : la transmission verticale mère-fœtus, partage des objets personnels comme les rasoirs et la brosse à dent et la greffe des organes dans la fratrie ce qui explique en patrie sa fréquence élevé de 24,2%.

La chirurgie représente toujours, un risque de transmission des maladies virales qui rentrent dans le cadre des infections nosocomiales causées probablement par manque d'hygiène ou inefficacité du mode de stérilisation par exemple la méthode de stérilisation par les poupinels n'est pas efficace contre les virus et ceci est une cause partagé avec les conduites de chirurgie dentaire, le standard de stérilisation reste l'autoclavage.(ROUDOT-THORAVAL. 2000).

Il est aussi à noter que nous ne pouvons pas distinguer une cause vraiment hygiénique d'une cause transfusionnelle dans ce contexte car la chirurgie peut englober une transfusion à risque ce qui nous allons expliquer ci-après.

La transfusion sanguine était une cause principale de transmission des virus B et C dans les années précédentes, la découverte des virus B et C n'a été réalisé que en 1970 et 1989 respectivement, alors avant ces dates le contrôle de ces virus n'était pas disponible ni recommandé car non connues encore, tout les sujets algériens non explorés qui ont subi une transfusion avant la date d'introduction des tests de contrôles en 1991sont définit par les autorités de santé algérienne comme des sujets à risque qui doivent faire un dépistage, la prévalence de transmission par la transfusion s'est réduite à fortement de 5,80% après l'introduction de dépistage et le diagnostic virale pour ces virus. (Seeff. 2001 ; Latournerie. 2015).

Les cliniciens dans les pays développés sont maintenant à faire face aux effets à long terme des épidémies passées, des études sur l'hépatite C associée à la transfusion montrent que une moyenne de 15 ans après transfusion sanguine, approximativement 75% des patients sont positifs pour l'ARN de HCV et la fréquence de la cirrhose du foie est 15 – 20%. (Daniele. 2006)

Le rapport sexuel non protégé est dans le dernière range vu le comportement social algérien et la possibilité qu'il n'est pas révélé lors d'une anamnèse alors ce pourcentage n'est pas interprétable.

Les cas indéterminés tombent dans le cadre des patients réadressés d'un autre service ou des dossiers incomplets qui peuvent être éventuellement attachés à une cause ou autre citées dans ce travail.

Il est à noter que ces pourcentages représentent le résultat de l'anamnèse médicale, alors une cause ou plusieurs sont rapportées comme des étiologies probables dans les dossiers pour conclure sur les étiologies il faut lancer une enquête à ce sujet.

II-2-2) Etude des cas des hépatites B en fonction de l'âge :

II-2-2-a) la distribution en fonction de l'âge actuel :

l'âge est calculé jusqu'au 01/01/2018 pour les sujets vivants, la distribution est asymétrique mais elle reste dans les bornes normales de test de Tucky ce qui écarte la possibilité d'existence des valeurs aberrantes, la moyenne de l'âge coïncide avec la médiane dans la

même classe et elle est de 47,37 ± 2.15 ans avec une fréquence cumulée de 71,87% ce qui revient à dire que la plupart des patients sont d'âge adulte jeune, ces résultats se distinguent des valeurs trouvées dans une étude verticale précédente qui rapporte un âge actuel moyen de 37,33 ans avec une différence de 10 ans.(BERKANE. 2003).

La comparaison des deux valeurs par un test d'hypothèse nulle bilatérale confirme l'existence de différence avec un $Z_0 = 9,14$ comparé pour α =5% et $Z_{\alpha/2}$=1,96 et $P<10^{-5}$.

II-2-2-b) Pour l'âge corrigé par la date de découverte : la correction par la date découverte nous permet d'avoir un aperçu rapproché sur l'âge de l'infection et la durée entre la découverte et la date de dernier suivi. Alors à travers les résultats, l'âge moyen de découverte de la maladie est 41,06 ± 2.81 ans, cette valeur est conclue comme différente de la valeur de l'âge actuel après l'application de test de l'hypothèse nulle bilatéral qui donne un ε= 2,89 et ε $_{\alpha/2}$ =1,96 (α =5%) et P=0,0019. Ce résultat participe à orienter le dépistage vers les tranches d'âge moyennes de 40±10 ans.

II-2-2-c) distribution bi factorielle des cas des hépatites B selon l'âge de découverte et le sexe :

par comparaison de l'effet de sexe sur la distribution en fonction de l'âge de découverte nous trouvons que la différence de moyenne de l'âge entre les deux sexes n'est pas significative avec ε= 1,15 comparé à ε=1,96 toujours par un risque α = 5%, à noter que les études préalablement cités (ECDC et al 2014 ; Wu, M.-H. et al 2010)rapportent un influence de sexe sur les mécanismes d'infection et l'évolution de l'hépatite mais cet influence n'apparait pas dans ce cas.

II-2-3) Distribution des patients de VHB en fonction de score METAVIR:

L'évaluation complète de score METAVIR chez les patients a hépatite B a été de 72,66% cette évaluation est importante dans le cadre de suivi et de prise de décision thérapeutique. Ce qui empêche que cette évaluation soit généralisée est la difficulté de réaliser la biopsie hépatique (PBH).La majorité des cas portent un score de A_1F_1 ce qui témoigne d'une maladie évolutive active qui nécessite un suivi.

Les score de l'activité et celui de fibrose apparaissent indépendant ce qui aboutit à l'existence des cas avec un score élevé de l'activité et un autre faible pour la fibrose ou vis-vers-ça malgré que l'activité necro-inflammatoire est en réalité la cause de la fibrose mais vue que le

processus inflammatoire et dynamique et modulé par la capacité régénératrice des cellules hépatiques alors la fibrose peut ne pas avancer rapidement ou même de régresser devant une activité élevée.

Pour l'état de cirrhose, il appartient habituellement à un score F_3 ou F_4. L'exclusion de 19 cas qui représentent 14,84% des cas vient du fait d'une évaluation incomplète faite seulement par un test non invasif sans PBH ou ce dernier examen peut présenter un risque chez des patients à état avancée.

II-3) Hépatite C :

II-3-1) Etude des cas des hépatites C en fonction de l'âge :

II-3-1) a- Pour Répartition selon l'âge actuel pour l'hépatite C :

La distribution des cas nous montre une moyenne d'âge de 60 ± 3.23 ans celle-ci est comparée à la moyen retrouvé dans l'étude de Pr BERKAN.S qui est de 47 ans ce qui nous mène à conclure par une différence significative avec $P<10^{-5}$ suite à un teste bilatéral de Z=7,87 contre $Z_{a/2}$= 1,96et α = 5%.(BERKANE. 2003).

II-3-1) b- Répartition selon l'âge de découverte :

Encore ici et comme précédemment avec l'hépatite B, l'âge de découverte donne un aperçu rapproché sur l'âge d'infection ce qui nous révèle une moyenne d'âge actuel qui est de 60 ± 3.39 ans, le test bilatérale de l'hypothèse nulle est conclu par une différence significative (ε =2,38 ; $\varepsilon_{a/2}$= 1,96) avec P= 0,0087 et α = 5%.

II-3-1) c- La distribution bifactorielle (âge et sexe) pour l'hépatite C :

Sous la même approche faite pour les hépatites B, nous trouvons deux moyennes d'âge proches en fonction de sexe (55 ans homme, 53 ans femmes) avec un sexe ratio de 1,39. On conclue d'une différence non significative suite à un test d'hypothèse nulle de ε =0,60 contre $\varepsilon_{\alpha/2}$=1, 96et α = 5%, selon une étude préalable le pourcentage des hommes et des femmes est apparemment le même (50 ans) avec un sexe ratio de 1.17. (DJELTI. 2012).

II-3-2) Distribution des patients atteint de VHC selon le score METAVIR :

Les mêmes difficultés de l'évaluation de score se voient avec les hépatites C comme les hépatites B, la plupart des cas possèdent une cirrhose rapportée sans évaluation de l'activité ce

qui correspond à 67,27%, ceci témoigne d'une chance plus élevée de passage vers la cirrhose et ses complications ce qui est aussi compatible avec une étude faite sur le sujet de complication de l'hépatite. (CHIKHI. 2014).

II-3-3) La répartition des cas selon les complications liées à l'évolution de la maladie

L'évolution vers la fibrose et la cirrhose est attendue avec tous les patients d'atteinte chronique que se soient de type B ou C. Cependant la fréquence avec le C (67,27%) est plus importante ce qui aboutit éventuellement au développement de CHC selon l'étude de Stanislas Pol ou la cirrhose complique environ 20 % des infections chroniques par le virus de l'hépatite B comme ce que nous avons trouvé dans notre étude ou la cirrhose est aussi de 20%.(Pol. 2009).

Les patients infectés par le VHC contrairement à ceux infectés par le VHB sont au stade de fibrose avancée ou en stade de cirrhose. (CHIKHI. 2014).

Les hépatites fulminantes sont occasionnelles et de l'ordre de 1% des formes symptomatiques. (Pol. 2006).

Les cas indéterminés présentent des dossiers incomplets ou ils sont en cours d'évaluation.

II-3) les hépatites mixtes :

Il n'y a pas beaucoup de choses à rapporter vue que l'effectif des cas est faible (7 cas seulement) qui correspondent à des sujet tous de sexe masculin avec une moyenne d'âge de 38 ± 16.77 ans, la chance de contracter une surinfection reste faible selon les rapports et les études épidémiologique à ce sujet.

La co-infection de VHB et VHC est plus importante chez l'homme que chez la femme ; elle augmente de façon exponentielle dans les deux sexes après l'âge de 40 ans. (LATOURNERIE. 2005).

IV) L'évaluation de la thérapie :

IV-1)-la prise en charge thérapeutique de l'hépatite chronique B :

IV-1-1) La couverture thérapeutique par les antiviraux des hépatites B

Les cas traités par les antiviraux représentent un faible pourcentage (16% seulement) car la décision de traitement est dépendante de stade de la maladie virale et vue que les patients peuvent passer à l'état de portage inactif ou la phase occulte qui ne montrent pas une nécessité de traitement.

Le traitement antivirale agit sur des cibles virales qui doivent être présentes (protéine exprimées) en cas de phase occulte qui est équivalente à une dormance ces cibles ne sont pas présentes, alors le virus ne représente pas un risque justifiant le traitement.

A la fin la décision de traitement reste dépendante de l'état histologique du foie (score MITAVIR) et la charge virale, les raisons pour les quelles les cas traités sont en faible nombre.

Pour les autres cas ceci ne signifie pas qu'ils ne sont pas de tout pris en charge thérapeutiquement puisque ils peuvent être traités symptomatologiquement.

IV-1-2) La distribution du cas en fonction de protocole thérapeutique : La monothérapie est l'approche la plus utilisée en face de l'hépatite B chronique vue que l'efficacité ou le bénéfice de l'association poly thérapeutique antivirale n'est pas trop significatif selon des études faites sur ce sujet. (OMS 2017 ; Buti. 2018).

Des études sont en cours pour déterminer si l'association de deux ou plusieurs molécules seraient plus efficaces que la monothérapie que ce soit Interféronpégylé + analogue ou deux analogues nucleosidiques ou nucleotidiques, les études actuelles n'ont pas retrouvées de bénéfice à ces associations. La monothérapie est donc encore la règle. (OMS 2017).

L'éntecavire et le tenofovir sont des antiviraux à haute barrière génétique de résistance ce qui signifie que le développement d'une résistance est moins fréquent avec ces molécules alors ils représentent le traitement de choix, l'éntecavire est une molécule ancienne sur la marché par conséquence elle a été plus utilisée par rapport au ténofovir. (Nomenclature. 2018).

L'usage de l'interféron a régressé fortement après l'introduction des nouveaux antiviraux nucléotidiques mais il reste réservé pour des cas particuliers et son association est envisagée

avec la chimiothérapie antivirale, la lamuvidine appartient à la classe des antiviraux à faible barrière de résistance alors son usage a aussi régressé, l'adéfovir n'est pas enregistré sur la marché algérien mais son usage vient dans le cadre des autorisations d'usage temporaire (ATU) ce qui limite les cas traités par cette molécule. (Nomenclature. 2018).

IV-1-3) Analyse discriminante des groupes d'étude des patients atteints d'hépatite B :

IV-1-3-1) Groupe témoin

IV-1-3-1-a) La répartition des cas témoins selon le stade de la maladie :

Les recommandations actuelles des sociétés savantes en hépatologie préconisent de considérer des phases par lesquelles une hépatite B passent dès la primo-infection jusqu'au développement d'une infection occulte ou chronique (voir la partie théorique). Ceci implique que les patients présentent des états cliniques et biologiques plus diverses que ce qui a été considéré habituellement. La plupart des patients sont en phase d'hépatite chronique définie par les critères de l'EASL ce qui est compris car la plupart font un suivi à long terme alors pendant l'étude des dossiers nous avons trouvé plus des cas en cette phase par rapport aux autres phases. La phase d'immunotolérance représente un état d'infection active mais dans le cadre d'une réponse immunitaire, ces patients sont en phase relativement récente et ils sont en passage à la chronicité ce qui justifie leur inclusion. Les patients en phase de portage inactif peuvent être sujet au traitement en fonction de leur charge et leur activité histologique ce qui encore justifie leur inclusion. La phase occulte est peu présente et dans notre groupe il y en a que deux cas.

IV-1-3-1-b) Analyse descriptive des paramètres de suivi :

Il est à noter à travers les résultats statistiques descriptives des paramètres de suivi que parmi ces paramètres, les plus utilisés pour le suivi étaient les transaminases et la charge virale. Il y a peu de valeurs manquantes pour ces paramètres. Le groupe témoin apparait faiblement cytolytique (avec moyenne d'ASAT de 48 U/L et celle de l'ALAT 55U/L) en comparaison aux valeurs normales fixées dans cette étude (40U/L pour les deux selon l'EASL), la charge virale est élevée de l'ordre de 5unités logarithmiques ce qui témoigne de présence d'une infection active. (EASL 2017).

Le TP est en générale un paramètre de pronostic qui évalue la gravité de l'hépatite dans notre groupe témoin il est relativement élevé 83,3%. Pour le reste des paramètres ils ne sont pas interprétables à cause de manque de donnée.

IV-1-3-1-c) Etude de corrélation entre les paramètres de suivi biologique :

A travers la matrice de corrélation nous trouvons que les paramètres de suivi sont en générale indépendants l'un par rapport à l'autre. Seulement une faible corrélation est notée entre les ASAT et la bilirubine totale. Théoriquement, la faible corrélation entre ASAT/ALAT est contradictoire avec le mécanisme d'hépatocytolyse qui suggère l'existence d'une liaison qui doit se présenter sous forme d'une corrélation forte alors qu' il y a le contraire,celui-ci peut être expliqué par plusieurs causes comme les co-morbidités sous-jacentes, les différences en date de prélèvement ou même les fluctuation d'échantillonnages.

IV-1-3-1-d) Représentation des variables de suivi biologique en fonction des composantes principales :

L'analyse des résultats de suivi des patients en fonction des composantes principales a permis de faire décrire les relations entre ces paramètres qui vont être utilisés après pour l'évaluation de groupe et de la thérapie.

Le traitement des données a permis de construire un plan à trois composantes principales significatives expliquant 75,32% de la variabilité. La représentation dans le nouveau plan montrent une dispersion très disparate de ces paramètres en fonction de ce qui incite à interpréter les résultats chacun à part. Sur le plan mécanistique, des paramètres comme la charge virale, les transaminases et la bilirubine sont inter reliés entre eux par le fait qu'une charge élevée indique la présence probable d'une hépatocytolyse qui à son tours conduit à l'élévation des transaminases et de la bilirubine dans la circulation, cependant les patients présentent des caractéristiques biologiques différentes influençant les résultats ce qui est à explorer.

à noter que lors de la collecte des données, nous avons saisi les résultats des analyses biologiques qui ont été faites en même date ce qui donne un aperçu sur l'état et les paramètres dans la même période de temps ceci réduit l'influence de paramètre temporelle sur l'analyse.

IV-1-3-1-e) Représentation des cas témoins en fonction de score de participation dans les composantes principales :

La présence d'une agglomération ou nuage proche dans la représentation des patients en fonction de score de participation dans la construction des composantes principales indique

une homogénéité dans le groupe témoin, les cas les plus distincts sont limités à deux cas. Cette homogénéité va servir à approcher la comparabilité.

IV-1-3-2) Groupe traité :

IV-1-3-2-a) Analyse descriptive des paramètres de suivi :

Le groupe des patients traités ont été cytolytiques avant le traitement avec des moyennes de l'ordre de deux ou trois fois la normale, la charge virale est très élevée avec en moyenne 5,5 unités logarithmiques, l'effet de traitement apparait essentiellement sur ces trois paramètres avec une réduction à 48,28UI/ml pour ASAT, 66,54UI/ml pour ALAT et 2,46log pour CV. L'interprétation de cette réduction est influencée par le manque des données pour les paramètres avant le traitement, la raison pour laquelle nous avons construit le groupe témoin pour la comparaison analytique. Le TP comme paramètre d'aggravation est faible (61,16%) ce qui incite à compléter de traitement tandis que les valeurs obtenues sur la bilirubine sont élevées et trop dispersées avec manque de donnée sur l'état initiale avant le traitement ce qui empêche le jugement sur l'utilité de ce paramètre dans l'évaluation de l'acte de traitement.

IV-1-3-2-b) Etude de corrélation entre les paramètres de suivi biologique :

A travers l'étude de corrélation la relation entre les transaminases et la bilirubine est observable à travers des coefficients de corrélation élevés, ce qui est compris à travers la relation de l'hepatocytolyse avec l'augmentation simultanée de ces paramètres biologiques.

IV-1-3-2-c) Représentation des paramètres biologiques en fonction des composantes principales :

Sur la même logique de l'analyse des résultats de suivi pour le groupe témoin aussi le groupe traité a été analysé. La relation entre les paramètres ASAT, ALAT et bilirubine est plus saillante avec des corrélations élevées et leur interprétation de ce fait peut se faire dans le même sens et permet de prédire le sens de variation des autres paramètres par l'interprétation d'un seule paramètre parmi le groupe corrélé, ceci toujours s'explique par le mécanisme d'hepatocytolyse qui influence les trois paramètres en même temps, toujours les résultats interprétés appartiennent aux mêmes bilans pour réduire l'influence de facteur temporel.

IV-1-3-2-d) Représentation des cas traités en fonction des scores de participation dans les composantes principales :

Le groupe traité est homogène en termes de participation dans la construction du modèle de composantes principales ce qui indique des caractéristiques proches, à noter aussi que cette dispersion ressemblent bien à celle de groupe témoins ce qui aussi reflète une homogénéité et une comparabilité entre les deux groupes.

IV-1-3-3) L'évaluations de la réponse pour le groupe traités de VHB :

IV-1-3-3-1) Étude de la réponse au traitement pour l'hépatite B :

a. La réponse virologique :

La réponse virologique totale est défini par absence de l'ADN virale (charge virale au-dessous de 10 UI/L) s'il y a une réduction de la charge sans disparition totale de l'ADN, la réponse est jugée partielle, les échecs sont notés avec des cas non répondeurs sans diminution de charge ou une réaugmentation juste après l'arrêt de traitement. (EASL 2017 HBV).

La réponse virologique totale dans le groupe traité est évaluée à 39% (11 cas sur 28 situations traités) à noter que ceci prend en considération les cas qui ont subi deux protocoles thérapeutiques sur des intervalles de temps différents.

La réponse partielle nécessite un suivi car son évolution à un échec ou réactivation est redoutée après une certaine période de temps.

La réactivation virale est une forme de rechute à long terme, ces cas de réactivation ont montrés au début une réponse partielle ou totale mais un évènement inconnu (comme une mutation ou une dépression immunitaire) a provoqué la réactivation après une certaine période.

Les cas des échecs (4 cas) sont probablement des cas de résistance au traitement qui doivent être explorés tandis que les cas non évalués correspondent à des cas sans rapport médicale complet et leurs dossiers ne mentionnent pas un suivi de charge virale et ils peuvent appartenir à l'un des cas de réponse sus mentionnés.

Pour les protocoles, la plupart des patients ont suivi un traitement par l'entécavir ou le tenofovir qui sont les deux molécules les plus utilisés et les protocoles de choix comme première ligne de traitement. Il y a plus de cumul d'information sur l'entécavir vue que deux

cas seulement ne sont pas évalués contre quatre cas pour le tenfovir, une situation attendue car l'entécavir est plus ancien que le tenofovir sur le marché algérien en particulier. (voir la partie traitement et liste de nomenclature nationale des médicaments).

L'usage de l'interféron a régressé les dernières années, les cas rapportés sont des anciennes cures dont la plupart ont rechuté après certaine période.

La lamivudine a été peu utilisée vue qu'elle possède une faible barrière de résistance, l'usage de l'adefovir a été exceptionnel en bithérapie avec la lamivudine représenté par deux cas qui ont bien répondue au traitement (réponse virologique totale).

b) La réponse biochimique :

La réponse biochimique est une alternative d'évaluation moins fiable mais facile à explorer en absence de la charge virale, la réponse totale biochimique est définit par normalisation et stabilisation des valeurs des transaminases mais en se basant sur l'ALAT qui est l'enzyme le plus relié au foie et à l'hépatocytolyse par rapport à l'ASAT, l'échec est le cas contraire. La stabilisation des transaminases est conclue après un suivi au moins de 3 mois et il est préférable de suivre jusqu'à 2 ans. (EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection 2017)

Malgré l'intérêt de l'amélioration biochimique, l'adoption d'une approche biochimique seule dans l'évaluation est critiquée sur la base que des valeurs normales des transaminases peuvent cacher une charge virale élevée avec un potentiel de rechute et un risque de nécrose hépatique et d'évolution de la maladie.(Voir le chapitre des hépatites les formes cliniques de l'hépatite B)

L'amélioration biochimique est marquée chez 46.5% des situations évaluées (13 situations sur 28) avec présence des cas non évalués estimé à 28.5% (8 cas). Il faut savoir que l'évaluation des cas traités par différents protocoles est inclue et justifiée par le fait qu'il s'agit des anciennes cures avec un intervalle de temps long et absence d'influence croisée entre les cures.

Les meilleurs résultats de réponse sont toujours enregistrés avec le Tenofovir et l'Entécavir avec moins d'échec pour le premier par rapport au deuxième médicament.

Les résultats s'explique avec les mêmes arguments suscités pour la partie de la réponse virologique en addition la présence d'une réponse virologique implique l'amélioration

biochimique mais l'inverse n'est pas toujours juste car la baisse de l'activité se traduit par une baisse de l'hépatocytolyse et alors une baisse des chiffres des transaminases.

L'évaluation de la réponse sérologique et histologique s'est révélée impossible à cause de manque de suivi dans ce sens après le traitement.

IV-1-4) Evaluation de bénéfice apporté par l'acte de traitement entre le groupe témoin et le groupe traité :

L'évaluation de bénéfice a été faite à travers trois paramètres de suivi biologique qui sont l'ALAT, ASAT et la charge virale, choisies suite à l'analyse discriminante ou l'amélioration par comparaison entre l'état initiale et post traitement dans le groupe traité a montré une baisse considérable dans ces paramètres.

Alors que la comparaison dans le même groupe (groupe traité) entre les deux états pose un problème vue qu'il y a un manque de donnée sur les paramètres avant le traitement et en addition à ça il y a une condition statistique pour le test de Student impose la présence d'une variance et un écart type proches concernant le paramètre de comparaison dans les groupes ou les états comparés ce qui n'est pas le cas avec ce sorte de comparaison, encore la conduction de test va être biaisée et fortement en faveur de traitement ce qui a été vérifié par calcul durant la réalisation de ce travail celui-ci impose la création de groupe témoin pour la comparaison.

L'hypothèse nulle de travail est : « il n y a de différence dans les paramètres de suivi biologique entre le groupe traité et le groupe témoin ». L'application de test de Student bilatéral nous a fourni des valeurs t inférieures au seuil de signification pour les différences observées en ASAT et en ALAT avec un risque d'erreur de première espèce fixé sur 5% ce qui aboutit à retenir l'hypothèse nulle pour ces deux paramètres. Par contre la différence en charge virale qui est estimée par 2.85 unités logarithmiques est jugée significative avec un t plus grand que le seuil et donc l'hypothèse nulle est rejetée dans ce cas avec un degré de signification p égale à 0,00023. Il apparait de ça que le bénéfice apporté par l'acte de traitement se voie significativement dans le paramètre de la charge virale.

IV-2) La prise en charge thérapeutique de l'hépatite chronique C :

IV-2-1) La couverture thérapeutique par les antiviraux des hépatites C :

La couverture thérapeutique montre 22% des cas qui sont traités par des antiviraux contre 78% des patients qui ne sont pas traitées par cette thérapie mais ceci encore comme avec les hépatites B ne signifie pas que les autres cas ne sont pas pris en charge thérapeutiquemment, sachant que la décision de traitement est toujours dépendantes de score METAVIR et l'état des malades. Ceci est compris en partie à travers l'évaluation complète de ce score qui a été retrouvé faible (9.09% des cas atteint de VHC) malgré la présence de 67.27% de cas de cirrhose sans évaluation pour l'activité (voir la partie de distribution des patients atteints de VHC Selon le score Métavir)

Des explorations des marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique (marqueurs sériques ou élastographie transitoire) peuvent apporter des renseignements sur les besoins d'une population en matière de traitement. (ESAL 2017).

IV-2-2) La répartition des patients selon les protocoles de traitement pour VHC :

Le traitement de HCV a été prédominé par la bithérapie Rebavirine et interféron (42%) vue qu'il s'agit de molécules anciennes sur le marché algérien, l'obtention de droit de production de générique de Sofosbuvir a muté les pratiques de traitement vers les protocoles incluant cette molécule (RBV + Sofosled), (INF +sofosled), (INF+RBV+sofosled), en additionnels nouvelles recommandations en matière de traitement de l'hépatite C préconisent l'usage des antiviraux d'action directe comme le sofosbuvir et le ledipasvir. (Nomenclateur N 2018 ; EASL 2017 HCV, voir partie traitement des hépatites).

IV-2-3) Analyse discriminante des groupes d'étude des patients atteints d'hépatite C :

IV-2-3-1) Groupe témoin

IV-2-3-1-1) Analyse descriptive des paramètres de suivi :

Les paramètres de suivi les plus représentatives sont comme l'hépatite B, les transaminases et la charge virale, le groupe témoin apparait cytolytique avec une moyenne d'ASAT de 74 UI/L et celle de l'ALAT 54,61 UI/L et la charge virale est élevée de l'ordre de 4,72 unités logarithmiques.

Le TP dans notre groupe témoin est de 66,15% et se considère toujours comme un paramètre d'aggravation. Pour le reste des paramètres, ils ne sont pas interprétables à cause de manque de donnée.

IV-2-3-1-2) Etude de corrélation entre les paramètres de suivi biologique :

La corrélation la plus importante et attendue est entre les transaminases (ASAT/ALAT), aussi il existe une corrélation positive faible de 0.563 entre les ASAT avec CV qui est expliquée par l'hépatocytolyse induit par l'activité virale. L'absence de corrélation pour le reste des paramètres se voie expliquer en partie par le manque de donnée et parles différences interindividuelles et le stade de la maladie.

IV-2-3-1-3) Représentation des paramètres biologiques en fonction des composantes principales :

L'analyse en composantes principales permet toujours de décrire les relations entre ces paramètres qui vont être utilisés après, pour l'évaluation de groupe et de la thérapie. Le traitement des données a permis de construire un plan à deux composantes principales significatives expliquant 61,98% de la variabilité. La représentation montrent que les transaminases (ALAT et ASAT) et CV se rapprochent entre eux en concordance avec les résultats de la matrice de corrélation, l'explication est comme il a été cité précédemment se retrouve dans l'activité virale qui induit l'hepatocytolyse et augmentent les trois paramètres en même temps.

IV-2-3-1-4) Représentation des cas témoins en fonction des scores de participation dans les composantes principales :

La plupart des patients sont dispersées et le groupe apparait hétérogène ceci s'explique en partie par présence de variance entre les patients à cause des différences en stade de la maladie et les comorbidités associées.

IV-2-3-2) Groupe traité :

IV-2-3-2-1) Analyse descriptive :

L'effet de traitement apparait essentiellement sur les transaminases qui se normalisent avec des moyennes de 54,54 UI/ml pour ASAT et 40,70UI/ml pour ALAT, la charge virale n'est pas présentatif à cause de manque de données, l'interprétation est influencée par le manque

des données pour les paramètres avant le traitement, Le TP comme paramètre d'aggravation est faible (63,61%) ce qui incite toujours à compléter de traitement.

IV-2-3-2-2) Etude de corrélation entre les paramètres de suivi biologique:

L'évaluation de l'état avant le traitement est impossible toujours cause de manque de donnée, alors nous sommes limités par les données de suivi après traitement. Il existe une forte corrélation attendue entre les transaminases (les ASAT avec les ALAT) et entre les bilirubines (BI , BD et BT) vue que ces paramètres sont associés parles mécanismes d'hépatocytolyse et pour les bilirubines il s'agit des paramètres qui se dérivent l'un de l'autre. L'ASAT semble plus corrélée avec la plupart des autres paramètres que l'ALAT.

le TP présente des corrélations négatives avec tout les autres paramètres avec une forte corrélation avec l'ASAT ce qui est compréhensible sachant que la baisse de TP indique une aggravation de la maladie attendue avec une évolution de l'hépatocytolyse associé à l'augmentation des transaminases et les bilirubines et installation de l'insuffisance hépatique.

IV-2-3-2-3) Représentation des paramètres biologiques en fonction des composantes principales :

les composantes construites expliquent 72.98% de la variance totale et permettent une représentation dans un plan ou les paramètres de BT, BI, BD se rapprochent entre eux et ASAT, ALAT, PAL et le TP représentent un groupe dispersé, ceci marche toujours avec l'étude de corrélation précédente et s'explique par les mêmes arguments.

IV-2-3-2-4) Représentation des cas traités en fonction des scores de participation dans les composantes principales:

Il y a une tendance de regroupement à gauche du plan avec présence de 3 cas distants ce qui traduit des taux de participation proches et revient à dire que le groupe est plus homogène que le groupe témoin.

IV-2-3-3) L'évaluations de la réponse pour le groupe de VHC traitée :

IV-2-3-3-1) Les répartitions des cas traités selon la réponse biochimique : La majorité des cas (66,66%) sont définit par la normalisation des transaminases en particulier par les ALAT, tandis que l'échec biochimique s'exprime par présence permanent des taux élevés de transaminases. la même logique précédente pour l'hépatite B est utilisée pour l'explication et

la critique de l'approche biochimique de l'évaluation qui peut cacher une maladie active avec des transaminases basses et en réalité les recommandations sur le suivi et les buts de traitement des hépatites C se base en premier lieu sur la charge virale qui doit devenir indétectable pour une période de 12 à 24 mois pour définir une réponse soutenue et durable considéré même comme une cure définitive en 99% des cas en état de réponse soutenue ; en alternative il y a l'évaluation sérologique basé sur l'Ag de core.(EASL Recommandations on Treatment of Hepatitis C 2016, voir chapitre traitement)

Cependant l'évaluation des autres types de réponse (virologique, sérologique et histologique) est impossible pour la même raison le manque de donnée.

IV-2-4) Evaluation de bénéfice apporté par l'acte de traitement entre le groupe témoin et le groupe traité :

L'évaluation de bénéfice a été faite à travers les trois paramètres de suivi biologique (l'ALAT, ASAT et la charge virale).

Ici la comparaison dans le même groupe (groupe traité) entre les deux états avant et après traitement n'a pas été possible à cause de manque de donnée, alors il a fallu de la faire contre un groupe témoin.

L'hypothèse nulle de travail est comme auparavant : « il n y a de différence dans les paramètres de suivi biologique entre le groupe traité et le groupe témoin ». Cette fois ci l'application de test de Student bilatéral nous a fourni des valeurs t tous inférieures au seuil de signification pour les différences observées dans les 3 paramètres (ASAT, ALAT et CV) avec un risque d'erreur de première espèce fixé sur 5% ce qui aboutit à retenir l'hypothèse nulle.

Des explications probables pour ces résultats se trouvent dans la taille de l'échantillon traité qui est toujours réduite à cause de la faible prévalence de VHC en Algérie et la faible couverture en traitement (22% des patients) ce qui ne participe pas à faire apparaitre de bons résultats en moyenne sur la population traitée en générale. Il faut aussi réviser les règles de décisions de traitement selon les recommandations les plus récentes et faire un pas dans le développement de suivi et de diagnostic de l'hépatite C. (voir EASL 2017, le chapitre des hépatites, La couverture thérapeutique par les antiviraux des hépatites C)

Une réévaluation de traitement plus détaillée et en fonction des protocoles peut se faire à travers un travail plus large que le nôtre.

Conclusion :

L'Algérie se situe parmi les pays à moyenne endémicité pour l'hépatite virale selon l'OMS. La prédominance en Algérie de l'hépatite B par rapport aux autres types des hépatites virales est un statut encore une fois confirmé lors de ce travail, la prévalence de l'infection varie d'une région à l'autre et elle est en relation avec le mode de vie qui peut encourir des risques de transmission interindividuelle de l'infection et la capacité de l'accès aux systèmes de soins et la couverture sanitaire qui restent des points faibles et de débat dans le pays surtout dans certaines zones, ceci se répercute à travers la réorientation des patients vers d'autre secteur de pays (essentiellement vers le centre et Alger en particulier) et ceci est vue au cours de ce travail à travers la distribution des malades en fonction de leur origines géographiques.

La population atteinte est essentiellement composée de patients adultes dans des tranches d'âge moyennes allant de 30 aux 50 ans avec une prédominance claire des hommes.

Sur le plan de transmission, malgré la diminution des atteintes par les hépatites virales à travers le sang et ses dérivés et même avec les mesures de prévention mises en place, l'hépatite B et C restent la première infection transmise par le sang avec les soins dentaires comme première cause rapportée ici.

Quant aux comorbidités, il est à noter que les complications de l'hépatite C restent plus fréquentes relativement à l'hépatite B. La relation entre les comorbidités et les hépatites virales est bivalente (dans les deux sens) une comorbidité peut participer à la contraction d'une hépatite virale ce qui a été vue avec l'insuffisance rénale, l'hémodialyse et la transfusion surtout lorsque le dépistage n'avait pas été encore mis en place, dans le sens inverse la comorbidité peut être induite ou aggravée par une hépatite par ex : la thérapie lourde d'une hépatite comme l'hépatite C peut affecter la fonction rénale en induisant ou en aggravant une IR.

En allant vers la prise en charge, la difficulté d'accès à certaines méthodes de diagnostic comme la PBH représente un obstacle devant la décision de traitement et le suivi sérologique post traitement qui peut rendre un service valorisable n'est pas réalisé malheureusement toujours pour des raisons économiques ou celles d'accès et de disponibilité, ces deux points nécessitent un effort de la part des responsables de santé.

La charge virale est un bilan de première importance qui se trouve seulement dans des centres spécialisés comme dans le centre de notre étude la grande image sur ce point est différente dans les autres coins du pays.

Concernant la thérapie de l'hépatite B ; le traitement avec les antiviraux à haute barrière de résistance est la règle ; les réponses sont plus favorables avec le Ténofovir et l'Entécavir pour les hépatites B avec moins d'échec pour le premier par rapport au deuxième, tandis qu'il y a des rechutes à long terme avec l'interféron.

Dans la thérapie de l'hépatite C, les antiviraux à action directe doivent être envisagés comme première ligne de traitement puisque ils ont démontrés à travers des études leur supériorité par rapport aux protocoles classiques.

Sur le plan de l'évaluation et le profil de réponse, la réponse au traitement doit être définie par la charge virale qui se révèle à travers notre étude comme le paramètre qui fait apparaitre le bénéfice est répond mieux que les paramètres biochimiques adoptés classiquement qui manquent de stabilité, alors l'hypothèse de ce travail posée à l'introduction est confirmée, ceci nous mène à considérer le paramètre biologique de la charge virale pour une éventuelle évaluation pharmacoeconomique de traitement.

La réponse virologique souhaitée toujours se résume en charge virale indétectable durant au moins pour une année voir deux ans de suivi pour les deux types de l'hépatite chronique B et C et ceci peut mener à considérer le patient comme guéri selon les recommandations de l'EASL.

Les limites de travail résident dans le manque de donnée sur le suivi et ainsi la difficulté d'échantillonnage malgré l'organisation de service ceci peut être aussi causé par les patients eux même qui disparaissent ou retournent à leurs établissements de traitement d'origine sans laisser des traces, en addition la contrainte de temps limite les possibilités d'extension de travail.

À la fin il reste à dire qu'une éventuel réévaluation plus détaillée et plus large sur la prise en charge est toujours envisageable pour affiner les informations réalisées par ce travail.

Adachi, H. Kaneko, S. Matsushita,E. Inagaki,Y. Unoura, M. Kobayashi,K. (1992), "Clearance of HBsAg in seven patients with chronic hepatitis B." Journal of Hepatology.vol16,N° 6:1334-7.

Andre, P. (2002),"Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles."Journal of Virology ; 76:69 19–28.

Anne-Sophie,S. GILLES, D. MICHEL, M. (2016) " Actualité thérapeutique dans le VIH : le ténofoviralafénamide." Rev Med Suisse 2016 ; 12 : 1367-9.

Bayard, J. Riand, R. (Août 2008),"La vitamine D " Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Vol. 10, N° 8.

Beck, J.Nassal, M. (2007),"Hepatitis B virus replication."Journal. Gastroenterology. ISSN 1007-9327, Vol. 13(1): 48-64.

Beghdadli, B.Ghomari, O. Khaled, A.Kandouci, B.-A. (2011)"Les accidents d'exposition au sang (AES) chez les dentistes de l'ouest algérien."Université de Sidi Bel-AbbesJournal ofInternational Santé Trav ; 1:18-27.

Belaygue, F. (2017),"L'hépatite C les nouveaux traitements et les recommandations." Université de Toulouse III - Paul Sabatier, Faculté des sciences pharmaceutiques Thèse /TOU3/2036.

Berkane, S. (2003)"Etude prospective Anatomo-clinique des hépatites chroniques d'origine virale de l'adulte."Université d'Alger - faculté de médecine,le 18 Juin 2003.

Berkane, S et French, L (2009)"comment prendre en charge les patients atteints d'hépatite C avec les médicaments disponibles en Algérie." 3rd Paris HepatitisConference,Paris .

Brissot, P. Ropert-Bouchet, M. Troadec,M.-B. Lorho,R. Guyader,D. Loréal, O. (2007)," Exploration biologique hépatique." EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-007-B-10.

Borowiak, M.Alistair, N. Garratt, T.-W. Michael, S. Christian, T. Carmen, B. (2004). "Met provides essential signals for liverregeneration." National Academy of Sciences,Vol :101, N°:29 : 10608-10613. PMID: 15249655.

Bowden, S. (2001), "New hepatitis viruses: contenders and pretenders."Journal of Gastroenterology and Hepatology vol. 16, N^{o} 2, p. 124-31 ;PMID : 11207890.

Canbay, A. Friedman, S. Gores, G.-J. (2004),"Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis."Journal of Hepatology 39: 273-8.

Castera, L. (2007),"Le FibroScan : un nouvel outil pour l'évaluation non invasive de la fibrose au cours des maladies chroniques du foie." Journal of Hépato-Gastrology, vol.14, N°2.

Casting, D. Adam, R.Azonlay, P. (2006),"Chirurgie du foie et de l'hypertension portale.», ISBN 22940-14979.

Catherine, J. (2013), "Auto-Anticorps et Hépatite Autoimmune." Unité d 'Immunologie, CHU Saint-Antoine, Paris 4ème Réunion des Centres de Compétence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires.

Céline, L. (2012),"Développement d'immunothérapies du carcinome hépatocellulaire et de l'infection par le virus de l'hépatite C.", Université de Strasbourg,

Chen, S.-L. Morgan, T.-R. (2006)"The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection."Journal of Medical science sc; 3(2):47-52 PMID: 16614742.

Chevaliez, S. Pawlotsky, J.-M. (2007),"Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and management of antiviral therapy." Journal Gastroenterology, ISSN 1007-9327; 13(17): 2461-2466.

Chikhi, Y.Berkan, S. Cheraitia,S. Feraoun, S. Aliarous, N. Belal, N. Aiatyoune, S. Bentabak, K. Anane, N. Hedibi, M. Ouldgougam,R. Lounes, F. Djillali, M. Louahadj, O. Asselah,H. Lahcene, M. (2014) " Le carcinomehépatocellulaire le point de vuedu clinicien."Journal algérien de gastroentérologie N°1, décembre 2014.

Choo Q.-L, Kuo, G. Weiner, A.-J. Overby, L.-R. Bradley, D.-W. Houghton, M.(1989),"Isolation of a cDNA Clone Derived from a BloodBorne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome.", Science, New Series, Vol. 244, No. 4902, 359-362;PMID:2523562

Christophe, H. (2010),"Histoire naturelle de l'hépatite B. Virologie." Hôpital Henri-Mondor, Service d'hépatologie, Créteil, France, Vol. 14.

Collège des universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)(2016) " Maladies infectieuses tropicales." édition web < www.infectiologie.com>.

Collège Français des Pathologistes (CoPath) (2013),"Hépatites virales.", UniversitéMédicale Virtuelle Francophone Item 163 (ex item 83).

Collégiale des Universitaires en Hépato-Gastro-Entérologie (CDUHGE) (2009), "Hépato-gastro-entérologie.",Université Médicale Virtuelle Francophone. Item83 :47-82.

Collégiale des Universitaires en Hépato-Gastro-Entérologie (CDUHGE) (2012), "Hépatites virales. Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique." d'hépato-gastro-entérologie- 2ème édition,Editions Elsevier-Masson.Item 83.

Collégiale des Universitaires en Hépato-Gastro-Entérologie (CDUHGE) (2015),"Hepato-gastro-entérologie chirurgie digestive."3ème édition - Partie « Connaissances » - Editions Elsevier-Masson,Chapitre 2 - Item 163 - UE 6.

Collin de L'hortet, A. Gilgenkrantz, H.Guidotti, J.-E. (2012), "EGFR: A Master Piece in G1/S Phase Transition of Liver Regeneration." Int Journal of Hepatology 476910, 9.

Crenesse (2011),"Le foie.", UE Gastro – Physiology.

Daniele, P. (2006)" Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: A global review." Journal of Hepatology, Elsevier, 45, 607–616.

David, R.-M. Takahiro, M. William, L. Chris, H. Susanne, S. Brent, G.(2015) "Protease Inhibitors Block Multiple Functions of the NS3/4A Protease Helicase during the Hepatitis C Virus Life Cycle." Journal Virology 89:5362–5370.

Debing, Y.Neyts, J. Thibaut, H. (2014),"Molecular biology and inhibitors of hepatitis A virus."Medicinal Research Reviews, 34, No. 5, 895–917, PMID:2523562.

Debzi, N. (2014)"Indications des IFN Free en ALGERIE."Hépatologie CHU Mustapha Symposium Abbvie- Hôtel Hilton –Alger.

Degos, F. (2006)" Vaccination contre l'hépatite B." Presse Médicale, Elsevier ; 35: 347-352.

Deka, N. Sharma, M.-D.Mukerjee, R. (1994)"Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis." Journal ofVirology, vol 68, N^{o} 12, p. 7810-5.

Djelti, F. (2012) "les hépatites virale B et C."CHU Tlemcen - service des maladies infectieuses, Université Abou BekreBelkaid.

Donahue, J.-G. Muñoz, A. Ness, P.-M. Brown, D.-EJr. Yawn, D.-H. McAllister, H.-A Jr. Reitz, B.-A. Nelson, K.-E. **(1992)**"The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection."New England Journal ofMedicine; 327: 369–73.PMID:1320736.

Dulce, A. Dény, P.Durantel, D. (2015)," Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options."journal homepage: <www elsevier.com/locate/Antiviral>, Research 122 P 112–129.

Dupeyron, C. (2001), "Biologie de l'hépatite B : diagnostic et suivi de l'évolution."Hôpital Albert Chenevier, Créteil, France. Développement et Santé, N° 151.

Elisabetta, B. Federico, S. Francesco, N.(2012) " The interaction of metabolicfactorswith HCV infection:Doesitmatter?" Journal of Hepatology 2012 | S56–S65.

Eloi, R.-V, Che, C.-C. Bach,C. Heydmann, A. Zona, L. Xiao,F. Thumann,C. Crouchet, E. Gaudin, R. Sureau, C. Cosset,F. Jane, A. McKeating, P. Hoshida, Y. Schuster, C. Mirjam,B.-Z. Thomas, F.-B. (2016),"Solute Carrier NTCP Regulates Innate Antiviral Immune Responses Targeting Hepatitis C Virus Infection of Hepatocytes." Cell Reports 17, 1357–1368.

Émile, C. (2008), "Le point sur l'hépatite B."OptionBio. Elsevier; 402 : 10-12.

Epstein, J.-H. Quan, P-L. Briese, T. Street, C. Jabado, O. Sean, C. Shahneaz , A-K. Dawn, V- M. Jahangir, H. Stephen, K.-H. Michael, E. Stephen, P-L. Peter, D- W. Ian, L. (2010) "Identification of GBV-D, a Novel GB-like Flavivirus from Old World Frugivorous Bats (*Pteropusgiganteus*) in Bangladesh." Journal of PLoS Pathogens 6(7): e1000972. PMID: 20617167.

Erika, D. Amato-Gauci, A.-J.(2014) "Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012." Stockholm: ECDC; 2014. ISBN 978-92-9193-582-6.

European Association for the Study of the Liver (EASL 2018), "Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection."Journal of hepatology 03.005.

European Association for the Study of the Liver (EASL 2017),"Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection."Journal of Hepatology 2017 - vol 67, pages 370–398.

European Association for the Study of the Liver (EASL 2017),"Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016."Journal of Hepatology 2017 vol. 66 j 153–194

European Association for the Study of the Liver (EASL 2012),"Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection."Journal of Hepatology 2012 vol. 57 j 167–185.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC 2014)" Hepatitis B and C surveillance in Europe. 2012." Stockholm: ECDC; ISBN 978-92-9193-582-6 ISSN 2363-1589.

Feigelstock, D. Thompson, P.Mattoo, P. Zhang, Y. Kaplan, G. (1998),"The human homolog of HAVcr-1 codes for a hepatitis A virus cellular receptor."Journal of Virology; 72:6621–8.

Franck, P. (2012),"Histologie de l'appareil digestif."Université de Montpelier 1- faculté de médecine Montpellier – Nîmes.

Gitto, S.Gamal, N. Andreone, P. (2016) "NS5A inhibitors for the treatment of hepatitis C infection."10.1111/Journal of viral hepatitis .12657.

GUESSAB. DEBZI, N.(2016)"Epidémiologie des hépatites viralesau Maghreb (ABCDE)."ALGER.

Guglielmi, S. Frossard, J.-L. Negro, F. (2016) "Quels espoirs pour l'hépatite delta ?." Revue Medical Suisse; 12 : 1415-8.

Gu, M. Rice, C.-M. (2013)," Structures of hepatitis C virus nonstructural proteins required for replicase assembly and function."Journal of Current Opinion in Virology, Elsevier; Vol : 3, Issue 2 P 129–36.PMID: 23601958.

Handra-Luca, A. Tengher, L. Ziol, M. (2007),"Aspects Histopathologiques des Infections à Virus Hépatotropes." Revue Francophone des Laboratoires N°; 388 : 41-48.

Haute Autorité de Santé HAS (2008),"critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée." recommandations professionnelles.

Hélène, V. (2006),"Biologie et cirrhose."Elsevier Masson, revue francophone de laboratoires, N°385.

Hellara, O. Melki, W.Mastouri,M. Ben Chaabène, N. Loghmari,H. Ben Mansour,W. Bdioui, F. Safer, L. Saffar, H. (2014) "Serodiagnosis of acute hepatitis in adults patients: results of a prospective study in a central region of Tunisia."La Tunisie Médicale, Vol 92 N°03 : 201-207.

Herni,K.-M. (2007),"Evaluation de la fonction hépatique des patients soumis au traitement par les tuberculostatiques." Institut Supérieur des Technique Médicale –Licence en Biologie Médicale, Kinshasa,CONGO.

Hézode, C. (2010)," Histoire naturelle de l'hépatite B." Virologie ; Hôpital Henri-Mondor, Service d'hépatologie, Créteil, France, Vol. 14, supplément 1.

Hilleret, MN. (2016),"Prise en charge des hépatites virales en 2016." Service hépato gastroentérologie, Centre hospitalier Universitaire Grenoble Alpes.

Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) (2007),"Hépatite C,du dépistage au traitement :Questions et Réponses à l'usage des patients."catalogue 1055de l'INPES, Ref 312-073301-L.

Jérôme. R (2014)," Echographie du foie et des voies biliaires."Paris.

KaziAbdus, S. Nobuyoshi, A. (2013) " Hepatitis C Virus NS3 Inhibitors: Current and Future Perspectives." BioMed Research International Volume 2013, Article ID 467869

Kelly, D. Skidmore,S. (2002),"Hepatitis C-Z: recent advances." Arch Dis Child, vol. 86, N^{o} 5, p. 339-43. PMID : 11970925.

Kouider, N. (2017),"Métabolisme du glycogène"Département de médecine, Laboratoire de Biochimie - CHU Constantine.

Latournerie, M. (2015),"Hépatites."PH Hépato-gastroentérologie, CHU Dijon Cours IFSI.

Latournerie, M. Coatmeur, O. Hillon, P. (2005)"Risque de cirrhose chez les malades atteints d'hépatite chronique virale."Hépatogastroentérologie,Virologie, Vol. 9, N°1.

Lavanchy, D. (2009), "The global burden of hépatite C." World Health Organization (WHO), Genève, Switzerland 2009; 29(s1): 74–81.

Laurain, A. Vllet-Pichard, M. Pol, S. (2016),"l'hépatite virale.", EMC.

Lemoinne, S. Thabut, D. Conti,F. Housset. C, Cadoret, A. (2013),"Mécanismes de la fibrogenèse hépatique ", Le Courrier de la Transplantation.Vol. XIII, N° 1.

Limaie, F. Sassi, A. Bouraoui, S. Mzabi, S. (2017), "Pathology of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C." A Global Health Concern.

Luc, P. Grégoire, L. (2000),"Le foie et la vésicule biliaire", The International Academy of Osteopathy – I.A.O.

Mallat, A. Bureau, C. et al (2016), "Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C." AFEF Société Française d'Hépatologie.

Marcellin, P. (2009) " Hépatite C : la guérison." service d'hépatologie, université de Paris-7, hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Elsevier, Clichy, France, 33, 819—829.

Martinez, H.-A.Amenta, PS.(1993), "The hepatic extracellular matrix. II. Ontogenesis, regeneration and cirrhosis."Virchows Arch A Pathological Anatomy &Histopathology, 423(2):77-84. PMID : 8212543.

Miller, R.-H.Purcell, R.H. (1990), "Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestivirusesand flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups.", Proceedingsof the National Academy of Sciences, U.S.A. 83', 2057-2061.

Moradpour, D. François, P. Charles, M.-R. (2007),"Replication of hepatitis C virus." nature reviews microbiology, volume 5, PMID :17487147.

Moradpour D, Negro F. (2010),"Hépatite D : oubliée mais pas disparue."Rev Medical Suisse;6:1656-9.

Mostefaoui, M.-A. (2014)," Les hépatites virales B et C."Institut National d'Enseignement Supérieur des Sciences Médicales, Université Aboubekre Belkaid, Centre Hospitalo-Universitaire Tedjini Damerdji-Service des maladies infectieuses.

Nadine, M.Clement, L. (2013),"Appareil digestif.", UniversitéMédicale Virtuelle Francophone.

Naveau, S. Balian, A.Perlemuter, G. (2003),"Hépato-gasrtro-entérologie." Masson Paris, 94-96.

Nebab, A. (2008) "Prévalence et facteurs de risque de transmission des hépatites virales B et C chez les couples mariés en 2008 dans la wilaya d'Alger." Elsevier, CHU Benimessous, Algérie.

Ndiémé Ndongo, T. (2010),"Etude de la réponse humorale neutralisante contre le Virus de l'Hépatite C Soutenue publiquement."Université Claude Bernard - Lyon I, Français, P14.

Nibouche, D. (2013)"En Algérie, un quart de la population hypertendue n'est pas équilibrée."N°14-.

Nguewa, J.-L. Lontchi-Yimagou,E. Riveline,J.-P. Choukem,S.-P. Baldé, N. Mbanya, J.-C. Sobngwi, E. Gautier, J.-F. (2015)"Infections virales et diabète en Afrique."Elsevier Masson,Vol. 9 - N°2.

Nomenclature nationale (2018)" Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine au 13 mars 2018 (au mars de 4611)."République Algérienne démocratique et populaire, Ministère de la sante de la population et de la réforme hospitalière,direction des produits pharmaceutiques, sous-direction de l'enregistrement générale de la pharmacie et des équipements de santé.

Oriana, C. Denis, C. (2015)," Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie." Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse, Juif.

Organisation mondiale de la santé (OMS 2016) "considérations techniques et définitions de cas destinées à améliorer la surveillance de l'hépatite virale." Rapport technique .ISBN 978-92-4-254954-6.

Organisation mondiale de la santé (OMS 2017)"Hepatitis B." Aide-mémoire N˚204. Juillet 2017.

Parlier, C. (2013),"foie, voie biliaire et pancreas." Cours 3 : UE3 – APPAREIL DIGESTIF.

Pasquier,C. Bertagnoli, S. Messud-Petit, F.Izopet, J.(2005) "Virologie humaine et animale." Dunod, Paris.

Patient,R. Hourioux,C. Roingeard, P. (2008),"Morphogenèse du virus de l'hépatite B." Virologie, Vol. 12, N°6.

Pawlotsky, J.M. (2002),"Le virus de l'hépatite C."MedicineSciences, 18:303-14.

PHAM, S. (2016),"Rôle de LECT2 dans le cycle de division de l'hépatocyte et son implication dans le métabolisme lipidique". HAL Id: hal-01473140, P15-17.

Pierre, V. (2000),"Biochimie clinique."l'université Paul-Sabatier de Toulouse,faculté de médecine de Rangueil,

Pilly, E. (2016)"maladie infectieuse et tropicale."4eme édition, UE6 N° 163 P 178-186.

Pol, S. (2006)"Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B." Presse Médicale 35: 308-316.

Pol, S. (2009)"Vaccin contre le virus de l'hépatite B et neuropathie démyélinisante : polémique et désinformation."Presse Médicale 2009 ; 38: 519–523.

Pol, S. (2009)"Comment traiter en cas de cirrhose virale B ?"Hépato-Gastrology, vol. 16, N° spécial.

Quetier, I. Kremsdorf,D. (2014),"La protéine X du virus de l'hépatite B et son rôle dans le développement du carcinome hépatocellulaire." Virologie ,18 (4) : 229-38.

Raphaële, G. Jean-Marc, C. Daniel, G. Jean-Pierre, Z. Emmanuel, D. (2001)," Les récepteurs du virus de l'hépatite C : données actuelles.", Gastroentérologie Clinique et Biologique,Vol 25, N° 11,pp. 1011-1015.

Reghellin, V. Donnici, L. Fenu,S. Berno, V. Calabrese, V. Pagani,M. Abrignani,S. Peri, F.De Francesco, R. Neddermann, P. (2014)" NS5A Inhibitors Impair NS5A–Phosphatidylinositol 4-Kinase III Complex Formation and Cause a Decrease of

Phosphatidylinositol 4-Phosphate and Cholesterol Levels in Hepatitis C Virus-Associated Membranes." Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Journal of American Society for Microbiology , Vol 58 N° 12 p. 7128–7140.

Rouabhia, S. Malek, R. Bounecer, H. Dekaken, A.Bendali, Amor, F. Sadelaoud, M. Benouar, A. (2010) "Prevalence of type 2 diabetes in Algerian patients with hepatitis C virus infection."Journal of Gastroenterology 21; 16(27): 3427-3431.

Roudot-Thoraval, F. Pawlotsky, J.-M. (2000) "Transmission nosocomiale du virus de l'hépatite C". Journal of Virologie;4(5):405-11.

Sauvat. (2016),"Appareil digestif, Anatomie du foie et des voies biliaires.", UE8.

Seeff, LB. Hollinger, FB. Alter, HJ. Wright, EC. Cain, CM. Buskell,ZJ. Ishak, KG. Iber, FL. Toro, D. Samanta, A. Koretz, RL. Perrillo, RP. Goodman, ZD. Knodell, RG. Gitnick, G. Morgan, TR. Schiff, ER. Lasky, S. Stevens, C. Vlahcevic, RZ. Weinshel, E. Tanwandee, T. Lin, HJ. Barbosa, L.(2001)," Long-Term Mortality and Morbidity of Transfusion-Associated Non-A, Non-B, and Type C Hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute Collaborative Study."Journal ofHepatology ;33(2):455-63.

SBAI, A. (2012),"Epidémiologie, génotype et facteurs de risque de l'hépatite virale B au Maroc". N° d'ordre : 2607.

Simon, I. Jean, V. (2000) "endocrinologie et communication cellulaire."ISBN2-86883-484-1 146.

Sitterlin, D. Tiollais, P. Transy, C. (2000),"Le rôle de la protéine virale X dans le cycle infectieux des hépadnavirus de mammifères." Virologie. 4 : P 217-227.

Stevens, A. Lowe, J. (2006)," Histologie humaine." 3ème édition. Paris : Elsevier p 243.

Vallet-Pichard, A. Pol, S. (2015) "Prise en charge de l'infection par les virus des hépatites B ou C chez l'insuffisante rénale chronique.", Journal ofnéphrology ; Thérapeutique Elsevier Masson Vol :11, N° 6P 507-520.

Véronique, L. (2010),"Stratégie de vectorisation d'acides nucléique et de drogues anticancéreuse dans les cellules hépatique en culture." Université de Renne1.

Viganò, M. Grossi, G. Loglio, A. Lampertico, P.(2018) "Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon?" Suppl 1:79-83.

Vincent,L. (2016)" Le traitement de l'hépatite C."Centre hospitalier universitairede Grenoble.

World Health Organization (WHO 2013)"Model List of Essential Medicines 18th list."

World Health Organization (WHO 2017) "Global Hepatitis Report 2017." ISBN 978-92-4-156545-5

Wright, T.-L. Lau, J.-Y. (1993),"Clinical aspects of hepatitis B virus infection."Lancet ; 342:1340-4.

Wu, M.-H.Ma, W.-L. Hsu, C.-L.Chen, Y.-L. Ou, J.-H. Ryan, C.-K. Hung, Y.-C. Yeh, S. Chang,C. (2010) "Androgen Receptor Promotes Hepatitis B Virus–Induced Hepatocarcinogenesis through Modulation of Hepatitis B Virus RNA Transcription."Science Translational Medicine2010 May 19; 2(32): 32ra35.

Yongjun, T. Cheng-fu, K. Wen-ling, C. Jing-hsiung, J.-O. (2012)"Enhancement of Hepatitis B Virus Replication by Androgen and Its Receptor in Mice."Journal ofVirology ,Vol 86 N° 4.

Yue, F.Wenhua, Z.Yuemei, F.Jiejie, D. Zheng, L.Xiaoyan, Z. Li, L.Jie, B.Huatang, Z. Ling, L.Xueshan, X. (2011)," A Novel Genotype of GB Virus C: Its Identification and Predominance among Injecting Drug Users in Yunnan, China."Journal ofPLoS One ; 6(10): e21151.

Yves, LE.-B. (2008), "Facteur de croissance GH et IGF:physiologie de cet axe somatotrope; fondation Sport Santé."8eme colloque national. Université INSERM Paris.

Zhai, L. Dai, X.Meng, J. (2006), "Hepatitis E virus genotyping based on full-length genome and partial genomic regions." Elsevier, Virus Research 120, P 57–69.

Les sites web :

[1]"Le foie : structure, vascularisation et fonctions." (15/05/2015)<https://saintesante.com › Anatomie › Abdomen ou ventre/anatomie-du-foie>

[2]"Vascularisation et innervation du foie."<http://imedecin.com/Anatomie-viscerale-les-organes/vascularisation-et-innervation-du-foie.html>

[3] "La vésicule biliaire." <http://www.histology.be/atlas/HSH/general/right/HS-Dig-GlAn-VBi.htm>

[4] "Le système digestif : le rôle du foie dans le métabolisme." (17/12/2016)<http://www.lecoeurdelavie.fr/2016/12/le-role-du-foie-dans-le-metabolisme.html>

[5]" Les Fonctions du Foie." (06/10/2014)<http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/fonctions-hepatiques.html>

[6] "Physiologie hépatique." <http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_he_ph.html>

[7] " Le virus de l'hépatite C a été observé pour la première fois." (19/10/2016)<https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-virus-de-l-hepatite-c-observe-pour-la-premiere-fois-au-microscope_107590>

[8]" Génotype du virus de l'hépatite C [VHC]." <http://www.e-sante.fr/genotype-virus-hepatite-c-vhc/guide/972>

[9] " fibrose."<http://www.digopaul.com/fr/english-word/fibrose.html>

[10]"HépatiteA."(12/2015)<http://www.inrs.fr/dms/eficatt/FicheEficatt/EFICATT_H%C3%A9patite-A_1/Fiche_H%C3%A9patite%20A.pdf>

[11] "Infections d'origine professionnelle par les virus des hépatites A, B, C, D et E." (26/07/1999). <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2045>

[12] " L'Hépatite Fulminante." (28/02/2017)<http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/hepatite-fulminante.html>

[13] "Chiffres sur l'hépatite D." (28/04/2017) <http://www.hepatites-info service.org/?Hepatite-D-Chiffres>

[14] "Le traitement de l'hépatite C en 2016." (2016) <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/le-traitement-de-lhepatite-c-en-2016/>

[15]"Les hépatites virales." (15/02/2017)<http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/hepatites-virales.html>.

[16]"Fibrose et cirrhose hépatique." (28/07/2016) <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/cirrhose.html>

Annexe I :

Intitulé de travail : suivie de traitement dans la prise en charge des hépatites

Fiche patient

Numéro identifiant de dossier :

Nom et prénom :

L'état civil (marié ou non) :

Date de naissance : sexe : région :

Date de diagnostic de l'hépatite :

type de l'hépatite	stade de la maladie	Co-morbidité	Circonstances de découverte	étiologie

	vacciné (oui ou non) et où ?	Type de vaccin	rappels de vaccination (oui ou non + date)	réactivation de l'hépatite
l'état de prophylaxie				

Le bilan biologique de l'hépatite :

Les dates / Les paramètres								
ASAT (TGO)								
ALAT (TGP)								
Phosphatase alcaline (Pal)								
Bilirubine indirecte (libre)								
Bilirubine totale								
Bilan de l'inflammation (CRP ou VS)								
La Charge virale								
Ac								
TP								
Autre bilan								

Fibrose et cirrhose :

	oui	non	stade	échographie	radiologie	Ponction et Anapath	Autre tests
fibrose				-			
cirrhose							

Le traitement :

Les effets indésirables de traitement et thérapie complémentaire

Les effets indésirables et quand	traitements	Autres remarques

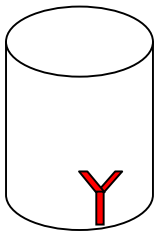
Evolution de la maladie :

□ guéri □ non guéri □cancer □ décède

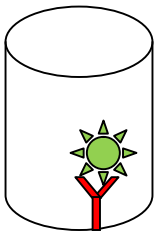
Annexe II : les techniques et les protocoles utilisés

1) Le protocole de l'ELISA:

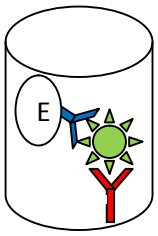
AgHbs (HBV)	Ac anti HCV
1) 20 ml de diluant +100ml de sérum (sans agitation) 2) Incubation 1h (sans lavage) 3) Les témoins 3(-) et 2(+) 4) 50ml conjuguant 5) Incubation 30 min puis lavage 6) Ajouté substrat A (50ml) et B (50ml) • Lecteur à l'œil nu 7) Ajoute d'une solution d'arrêt (50 ml) • Lecteur par spectrophotomètre	1) 100ml de diluant + 50ml de sérum avec agitation 2) Incubation 1h 3) Les témoins 2(-) et 3(+) 4) Lavage 5) 100ml conjuguant (flacon noir) 6) Incubation 30min lavage 7) 180ml substrat • Lecteur à l'œil nu 8) Solution d'arrêt (100ml) • Lecteur par spectrophotomètre



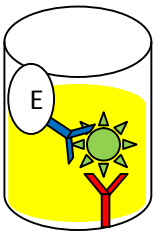
Fixation de l'anticorps n°1



Fixation du virus sur l'anticorps



Reconnaissance du virus par l'anticorps n°2



Coloration du substrat



Appareillage de test ELISA « automatisation de test ELISA EPH DE Médéa » (annexe II)

Annexe III: Résultats et analyse

I) Etude descriptive de la population cible

II) I-3) Les secteurs (régions géographiques) de distribution des patients :

- Le centre : Blida, Boumerdès, Bouira, Tizi-Ouzou, Tipaza, Médéa, Ain Defla, Chelef Djelfa, Bordj Bou Arriredj, Bejaia.
- ALGER
- L'est : Batna, Tebessa, Sétif, Dijil, Skikda, Soukahras, Khenchla, M'sila,
- L'ouest :Rélizane,Tiaret, Mascara, Naama
- Sud : Ourgla, Adrar, Biskra, Elouad.

III) Etude descriptive des Hépatites (A, B et C)

III-1) Répartition des cas selon l'âge HAV :

	Xi	Ni	Nic	Ni Xi	Ni(X - Xi) ²
[2-10[	6	0	0	0	0
[10-18[	14	0	0	0	0
[18-26[	22	4	4	88	47,06
[26-34[	30	3	7	90	62,65
Totale	-	-	-	178	109,71
Les paramètres	La moyenne	Le mode	La médiane	Variance	L'écarte type
Les valeurs	25,43	24,4	25	15,67	3,95

III-2) Répartition des cas selon l'âge VHB

Les paramètres	La moyenne	Le mode	La médiane	Variance	L'écarte type
Age actuel	47,37	43	48	154,5	12,42
Age de découverte	41,06	38	38,33	264,12	16,25

III-3) Répartition des cas selon l'âge VHC

Les paramètres	La moyenne	Le mode	La médiane	Variance	L'écarte type
Age actuel	60	59,8	60,4	149,94	12,24
Age de découverte	54,29	54,8	54,84	165,24	12,85

III-3) Hépatite Virale mixte B et C chronique :

	Xi	Ni	Nic	Ni Xi	Ni (X - Xi) ²
[2-10[	6	1	1	6	1024
[10-18[	14	0	1	0	0
[18-26[	22	1	2	22	256
[26-34[	30	1	3	30	64
[34-42[	38	0	3	0	0
[42-50[	46	2	5	92	128
[50-58[	54	1	6	54	256
[58-66[	62	1	7	62	576
Totale	-	-	-	266	2240
Les paramètres	La moyenne	Le mode	La médiane	Variance	L'écarte type
Les valeurs	38	47,33	44	320	17,89

La répartition des cas selon les complications liées à l'évolution de la maladie :

- la distribution des cas (183) selon les complications HBV et HCV :

	Fibrose	Cirrhose	CHC	Fulminante	Evolution Indéterminée
HBV	93(97,89%)	19(20%)	8(8,42%)	1((1,05%)	7(5,47%)
HCV	9(16,36%)	37(67,27%)	6(10,90%)	/	3(5,45%)

III) Les formules statistiques utilisées :

1) moyenne : $\frac{\sum NiXi}{N}$ 2) mode= $L + \frac{\Delta 1}{\Delta 1 + \Delta 2} \times Ecl$

3) médiane : $L + \frac{ni(x)2}{ni} - \overline{X}^2$ 4) $\sigma^2 = \frac{\Sigma Ni\left(x - \bar{x}\right)^2}{N}$

IV) L'évaluation de la thérapie :

III-1-3) Analyse discriminante des groupes d'étude des patients atteints d'hépatite B :

III-1-3-1) Groupe témoin :

III-1-3-1-4) Représentation des paramètres biologiques en fonction des composantes principales : Variance totale expliquée

Composante	Valeurs propres initiales			Extraction Sommes des carrés des facteurs retenus			Somme des carrés des facteurs retenus pour la rotation		
	Total	% de la variance	% cumulés	Total	% de la variance	% cumulés	Total	% de la variance	% cumulés
1	1,725	28,744	28,744	1,725	28,744	28,744	1,709	28,477	28,477
2	1,470	24,499	53,243	1,470	24,499	53,243	1,420	23,666	52,143
3	1,325	22,083	75,326	1,325	22,083	75,326	1,391	23,183	75,326
4	,909	15,150	90,476						
5	,499	8,317	98,793						
6	,072	1,207	100,000						

III-1-3-2) Groupe traité :

III-1-3-2-3) Représentation des paramètres biologiques en fonction des composantes principales : (Variance totale expliquée)

Composante	Valeurs propres initiales			Extraction Sommes des carrés des facteurs retenus			Somme des carrés des facteurs retenus pour la rotation		
	Total	% de la variance	% cumulés	Total	% de la variance	% cumulés	Total	% de la variance	% cumulés
1	2,952	32,802	32,802	2,952	32,802	32,802	2,854	31,707	31,707
2	2,199	24,431	57,234	2,199	24,431	57,234	1,897	21,072	52,779
3	1,363	15,146	72,380	1,363	15,146	72,380	1,527	16,971	69,750
4	1,028	11,421	83,801	1,028	11,421	83,801	1,265	14,051	83,801
5	,651	7,230	91,031						
6	,505	5,613	96,644						
7	,193	2,146	98,790						
8	,058	,646	99,436						
9	,051	,564	100,000						

III-2-3) Analyse discriminante des groupes d'étude des patients atteints d'hépatite C :

III-2-3-a) Groupe témoin

IV-2-3-a-3) Représentation des paramètres biologiques en fonction des composantes principales : Variance totale expliquée

Composante	Valeurs propres initiales			Extraction Sommes des carrés des facteurs retenus			Somme des carrés des facteurs retenus pour la rotation		
	Total	% de la variance	% cumulés	Total	% de la variance	% cumulés	Total	% de la variance	% cumulés
1	2,207	36,790	36,790	2,207	36,790	36,790	2,202	36,698	36,698
2	1,511	25,192	61,982	1,511	25,192	61,982	1,517	25,283	61,982
3	,964	16,064	78,046						
4	,629	10,489	88,535						
5	,432	7,199	95,734						
6	,256	4,266	100,000						

Méthode d'extraction : Analyse en composantes principales.

III-2-3-b) Groupe traité

IV-2-3-b-3) Représentation des paramètres biologiques en fonction des composantes principales :

Variance totale expliquée

Composante	Valeurs propres initiales			Extraction Sommes des carrés des facteurs retenus			Somme des carrés des facteurs retenus pour la rotation		
	Total	% de la variance	% cumulés	Total	% de la variance	% cumulés	Total	% de la variance	% cumulés
1	3,671	52,436	52,436	3,671	52,436	52,436	3,408	48,684	48,684
2	1,438	20,544	72,980	1,438	20,544	72,980	1,701	24,296	72,980
3	,892	12,747	85,727						
4	,671	9,588	95,314						
5	,300	4,281	99,596						
6	,028	,404	100,000						

Méthode d'extraction : Analyse en composantes principales

IV) Les Tableaux récapitulatifs des résultats :

1) Selon l'âge et sexe ratio :

	Les moyennes d'âge (ans)	Sexe ratio
VHA	25,43	0,75
VHB	47,37	2,88
VHC	60	1,39
VHB+VHC	38	/

2) Selon les moyennes des paramètres de suivi :

		CV		ASAT		ALAT	
		avant	après	avant	après	avant	après
VHB	Groupe témoin	5,31log	/	48,38	/	55,86	/
	Groupe traité	5,59log	2,46log	96,20	48,28	100,91	66,55
VHC	Groupe témoin	4,72log	/	74	/	44,617	/
	Groupe traité	6,36log	4,56log	/	54,54	/	40,70