

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT –

Année 2009

THESE N° 01

**ETUDE DES PRÉVALENCES DES ANTICORPS ANTI-VHC ET DE
L'ANTIGÈNE HBS À TRAVERS LES DONNÉES DU LABORATOIRE DE
MICROBIOLOGIE ET DU SERVICE DE GASTRO-ENTÉROLOGIE DE
L'HÔPITAL IBN SINA DE RABAT.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : 05/01/09

PAR

MME AKILOU HABOU HADIZA

Née le 06/09/1983 à Zinder (Niger)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: *Anticorps anti-VHC, antigène HBs, hépatopathie chronique, prévalence, signe clinique*

JURY

M. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie-Embryologie

PRESIDENT

M. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

M. M A FAOUZI

Professeur de Pharmacologie

JUGES

M. S. EL HAMZAOUI

Professeur agrégé de Microbiologie



Je dédie ce modeste travail :

A Allah, le Seigneur de l'univers ; le Tout-miséricordieux, le Très miséricordieux.

Je n'aurais rien pu réaliser sans Ton assistance.

Je Te suis reconnaissante pour tous les bienfaits dont tu m'as comblée et j'implore Ton pardon éternel.

Seigneur, aide-moi à me rappeler de Toi et à Te vouer un culte exclusif.

Seigneur, accroît mes connaissances et fait en sorte qu'elles me soient profitables ici bas, dans l'au-delà ainsi qu'à mes pères.

A ma très chère famille ;

- *A mon défunt père, cher Papa vous auriez certainement voulu assister au couronnement de ces nombreuses années marquées par vos sacrifices et vos encouragements. Dieu en a décidé autrement ; et certainement vers Lui est le retour. Pour ma part, je reste profondément marquée par votre simplicité et votre philosophie de la vie. J'implore Dieu pour qu'il vous pardonne et vous gratifie d'une place dans Son paradis.*
- *A ma maman chérie. Je ne trouve pas les mots pour t'exprimer toute ma gratitude et mon profond amour pour tous ce que tu fais pour la famille. Tu nous as appris que la vie est un combat. Le courage avec lequel tu fais face aux obstacles dans cette vie force mon admiration et mon respect. je suis fière de toi et j'espère ne pas te décevoir. Que Dieu te garde et t'accorde Sa miséricorde.*
- *A mes frères Ousmane et Abdoulmalik .Le courage dont vous faites cas me touche profondément. Oussou, tu as assumé avec responsabilité ton rôle d'ainé alors que nous étions tous deux loin de nos parents et aujourd'hui tu continue avec le reste de la fratrie. Quant à toi petit abdoul ,tu as là un bon exemple à suivre. Que Dieu vous assiste.*
- *A mes petites sœurs : Aïcha ma confidente, Fatima, Adama , Rakia et mariama , mes adorables petites fleurs, je vous*

souhaite un épanouissement mérité et qu'ensemble nous fassions la fierté de notre mère.

- *A mes grands parents.*
- *A mon tres cher époux Oumarou j'ai l'honneur et le plaisir d'être la compagne. Ce modeste travail est aussi le tiens car tu y a énormément contribué par tes conseils mais aussi ta patience. Qu'Allah renforce notre foi ainsi que nos sentiments, Qu'Il nous conforme a ce qu'Il aime et nous réserve une place dans son paradis éternel.*
- *A notre futur enfant qui viendra bientôt incha Allah remplir de bonheur notre foyer. Que Allah te guide et te bénisse.*
- *A mon oncle Abbas pour tout l'amour et le soin dont tu nous entoure. Que Dieu te récompense.*
- *A ma belle-mère pour ses judicieux conseils.*
- *A ma chère famille marocaine : la famille Essalik qui m'a adoptée, m'a entourée de chaleur humaine et d'amour de Jadida à Rabat, pendant ces longues années loin de mon pays natal. Vous êtes à jamais gravés dans mon cœur et je vous suis très reconnaissante pour tout.*
- *A mes amies et confidentes S.Magagi, H.diakité, K.Essalik. et Samira. Notre amitié est profonde et sincère, merci de m'accepter telle que je suis malgré mes défauts.*

- *A mes amis, compatriotes et promotionnaires Bayé et Younous. Une belle amitié pleine de soutien et de compréhension pendant ces années d'études.*
- *A mes amies et promotionnaires Tata A et Maïga D, vous êtes tous simplement formidables. Malgré, nos diverses origines, nous avons su entretenir une belle amitié.*
- *A mes amis et promotionnaires : Habibou, Maimouna et Moustafa.*
- *A Mme Doumbouya née Mariama Amadou pour tous ce que tu as fait pour moi.*
- *A tous mes autres promotionnaires je vous souhaite une carrière bien réussie pour que nous puissions honorer nos maîtres.*
- *A tous mes frères et sœurs co -religionnaires que j'ai connu, l'environnement que nous avons su créer m'a beaucoup aidé. Que Dieu nous guide et bénisse nos activités.*
- *A toute la communauté nigérienne vivant au Maroc.*

A tous ceux qui de loin ou de près ont contribué à ma formation socioprofessionnelle :

- *A mon cher et beau pays le Niger qui a gratuitement assuré la formation de ses enfants malgré le peu de moyen dont il dispose. J'en suis fière et reconnaissante. Que Dieu t'élève parmi les grandes nations et qu'il me donne l'occasion de servir.*

- *A mon pays d'accueil : le Maroc qui m'as beaucoup donné. J'avoue que tout n'a pas été facile pendant ces 6 années mais l'expérience mérite d'être vécue. Que Dieu renforce les rapports de bonne coopération entre nos deux pays.*
- *A tous les enseignants, ces braves personnes qui m'ont instruite de l'école primaire jusqu'à l'université. Je vous suis pleine de reconnaissance pour le savoir que m'avez inculqué car vous avez contribué à l'agencement de l'édifice du modeste savoir que j'ai acquis durant ces interminables années d'études. Que DIEU vous gratifie de la meilleure récompense.*
- *A tous le personnel du laboratoire de microbiologie de l'hôpital IBN Sina de Rabat notamment Mme Sayr, M. Jouddour et Mme Jelloun pour leur précieuse collaboration, leur gentillesse et leur disponibilité. J'ai beaucoup appris avec vous lors de mon stage de quatrième année.*



Remerciements

❖ **A mon maître et Président de jury le Professeur Omar CHOKAIRI**

Nous sommes honorés d'avoir bien voulu présider notre jury. Votre courtoisie et votre ouverture d'esprit nous touchent profondément. Veuillez retrouver en cette thèse cher maître, l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

❖ **A mon maître et rapporteur de thèse le Professeur Mimoun ZOUHDI**

C'est un grand honneur et un plaisir de préparer notre thèse sous votre direction. Vos qualités professionnelles et humaines nous marqués tout au long de cet encadrement. Veuillez accepter cher Professeur, mon profond respect ainsi que ma sincère gratitude.

❖ **A mon maître et juge, le Professeur Moulay El Abbes FAOUZI**

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant spontanément de faire partie de notre jury malgré vos diverses occupations. Veuillez croire cher maître à l'expression de notre sincère gratitude.

❖ **A mon maître et juge, le Professeur Sakina EL HAMZAOU**

Nous sommes très sensibles à votre disponibilité. C'est un honneur pour nous d'accepter de juger ce modeste travail que nous soumettons avec plaisir. Veuillez accepter cher professeur l'expression de notre profond respect.

❖ A mon maître le Professeur Essaid qui m'a permis de consulter les dossiers de son service. Je vous suis reconnaissante.

❖ A tout le personnel de la faculté de Médecine de Pharmacie de Rabat, du laboratoire de microbiologie de l'hôpital Ibn Sina particulièrement à Madame Sayr, et celui du service de gastro-entérologie de cet hôpital.

SOMMAIRE

Introduction	1
Première partie : Etude bibliographique	4
Chapitre 1 : les virus des hépatites B et C	5
I. Historique	6
II. Aspects virologiques	7
II.1. Taxonomie	7
II.2. Variabilité du génome viral	8
II.3. Morphologie et structures virales	9
II.3.1. Virus de l'hépatite B	9
II.3.2. Le virus de l'hépatite C	12
II.4. Cycle de réplication	14
II.4.1. Cas du virus de l'hépatite B	14
II.4.2. Cas du virus de l'hépatite C	15
II.5. Pouvoir pathogène et pathogénèse	16
II.5.1. Le virus de l'hépatite B	16
II.5.2. Le virus de l'hépatite C	18
II.6. Propriétés physico-chimiques	20
Chapitre 2 : Structure et fonctions du foie	22
I. Structure	23
II. Fonctions	28
Chapitre 3 : Les hépatites virales B et C	30
I. Aspects épidémiologiques	31
I.1. Histoire naturelle des hépatites virales B et C	31
I.1.1. Histoire naturelle de l'hépatite B	31
I.1.2. Histoire naturelle de l'hépatite C	32
I.1.3. Facteurs de chronicité des hépatites virales C et B	33
I.2. Répartition géographique à travers le monde	35
I.3. Mode de transmission	37
I.4. Les populations à risque	38
I.5. Prophylaxie	39
I.5.1. La vaccination	40
I.5.2. La sérovaccination	41
I.5.3. Autres mesures préventives	42
II. Aspects cliniques	42
II.1. Les types de manifestations	43

II.1.1.	Les manifestations hépatiques	43
II.1.2.	Les manifestations générales ou extra-hépatiques.....	48
II.2.	Les formes cliniques.....	50
II.2.1.	Formes fulminantes.....	50
II.2.2.	Formes aiguës.....	50
II.2.3.	Formes Chroniques	50
III.	Aspects diagnostiques au laboratoire	51
III.1.	Les techniques de diagnostic.....	52
III.1.1.	Techniques d'hybridation moléculaire	52
III.1.2.	Polymerase Chain Reaction (PCR).....	52
III.1.3.	Immuno - enzymologie : Technique ELISA.....	53
III.2.	Les marqueurs biologiques et leur évolution	54
III.2.1.	L'hépatite virale B	54
III.2.2.	L'hépatite virale C	56
IV.	Aspects thérapeutiques	59
IV.1.	Traitement de l'hépatite B chronique	59
IV.2.	Le traitement de l'hépatite chronique C	61
IV.3.	Inconvénients et Perspectives.....	62
IV.3.1.	Inconvénients	62
IV.3.2.	Perspectives.....	63
	Deuxième partie : Etude pratique	64
	Chapitre 1 : Matériel et méthode.....	65
I.	Objectifs de l'étude	66
II.	Le cadre de l'étude.....	66
III.	Le type d'étude	67
IV.	La population	67
V.	Critères de sélection.....	68
VI.	Réalisation de la collecte et des analyses des données.....	68
VI.1.	La collecte de données au sein du laboratoire de microbiologie	69
VI.1.1.	Renseignements cliniques : critères d'inclusion.....	69
VI.1.2.	Déroulement de la collecte.....	71
VI.2.	La collecte de données au sein du service de gastro- entérologie..	71
VI.3.	Analyse des données	72
	Chapitre 2 : Résultats.....	73
I.	Les bases de données	74
II.	Analyse des données du laboratoire de microbiologie	74
II.1.	Caractéristiques de la population	74
II.1.1.	Le sex-ratio.....	74

II.1.2.	Fréquence de demandes d'analyse par service	75
II.2.	Renseignements cliniques	75
II.2.1.	Analyse quantitative.....	75
II.2.2.	Analyse qualitative.....	78
II.3.	Les prévalences	81
II.3.1.	Prévalences générales	81
II.3.1.	Prévalence des analyses positives.....	81
II.3.2.	Prévalence de l'antigène Hbs et des anticorps anti-VHC	82
II.3.3.	Prévalence des marqueurs selon le sexe	83
III.	Analyse des données du service de la Médecine C	83
III.1.	Les caractéristiques de la population	83
III.1.1.	Le sex-ratio.....	83
III.1.2.	L'âge	83
III.2.	Les renseignements cliniques.....	85
III.3.	Prévalences	86
III.3.1.	Prévalence des marqueurs étudiés	86
III.3.2.	Prévalence générale par tranche d'âge.....	87
III.3.3.	Prévalence des différents marqueurs par tranche d'âge.....	87
III.3.4.	Prévalence des marqueurs selon le sexe	89
III.4.	Etude des cas des cirrhoses et de carcinome hépatocellulaire	89
III.4.1.	Cas des cirrhoses	89
III.4.2.	Cas d'hépto-carcinome.....	91
	Chapitre 3 : Discussion	93
I.	Apport de notre étude.....	94
II.	Forces et faiblesses de l'étude.....	94
II.1.	Les forces.....	94
II.2.	Les faiblesses.....	95
III.	Interprétation des résultats et enquête comparative	96
	Conclusion générale et perspectives	105
	Références	108

Liste des figures

Figure 1 : Virus de l'hépatite B vu en microscopie électronique.	10
Figure 2 : Structure et expression du génome du VHB	11
Figure 3 : Virus de l'hépatite C vu en microscopie électronique.	12
Figure 4: Représentation du génome du virus de l'hépatite C.....	13
Figure 5: Anatomie du foie (Vue sur la face supérieure du foie)	23
Figure 6: Coupe histologique du foie.	27
Figure 7: Répartition de la prévalence de l'hépatite B dans le monde.	36
Figure 8: Répartition de la prévalence de l'hépatite C dans le monde.	36
Figure 9 : Evolution des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite B aigue	56
Figure 10 : Evolution des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite B chronique.	56
Figure 11 : Evolution des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite C aigue.	58
Figure 12 : Evolution des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite chronique C.	58
Figure 13 : Répartition des demandes d'analyses relevées par service.	75
Figure 14 : Fréquence des signes cliniques.....	76
Figure 15 : Représentation des fréquences de renseignements cliniques par service.....	78
Figure 16 : Taux de positivité pour les renseignements cliniques les plus fréquents.	80
Figure 17 : Prévalence générale des analyses positives.	82
Figure 18: Taux de prévalence des marqueurs biologiques étudiés.	82
Figure 19 : Prévalence des marqueurs biologiques en fonction du sexe.	83
Figure 20 : Nombre de patients par tranche d'âge	84
Figure 21 :Prévalences des marqueurs.....	86
Figure 22: Prévalence générale des marqueurs étudiés par tranche d'âge.....	87
Figure 23 : Prévalence de l'antigène HBs par tranche d'âge.....	88
Figure 24 :Prévalence d'anti-HCV par tranche d'âge.....	88
Figure 25 : Prévalence de marqueurs étudiés selon le sexe.	89

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des cirrhoses d'après Child-Pugh.	47
Tableau 2: Fréquence de manifestations extra-hépatiques.	49
Tableau 3: Sex-ratio par service.....	74
Tableau 4 : Nombre de renseignements cliniques par service.....	77
Tableau 5: Moyenne d'âge par sexe.....	84
Tableau 6 : Renseignements cliniques et positivité des analyses	85
Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et résultats de la recherche des marqueurs chez les patients présentant une cirrhose.	90
Tableau 8 : Caractéristiques démographiques et résultats de la recherche des marqueurs chez les patients présentant un hépato-carcinome.	92



Liste des abréviations

3TC	Lamivudine ou 2'3' didésoxythiacytidine
Ac HBc	Anticorps HBc
Ac HBe	Anticorps HBe
Ac HBs	Anticorps HBs
ADN	Acide désoxyribonucleique
AEG	Altération de l'état général
AFP	Alpha foeto-protéine
Ag HBs	Antigène HBs
AgHBe	Antigène HBe
ALT	Alanine transférases
AMGR	Amaigrissement
ARN	Acide ribonucleique
ASC	Ascite
AST	Asthénie
Bêta LFd4C	beta-L-5-fluoro-2',3'-didehydro-2',3'-dideoxycytidine beta-
CDC	Centers for Disease Control
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CHOL	Cholestase
CIR	Cirrhose
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CYTO	Cytolyse
DLR	Douleur
ELISA	Enzym Linked ImmunoSorbent Assay
ENCE	Encéphalite
F TUM	Foie tumoral
FTC	Emtricitabine

HEM	Hématémèse
HIS	Hôpital Ibn SINA
HLA	Human Leukocyte Antigen
HMG	Hépatomégalie
HTP	Hypertension portale
ICT	Ictère
IFN	Interferon
Ig G	Immunoglobuline G
Ig M	Immunoglobuline M
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
L-FMAU	Clevudine ou 2'-fluoro-5-méthyl- β -L- arabinofuranosyluridine
MAS	Masse hépatique
ml	Millilitre
Mm Hg	Millimètre de mercure
MST	Maladie Sexuellement Transmissible
NANBH	Non A Non B Hepatitis
ng	Nanogramme
nm	Nanomètre
NOD	Nodule hépatique
OMI	Œdème des membres inférieurs
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORF	Open Reading Frame
PBH	Ponction Biopsie Hépatique
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG-IFN	Interferon pégylé

RIBA	Radio Immunoblot Assay
SMG	Splénomégalie
TMA	Transcription Mediated Amplification
UI	Unité internationale
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VHD	Virus de l'Hépatite D
VIH	Virus d'Immunodeficiency Humaine

A decorative horizontal scroll graphic with a black outline and rounded ends. The left end is rolled up, and the right end is also rolled up. The word "Introduction" is centered within the scroll.

Introduction

Les hépatites constituent une catégorie de maladie du foie se caractérisant par une inflammation des tissus hépatiques et assez souvent, par des lésions permanentes à ceux-ci. Elles peuvent être provoquées par des agents chimiques (alcool, poisons chimiques, médicaments, drogues) mais également par des agents infectieux, qui peuvent être de nature virale, bactérienne ou même parasitaire.

Les hépatites virales B et C sont causées par deux virus hépatotropes appartenant à des familles distinctes. L'une de particularités commune et surtout redoutable de ces pathologies est leur éventuelle évolution vers la chronicité avec des complications majeures telles que la cirrhose ou l'hépatocarcinome. Ce risque d'évolution chronique s'évalue de 5 à 10% pour l'hépatite virale B et jusqu'à 80% dans le cas d'une hépatite C ¹. Il est plus important chez les enfants dont les mères sont infectées par le virus de l'hépatite B lors de la grossesse.

Actuellement, les hépatites virales B et C constituent un véritable problème de santé dans le monde entier notamment dans les pays en voie de développement qui enregistrent les taux de prévalence les plus élevés. En effet, de part le monde, il y a 350 millions de porteurs chroniques d'hépatite virale B et on estime à près de 170 millions le nombre de personnes souffrant d'hépatite chronique C ¹.

Selon l'OMS, le Maroc est classé parmi les pays à prévalence intermédiaire (2 à 8 %) pour l'hépatite B mais à prévalence assez élevée (2.5 à 9.9 %) pour l'hépatite C.

Notre travail consiste à étudier la prévalence de l'antigène Hbs et des anticorps anti - VHC chez des patients présentant des signes cliniques d'une

hépatopathie chronique. Cette étude s'est basée sur les données recueillies à partir du registre du laboratoire microbiologie de l'Hôpital Ibn SINA (HIS) ainsi que sur des dossiers de certains patients de la médecine C.

Dans une première partie, nous allons présenter une étude bibliographique sur les hépatites virales. Cette étude nous permettra de cerner Les aspects historiques, virologiques, épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des hépatites virales B et C.

La seconde partie de notre travail sera consacrée à l'analyse des données recueillies. Ainsi, après avoir présenté les matériels et méthodes utilisés, nous présenterons nos résultats suivis de la discussion. Nous finirons par une conclusion générale et des perspectives.



Première partie : Etude bibliographique



Chapitre 1 : les virus des hépatites B et C

I. Historique

L'année 1885 fut marquée par des épidémies de « jaunisse » survenant après campagnes de vaccination contre la variole qui se faisaient sans respect de conditions hygiéniques.

De 1940 à 1960, la distinction épidémiologique entre les hépatites A et B est établie.

En 1963, l'antigène de surface du virus B (Ag Australia) a été identifié par Baruch Samuel Blumberg de l'Institut de Cancérologie de Philadelphie.²

Cinq ans plus tard, en 1968, il identifia l'antigène comme étant l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs). Il fallait attendre quelques années, exactement en 1970 pour visualiser les particules virales en microscopie électronique.³

La caractérisation des gènes viraux et des modalités de répllication ont suivi avec les progrès techniques et scientifiques. En 1975, MAUPAS et ses collaborateurs ont mis au point un vaccin (HEVAC B[®] de l'Institut Pasteur) dont l'antigène vaccinant était l'enveloppe porteuse de l'antigène HBs, dénuée de pouvoir infectieux mais très immunogène. Le vaccin est préparé à partir de particules purifiées issues de plasmas de porteurs sains.⁴

En 1982, on dispose d'un vaccin de type recombinant. Ce vaccin est efficace à 95% pour éviter l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB); il a été le premier vaccin contre l'un des cancers majeurs de l'homme.

En 1975, Feinstone et ses collaborateurs ont mis en évidence l'existence d'un ou de plusieurs nouveaux agents inconnus causant des hépatites, baptisés NANBH (Non A Non B Hepatitis).⁵

En 1978, Alter et son équipe ont démontré qu'au moins un des agents des NANBH était un agent transmissible.⁶

En 1983, les travaux de Feinstone ont démontré que le chloroforme annulait le pouvoir infectieux de l'agent responsable de l'hépatite B, suggérant que cet agent était probablement un virus enveloppé.⁷

En 1989 à 1991, grâce aux travaux de Choo et Collaborateurs et aux techniques de biologie moléculaire, on aboutit à la découverte du virus de l'hépatite C (VHC).^{8,9}

De 1989 à 1999, la découverte et la caractérisation du virus de l'hépatite C ou VHC ont permis de comprendre le rôle essentiel qu'il joue dans les hépatites post-transfusionnelles et la raison pour laquelle il a tendance à provoquer une infection persistante.

De 1999 à 2005, l'étude de la réplication virale in vitro et in vivo a contribué à une meilleure connaissance du virus de l'hépatite C. Ainsi, en 2005 un système permettant pour la première fois de reproduire l'intégralité du cycle viral en culture cellulaire a été décrit, ouvrant une nouvelle aire pour les recherches fondamentales sur ce virus.¹⁰

Les recherches sur le VHC restent d'actualité du fait de l'intérêt que lui porte la communauté scientifique en vue de l'acquisition d'un vaccin.

II. Aspects virologiques

II.1. Taxonomie

Le virus de l'hépatite B (VHB) appartient à la famille des *Hepadnaviridae* en raison de son tropisme hépatique et de la nature ADN de son génome. Il est

considéré comme le prototype de la famille des *Hepadnavirus* telle que définie par le comité international de taxonomie des virus. Les autres *hepadnavirus* sont des virus d'animaux, en particulier celui de l'hépatite de la marmotte américaine (*Marmotta monax*), qui est un modèle expérimental souvent utilisé, en particulier pour l'étude de l'établissement du carcinome hépatocellulaire. Le VHB appartient au Genre : *Orthohepadnavirus*. Ce virus a 8 génotypes (de A à H).

Le virus de l'hépatite C fait partie de la famille des *Flaviviridae*, comprenant les genres *flavivirus*, *pestivirus* et *hepacivirus*. Les *Flaviviridae* incluent plusieurs pathogènes humains importants, dont les virus de la dengue, de la fièvre jaune, de l'encéphalite transmise par les tiques et du Nil occidental. Le VHC est le seul représentant du genre *Hepacivirus*. Il existe six génotypes (de 1 à 6) et plus de 90 sous-types.

II.2. Variabilité du génome viral

L'importance de la variabilité du génome du VHB est restée longtemps insoupçonnée du fait de la complexité et de l'organisation très compacte du génome viral.^{11,12}

Il existe différents sous-types du VHB correspondant à une variabilité dans les épitopes de l'antigène de surface. Cette variabilité est définie par une hétérogénéité du génome viral. La divergence génomique a permis de regrouper les différentes souches du VHB en huit (A-H) types génomiques ou génotypes. Cette divergence dans la séquence nucléotidique complète du génome entre deux souches différentes est supérieure à 8%. Leur répartition géographique est très hétérogène dans le monde. A côté des sous-types et génotypes, il faut individualiser l'existence de variantes du VHB qui correspondent à l'apparition

de mutations ponctuelles ou de délétions voire à des insertions de séquences d'acide nucléique dans le génome viral au cours de l'infection virale.

Le VHC est connu pour la grande variabilité de son génome du fait de son important potentiel de mutation. L'analyse des séquences en acides nucléiques a permis de subdiviser les souches en trois niveaux hiérarchiques: le génotype, le sous-type et les quasi-espèces. Les souches VHC sont classées en 6 génotypes majeurs et plusieurs sous-types (14 à 54 sous-types). Il peut y avoir jusqu'à 34 % de divergence entre les séquences nucléotidiques de 2 génotypes du VHC.¹³ Ces différents génotypes présentent une distribution géographique différente et jouent un rôle sur la durée du traitement.

II.3. Morphologie et structures virales

II.3.1. Virus de l'hépatite B

II.3.1.1. Morphologie

L'examen au microscope électronique des sérums infectés montre :

- Des formes sphériques très nombreuses de 22 nanomètres de diamètre et des tubules de même diamètre, mesurant jusqu'à 230 nm. Leur présence est due à un excès de production d'antigènes HBs qui s'auto-assemblent en structures dépourvues de génome viral. Ces particules ne sont pas infectieuses.
- Des virions sphériques, plus rares mais plus grands (42 nm). Ils comportent une partie centrale ou " core " de 27 nm correspondant à la nucléocapside (génome et capsid) et une partie périphérique correspondant à l'enveloppe. Ces particules dénommées particules de Dane sont très minoritaires par rapport aux particules non infectieuses

(10^8 contre 10^{13} particules/ml de sérum) et se caractérisent par leur pouvoir infectieux.

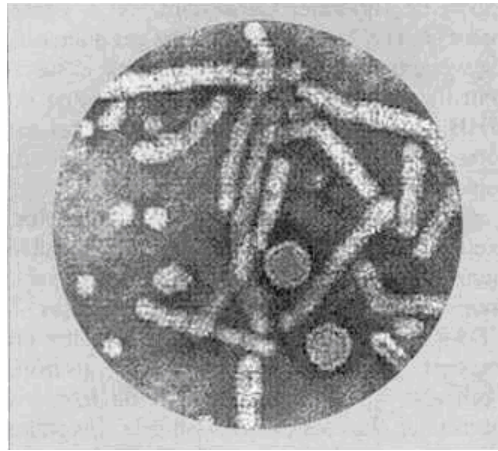


Figure 1 : Virus de l'hépatite B vu en microscopie électronique.¹⁴

II.3.1.2. Structure du VHB

Le virus de l'hépatite B comporte :

- Un génome constitué d'ADN circulaire, bi-caténaire sur environ 3/4 de sa circonférence, de petite taille (1,6 millions de Dalton = 3200 paires de base). Il possède un brin circulaire de polarité négative ou brin long L (-) et un brin incomplet de polarité positive ou brin court S (+). Ce génome contient 4 gènes dont les différents cadres de lecture se chevauchent dans la même orientation :
 - ✓ **Gène S** : Il comporte 3 régions : pré S1, pré S2 et S. La région la plus importante est la région S qui code la spécificité antigénique HBs au niveau de l'enveloppe du virus.
 - ✓ **Gène C** : Il code pour la capsid et il est formé de 2 régions : pré C et C qui conduisent à la production de deux types de protéines

(antigène HBc et antigène HBe) porteuses de spécificité antigénique particulière.

- ✓ **Gène P** : Il code pour la polymérase du virus, enzyme permettant la réplication du virus et douée d'une activité transcriptase inverse.
- ✓ **Gène X** : Il permet la production d'une protéine X ou protéine trans-activatrice impliquée dans le pouvoir oncogène du VHB.
- L'ADN polymérase : cette enzyme est impliquée dans la réplication virale et possède une activité transcriptase inverse qui permet la synthèse de l'ADN à partir de l'ARN pro- génomique. Cette activité de transcriptase inverse rapproche le VHB des rétrovirus et explique l'action pharmacologique de certains antirétroviraux sur ce virus.

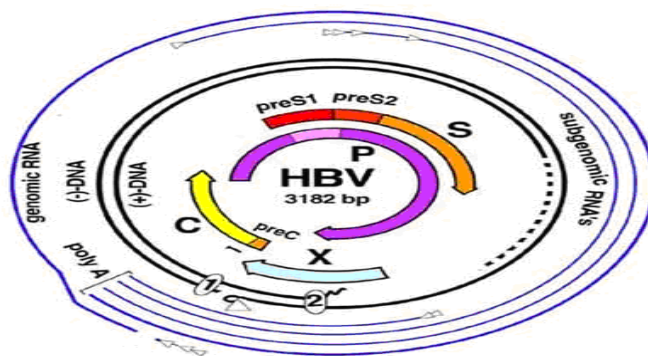


Figure 2 : Structure et expression du génome du VHB ¹⁵

- La capside ou core qui contient le génome est faite d'antigène HBc (c pour capside) associé à un autre antigène dénommé antigène HBe. Elle a 27 nm de diamètre, elle est entourée d'une enveloppe.
- L'enveloppe : elle est non membranaire, formée de lipides cellulaires et de protéines virales (antigène HBs, s pour surface). Sur l'enveloppe, est

également localisé un récepteur qui intervient dans la phase de pénétration des virus dans l'hépatocyte. Malgré son enveloppe, le virus de l'hépatite B est un virus résistant.

II.3.2. Le virus de l'hépatite C

II.3.2.1. Morphologie

Les virions sont uniformes, enveloppés et essentiellement sphériques ou icosaoédriques, avec une taille d'environ 50 nm de diamètre. La nucléocapside a un diamètre de 25 à 30 nm .^{16, 17}

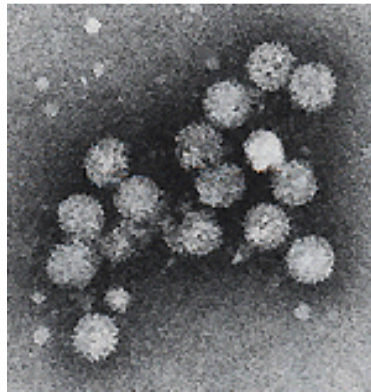


Figure 3 : Virus de l'hépatite C vu en microscopie électronique.¹⁸

II.3.2.2. Structure

Les différents composants du VHC sont :

- **Le génome** : il est constitué d'un ARN simple brin de polarité positive, non segmenté et linéaire. Long d'environ 10 kilobases, il comporte un cadre de lecture ouvert (ORF : Open Reading Frame) flanqué par 2 régions non codantes 5'NC et 3'NC qui jouent un rôle essentiel dans la réplication.

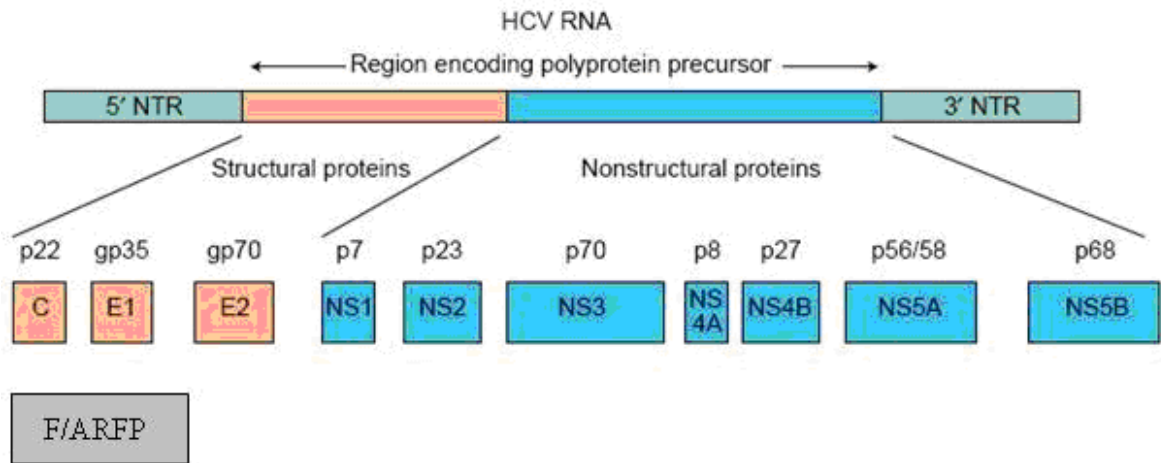


Figure 4: Représentation du génome du virus de l'hépatite C.¹⁹

- **La capside** : Elle présente une symétrie icosaédrique. Elle est constituée des protéines structurales C et comporte 32 capsomères qui entourent et protègent le génome du virus.
- **L'enveloppe** : Elle est constituée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées deux glycoprotéines d'enveloppe organisées en hétérodimères : E1 et E2.²⁰
- **Les protéines non structurales** : Ce sont des enzymes ou de cofacteurs de la réplication. Il s'agit de :

NS1 : Sa fonction est inconnue. Elle serait liée à la protéine NS2

NS2 : Elle aurait une fonction métabolique de clivage entre NS2 et NS3

NS3 : C'est la protéine majeure de réplication du virus avec une activité protéolytique intense, ce qui en fait un candidat de choix à un traitement spécifique antiviral.

NS4 : Elle est scindée en 2 sous- unités NS4a et b, cette région joue un rôle d'activation de la réplication en s'associant à l'activité de la région NS3.

NS5 : Elle aussi est scindée en *NS5a* et *b*. La sous-région *a* serait impliquée aussi dans la résistance à l'interféron ; la sous-région *b* est très conservée et serait en fait la polymérase du virus.

II.4. Cycle de réplication

II.4.1. Cas du virus de l'hépatite B

La réplication des *hépadnavirus* est complexe et très différente de celle que l'on trouve chez les autres virus animaux à ADN. Elle passe par une phase de transcription inverse qui la fait apparenter aux rétrovirus.^{11,21} Les différentes phases de la transcription sont connues grâce à plusieurs études.^{22,23}

L'attachement sur l'hépatocyte se fait par l'interaction entre l'antigène *préS1* du côté virus et par l'albumine humaine polymérisée du côté de l'hépatocyte. Il y a libération du nucléocapside dans le cytoplasme et migration de l'ADN viral dans le noyau cellulaire suivie de transformation de l'ADN viral en ADN double brin complet, super enroulé. Le brin L (-) est transcrit en ARN par une ARN polymérase de l'hôte et plusieurs ARN de différentes tailles sont synthétisés. Le plus long de ces transcrits est un "pro-génome", les transcrits plus courts sont les ARN messagers correspondant aux 4 gènes du virus et qui seront traduits au niveau des ribosomes. L'encapsidation de l'ARN pré-génomique se fait par les antigènes capsidiques avec l'ADN polymérase qui fabrique, à partir de ce pro-génome d'ARN, le génome d'ADN définitif ; les particules néoformées sont libérées et partent coloniser d'autres cellules.

La phase "d'intégration" où l'ADN viral s'intègre dans le génome de l'hépatocyte fait suite à cette première phase de multiplication. Elle est aléatoire.

II.4.2. Cas du virus de l'hépatite C

Grâce à plusieurs travaux menés sur le VHC, on a pu ressortir les grandes lignes de sa multiplication.

Ainsi, le VHC se lierait à un récepteur spécifique qui existe à la surface de la cellule hôte pour y entrer par endocytose. Les récepteurs candidats identifiés jusqu'à maintenant sont la tétraspanine CD 81 et le récepteur *scavenger* SR-BI, deux molécules cellulaires qui interagissent avec E 2.²⁴ Une fois à l'intérieur de l'hépatocyte, il y a décapsidation du virus et libération du génome viral dans le cytosol où se déroule l'ensemble du cycle répliatif.

Les étapes précoces du cycle répliatif sont associées à la traduction de l'ARN et à l'expression des gènes viraux. Les protéines virales sont obtenues après clivage enzymatique d'un unique précurseur poly-protéique, à l'exception de la protéine F/ARFP issue d'un autre cadre de lecture. Les protéines structurales de l'enveloppe et de la nucléocapside sont codées en 5' du génome, suivies par les protéines non structurales servant à la répliation du génome viral, telle une ARN polymérase ARN dépendante (NS5b) et des cofacteurs de la répliation virale notés NS2 à NS5a.²⁵ Après la synthèse protéique, les protéases virales sont responsables de la maturation des protéines non structurales.^{26,27,28} À un certain niveau d'expression des gènes viraux, la traduction est inhibée par un mécanisme indéterminé et la répliation du génome viral est initiée, une fois le génome dépourvu de l'ensemble des ribosomes. La répliation a lieu au niveau d'une structure membranaire dérivée du réticulum endoplasmique, le « membrane web ». L'ARN négatif est synthétisé par la répliacase NS3-5b codée par le virus. Cet ARN sert de matrice pour la production de quantités excessives d'ARN viral de polarité positive. Les particules virales s'assemblent à partir des

protéines structurales et des génomes néo-synthétisés. Les virions bourgeonnent au niveau du réticulum endoplasmique ; ils sont dirigés vers la membrane plasmique puis libérés et sécrétés à l'extérieur de la cellule par l'appareil de Golgi.^{29,30}

Note : Dernièrement, une nouvelle protéine nommée F a été découverte. La protéine F est exprimée par un décalage du cadre de lecture dans la séquence codant pour la protéine de la nucléocapside.^{31,32} La fonction de cette protéine est présentement inconnue.

II.5. Pouvoir pathogène et pathogénèse

II.5.1. Le virus de l'hépatite B

L'homme est le seul hôte naturel. L'infection d'autres primates en captivité a été attribuée principalement à la fréquentation de l'homme. Les cellules permissives sont les hépatocytes. L'ADN viral a été retrouvé en faible quantité dans des sites extra-hépatiques tels que les cellules mononuclées.

Le VHB n'est pas directement cytopathogène pour les cellules hépatiques. La maladie est due à la réaction immunitaire du sujet plus qu'à l'action du virus lui-même. La réponse immune contre les antigènes viraux a donc été impliquée dans la pathogénie des lésions hépatiques et de l'élimination virale.^{11,12}

Les hépatocytes infectés se comportent comme des néo-antigènes suscitant une réaction immunitaire à médiation cellulaire et humorale. La pénétration virale provoque, dans un premier temps, une réaction immunitaire avec formation de complexes immuns responsables de la phase prodromique. Les anticorps et lymphocytes T cytotoxiques engagés sont la cause de la lyse des cellules hépatiques. La cible des lymphocytes T cytotoxiques (ou CD 8) est

vraisemblablement l'antigène HBc membranaire associé aux antigènes HLA de classe I.

Schématiquement, l'hépatite chronique B est caractérisée par trois phases :
30,31

- La première phase est une phase de tolérance immunitaire. Elle est marquée par une multiplication active du virus avec un taux d'ADN sérique élevé, la présence d'antigène HBs dans le sérum, une faible activité de l'hépatite chronique (transaminases normales ou peu élevées et lésions histologiques hépatiques de nécrose et d'inflammation absentes ou minimales) ;
- La deuxième phase est une phase d'immuno-élimination ou de réaction immunitaire caractérisée par une flambée de la réponse immune, elle provoque l'arrêt de la multiplication virale et génère les lésions histologiques d'hépatite chronique. On observe une élévation transitoire, parfois très importante des transaminases et la séroconversion antigène Hbe / anticorps anti-HBe. de l'antigène HBe.^{33, 34} Cette exacerbation de l'hépatite chronique peut être sévère, voire fulminante.
- La troisième phase est une phase de latence virale, résultant de l'immuno-élimination, marquée par l'absence des marqueurs de la multiplication virale et l'absence d'activité de l'hépatite chronique (transaminases normales et absence de lésions d'activité histologique).

Les deux premières phases ont une durée très variable (de quelques mois à des dizaines d'années) en fonction de la date de contamination et du statut immunitaire. En cas de contamination périnatale, la phase d'immunotolérance

est très prolongée et le passage à la phase de « réaction immunitaire » est peu fréquent et tardif. En cas de contamination à l'âge adulte, le passage à la phase de « réaction immunitaire » est fréquent et précoce. Le passage à la phase de latence virale est d'autant plus fréquent et rapide que la réaction immunitaire est plus forte, avec une activité de l'hépatite chronique plus marquée.

Le VHB est un virus oncogène. La cancérogenèse viro-induite peut s'expliquer par de nombreux facteurs intriqués : intégration du génome viral, expression de protéines virales trans-activatrices avec des réarrangements chromosomiques, des mécanismes de cis-activation d'une part et de trans-activation (grâce à la protéine X), rôle de la cytolyse hépatique et de la régénération hépatocellulaire, rôle du stress oxydant.

Certains facteurs ont été incriminés dans l'accentuation la pathogénèse (alcool, co-infection hépatique ...).

II.5.2. Le virus de l'hépatite C

Comme le VHB, l'homme reste l'hôte spécifique du virus de l'hépatite C. La cellule cible majeure du VHC est l'hépatocyte, il infecte également les cellules mononucléées du sang. Ces cellules pourraient servir de réservoir extra-hépatique au virus et intervenir dans la persistance du virus, la sélection de variantes et la réinfection du foie après transplantation.³⁵

Les mécanismes à la base des lésions hépatiques et du développement d'une maladie chronique du foie sont actuellement méconnus. Les travaux *in vivo* sur le chimpanzé ont montré que les hépatocytes infectés par le VHC apparaissent morphologiquement normaux, sans évidence d'effet cytopathique viral.³⁶ L'infiltrat inflammatoire hépatique caractéristique d'une hépatite chronique virale C se compose d'une proportion de lymphocytes T cytotoxiques et

lymphocytes T Helper , spécifiques contre différents antigènes structurels et non structurels du VHC.^{37,38} Des processus complexes de défense immunitaire jouent probablement un rôle dans la pathogenèse. Les processus sont hypothétiques et posés par analogie avec la pathogenèse de l'hépatite B.

Des lymphocytes T cytotoxiques, restreints dans le système HLA de classe I, sont détectés dans le sang et le foie au cours des infections aiguës et chroniques par le VHC.³⁹ Les lymphocytes cytotoxiques ou CD 8 reconnaîtraient les hépatocytes infectés grâce à des oligopeptides qui sont des complexes antigène-épitope présentés à la surface cellulaire par l'intermédiaire de molécules de classe I du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), et procéderaient à leur destruction.

Les lymphocytes T Helper ou Lymphocytes T auxiliaires pourraient grâce aux molécules de la classe II du CMH détecter les cellules atteintes. Ils produiraient des cytokines à action inflammatoire et activatrice de production d'anticorps ou des interférons capables d'entraîner une virolyse sans cytolyse.

De nombreux anticorps sont produits au cours de l'hépatite C. Ils sont responsables de l'immunité humorale mais ne jouent pratiquement pas de rôle dans la défense des cellules infectées. Ils peuvent éventuellement neutraliser les virus circulants. Une des cibles principales des anticorps neutralisants semble être la région hypervariable 1 (HVR1) de la glycoprotéine d'enveloppe E2. Les sérums de patients atteints d'hépatite aiguë ou chronique C contiennent des anticorps capables d'inhiber la fixation des protéines d'enveloppe du virus à des lignées cellulaires in vitro, en particulier des lignées d'origine hépatocytaire. D'autres cibles des réponses anticorps existent sur le génome viral, mais le rôle de ces réponses dans la protection contre l'infection est mal connue. Aucune

différence qualitative ou quantitative des réponses humores n'a été impliquée dans la guérison ou la persistance de l'infection après l'épisode aigu.⁴⁰

Le mécanisme d'oncogenèse lors d'infection par le virus de l'hépatite C reste obscur. Lors de l'infection par ce virus, le carcinome hépatocellulaire ne survient que rarement en l'absence de cirrhose et pratiquement jamais sur un foie normal. Contrairement à celui du virus de l'hépatite B, le pouvoir oncogénique du VHC semble plus limité.

II.6. Propriétés physico-chimiques

Le VHB est résistant. Il résiste plusieurs jours dans le milieu extérieur. Son inactivation virale ou perte du pouvoir infectieux avec maintien du pouvoir immunogène de l'Ag HBs peut se faire

- Par chauffage à 60°C pendant 10 heures.
- Par chauffage à 100°C pendant 5 minutes.
- Par acidification à pH inférieur à 2,4 pendant 6 heures

La décontamination des objets ou matériel contaminés

- Par chauffage à 170°C pendant 1 heure en chaleur sèche.
- Par chauffage à 120°C pendant 15 minutes à l'autoclave.
- Par chauffage à 98°C pendant 20 minutes à l'autoclave.
- par traitement chimique :
 - ✓ Eau de Javel à 10% pendant 2 heures.
 - ✓ Oxyde d'éthylène à 5% pendant 30 minutes.
 - ✓ Glutaraldéhyde à 2 % pendant 2 heures.

✓ Glutaraldéhyde à 2 % à 20°C à pH 8,6 pendant 10 minutes.

La simple irradiation aux ultraviolets ne détruit pas le virus lorsqu'il se trouve dans le plasma ou le sérum. Seul le couplage des ultraviolets à la bêta-propiolactone est efficace.

Le VHC survivrait dans le sang séché pendant de longues périodes voire même des semaines. Étant donné que le VHC est un virus enveloppé, les mesures générales de désinfection efficaces contre le virus de l'hépatite B peuvent s'appliquer au VHC.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left side and rounded corners on the top and right. The text is centered within this border.

Chapitre 2 : Structure et fonctions du foie

Le foie est l'organe qui, chez l'homme, est le plus volumineux et le plus complexe sur le plan métabolique. C'est un organe à multiples fonctions vitales. Il occupe la région de l'hypocondre droit. Il pèse entre 1400 et 1600 grammes et mesure une dizaine de centimètres dans sa plus grande hauteur.

I. Structure ⁴¹

Au plan anatomique, il est formé de deux grands lobes, le lobe droit et le lobe gauche, délimités par le ligament falciforme vers l'avant, le ligament hépato-gastrique et le sillon du ligament rond vers l'arrière.

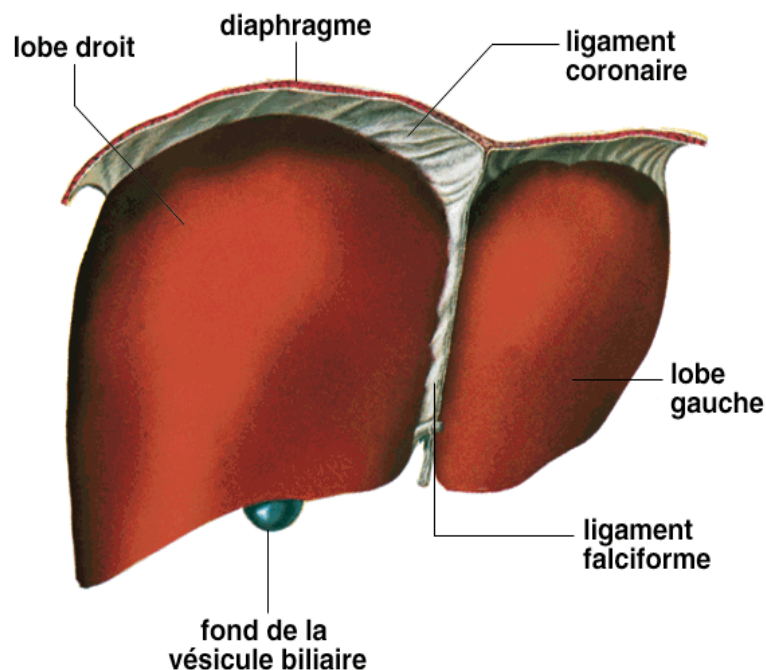


Figure 5: Anatomie du foie (Vue sur la face supérieure du foie) ⁴²

Au plan fonctionnel, le foie est divisé en huit segments correspondant à la répartition interne des vaisseaux et des canaux. Chaque segment est doté d'un pédicule de vaisseaux portes et de canaux portes. Il est drainé par des veines

hépatiques situées dans les plans séparant les segments. Les segments ne présentent aucun repère superficiel permettant une délimitation précise.

Au plan microscopique, le foie est constitué d'une multitude d'unités fonctionnelles individuelles, appelées « lobules ». Chaque lobule est limité par quatre à six espaces portes et possède une veine centro-lobulaire. Toutefois, au plan physiologique, c'est l'acinus qui est l'unité la plus logique. Le centre de l'acinus est occupé par l'espace porte, tandis que les veinules hépatiques terminales (ou veines centro-lobulaires) se trouvent à la périphérie.

Le foie a une alimentation sanguine double. La veine porte, qui draine la circulation splanchnique et fournit au foie 75 % du débit sanguin total, et l'artère hépatique, qui apporte les 25 % restants. Les ramifications de chacun de ces vaisseaux pénètrent dans l'acinus au niveau de l'espace porte. Le sang passe ensuite dans les capillaires sinusoides entre les travées d'hépatocytes, vers la veinule hépatique terminale où se déversent plusieurs acini adjacents.

La membrane sinusoidale est fenêtrée; sa porosité permet aux nutriments d'atteindre l'espace de Disse et, de là, les hépatocytes. Les veinules hépatiques terminales convergent pour former la veine hépatique qui canalise tout le sang efférent vers la veine cave inférieure.

La circulation lymphatique est assurée par un vaste réseau lymphatique. Les voies biliaires sont de deux sortes :

- Les voies biliaires intra -hépatiques : Les cellules hépatiques déversent la bile dans les canalicules inter-lobaires du lobule hépatique qui se regroupent en canalicules péri-lobaires qui donnent les canaux hépatiques droit et gauche.

- Les voies biliaires extra-hépatiques : la réunion des canaux hépatiques droit et gauche forme le canal hépatique commun qui conflue avec le canal cystique pour former le cholédoque. Le cholédoque passe en arrière du bulbe duodénal pour venir s'aboucher dans l'intestin grêle au même niveau que le canal pancréatique, au niveau de l'ampoule de Vater ou sphincter d'Oddi. La vésicule biliaire est un sac collecteur en forme de poire allongée, d'un volume de 30 à 50 ml et d'où sort le canal cystique.

Sur le plan histologique, on distingue :

- Le lobule hépatique : il comporte trois types d'éléments :
 - ✓ Les travées de Remak composées d'hépatocytes; ces travées sont rayonnantes à partir du centre du lobule occupé la veine centro-lobulaire. L'hépatocyte a une double polarité. Sa face sinusoidale est en contact intime avec le sang portal via la cellule endothéliale. C'est une zone d'échanges intenses où la cellule puise les éléments nécessaires à ses activités de synthèse et de catabolisme et déverse les produits de ces activités. Sa face biliaire délimite le canalicule biliaire, espace sans paroi propre défini par le repli des membranes de deux hépatocytes adjacents.
 - ✓ Les capillaires radiés (ou capillaires sinusoides) qui sont de gros capillaires ayant la même orientation que les travées de Remak. Ils assurent la circulation sanguine depuis les vaisseaux contenus dans les espaces portes jusqu'à la veine centro-lobulaire : la circulation sanguine du lobule hépatique est centripète. Les capillaires sinusoides n'ont pas de membrane basale. Les cellules de revêtement sinusoidales sont de quatre types :

- Cellule endothéliale qui limite le sinusoïde et empêche le sang de s'immiscer dans l'espace de Disse tout en autorisant, par son système de pores, les échanges entre le plasma et l'hépatocyte.
 - Cellule de Küpffer ou macrophage résident qui est situé à l'intérieur du sinusoïde, et a pour fonctions d' « épurer » le sang sinusoidal des impuretés non arrêtées par la barrière intestinale (endotoxines bactériennes, particules minérales ou virales...).
 - Cellule étoilée du foie, également dénommée cellule de Ito ou cellule péri-sinusoidale est située dans l'espace de Disse, elle a pour fonctions le stockage de la vitamine A et la synthèse de la matrice extracellulaire hépatique.
 - Cellules à granulation : Ce sont des lymphocytes dont le cytoplasme comporte des granules contenant de la perforine, une protéine qui attaque les membranes cellulaires. Elles interviennent dans la destruction des cellules tumorales et des cellules infectées par des virus.
- ✓ les canalicules biliaires ne sont pas décelables en technique de coloration courante. Ils sont mis en évidence par des techniques spéciales et se révèlent dépourvus de paroi propre. Le canalicule biliaire véhicule la bile de façon centrifuge en direction des espaces de Kiernan ; à leur proximité, il se continue par le passage de Hering pour aboutir au canal biliaire

- L'espace de Kiernan ou espace porte est formé de tissu conjonctif fibreux à l'intérieur duquel on trouve :
 - ✓ une artériole à lumière arrondie, étroite, et à paroi épaisse composée d'un endothélium et de quelques fibres musculaires lisses,
 - ✓ une veinule à lumière large contenant des hématies et à paroi mince, une fente lymphatique à paroi extrêmement fine,
 - ✓ un canal biliaire à lumière arrondie et à paroi épithéliale formée d'un épithélium prismatique simple.

La matrice extracellulaire du foie comprend une trame de réticuline et plusieurs formes moléculaires de collagène, de laminine, de fibronectine et d'autres glycoprotéines extracellulaires.

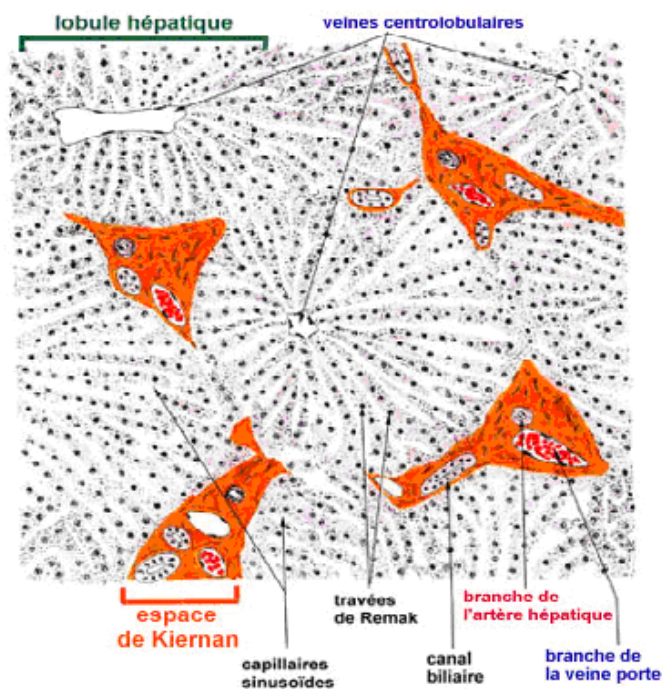


Figure 6: Coupe histologique du foie. ⁴³

II. Fonctions ⁴¹

La physiologie hépatique nous permet de dégager trois principales grandes fonctions :

- la fonction exocrine : le foie est une glande digestive exocrine par sa sécrétion de bile. La bile est un liquide légèrement alcalin, composé essentiellement d'eau, d'acides biliaires, de pigments biliaires et de cholestérol. La sécrétion biliaire est un phénomène continu (un litre de bile par jour); la bile est stockée dans la vésicule biliaire; la contraction de la vésicule et le relâchement sphinctérien libèrent le flux biliaire dans le duodénum par le canal cholédoque au niveau de l'ampoule de Vater cernée par un sphincter lisse, le sphincter d'Oddi. Ces phénomènes sont sous le contrôle du système nerveux autonome et d'une hormone duodénale, la cholécystokinine dont l'excrétion est provoquée par l'apport alimentaire de lipides dans le duodénum. Les acides biliaires émulsionnent les graisses et les vitamines liposolubles, permettant leur digestion par les lipases pancréatiques.
- La fonction endocrine participe au métabolisme intermédiaire notamment:
 - ✓ La fonction glycogénique qui règle taux de glucose sanguin, la régulation de la glycémie est sous contrôle des hormones pancréatiques endocrines (insuline et glucagon).
 - ✓ La synthèse des protéines du plasma sanguin (albumine, fibrogène, complexe prothrombinique) qui sont sécrétées de manière continue vers le pôle vasculaire des cellules.

- ✓ La synthèse et la dégradation des lipides : l'hépatocyte transforme les chylomicrons en lipoprotéines plasmatiques circulant librement dans le sang et assimilables par les tissus de l'organisme; à partir des lipides provenant des chylomicrons et des acides gras apportés par la veine porte, il fabrique des lipides structuraux, des lipides de réserve.
- ✓ La fonction uréogénétique, c'est l'élimination, sous forme d'urée, de substances produites par la dégradation des acides aminés.
- La fonction de détoxification : outre la formation de l'urée précédemment citée, l'hépatocyte permet la détoxification de nombreuses substances grâce à des mécanismes biologiques de conjugaison qui se font soit avec l'acide glycuronique (glycuro-conjugaison), soit avec des ions sulfate (sulfo-conjugaison). L'hépatocyte assure aussi la glycuro-conjugaison des pigments biliaires (essentiellement la bilirubine) produits par les cellules de Küpffer et les macrophages bordants de la rate, déchets de l'hémoglobine évacués par la bile.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and rounded corners on the right, framing the chapter title.

Chapitre 3 : Les hépatites virales B et C

I. Aspects épidémiologiques

I.1. Histoire naturelle des hépatites virales B et C

I.1.1. Histoire naturelle de l'hépatite B

Après un contage avec le virus B, plus de 90 % des sujets adultes non immunodéprimés guérissent et développent des anticorps anti-HBs après une période d'incubation de 50 à 100 jours. Très peu de patients développent une hépatite fulminante. C'est une complication redoutable, elle intervient dans environ 0,1 à 1 % des cas d'hépatite aiguë avec ictère et elle est mortelle spontanément dans 90 % des cas.^{35.38} C'est une indication à la greffe de foie en urgence. Les critères principaux d'hospitalisation en urgence sont un taux de prothrombine inférieure à 50 % et des signes d'encéphalopathie. Elle est plus fréquente en cas de co-infection avec l'hépatite D.

Dans les pays de grande endémie, la contamination mère - enfant aboutit très fréquemment à un état de chronicité. Le portage chronique qui est une infection chronique apparaît chez environ 10 % des sujets ayant fait une hépatite aiguë clinique.

On distingue 3 cas d'évolution chronique :

- Le portage chronique se fait sans aucune lésion hépatique. Les sujets sont des porteurs « inactifs » dont le sang peut être infectant.
- Le portage chronique s'accompagne de lésions histologiques stables et sans gravité: dans les espaces porte du foie, une infiltration inflammatoire de cellules mononuclées persiste plus de 6 mois, les transaminases sont élevées mais il n'y a pas ou peu de signes cliniques. L'antigène HBs est présent dans le sérum associé une fois sur deux à l'antigène HBe. Ce

portage réalise l'hépatite chronique persistante (HCP) ou hépatite chronique faiblement active. Cette forme peut guérir ou se transformer en l'hépatite chronique active.

- Le portage chronique avec des lésions évolutives importantes menant à la mort soit par hépatite chronique active, soit par cirrhose, soit par cancer primitif du foie. Les signes cliniques sont: une grande fatigue, un gros foie, une grosse rate. Les examens biochimiques montrent des transaminases et des gammaglobulines augmentées.

I.1.2. Histoire naturelle de l'hépatite C

L'infection par le VHC a une période d'incubation variable de 30 à 100 jours. Après l'incubation la phase aigue de la maladie se manifeste par un ictère dans 10 à 30 % mais reste asymptomatique dans la majorité des cas. Dans la forme aiguë, les signes cliniques sont souvent d'assez faible intensité, le taux des transaminases est modérément élevé et parfois oscillant.

L'évolution est imprévisible et parfois après une guérison apparente, surviennent des phases de réactivation annonciatrices d'une évolution chronique. L'hépatite C chronique est définie par une infection persistante depuis plus de six mois. L'infection chronique survient dans environ 50 à 85 % des cas. Cette chronicité peut mener à une cirrhose (20 % des cas) qui peut ensuite se traduire en cancer du foie soit 1% à 5% des cas au bout de 20 à 30 ans.⁴⁴ L'hépatite chronique C peut se présenter de trois façons :

- Hépatite chronique avec transaminases normales qui concerne environ 25% des cas chroniques. Elle est définie par l'association : d'anticorps anti-VHC sériques ; d'ARN du VHC détecté par PCR (Polymerase Chain reaction) ; et des transaminases normales sur une période d'au moins 6

mois. Les patients sont habituellement asymptomatiques, mais environ 90% d'entre eux ont des lésions minimales d'hépatite chronique à la biopsie hépatique.⁴⁵

- Hépatite chronique minimale où l'ARN viral est détectable dans le sérum par PCR et les transaminases sont très modérément élevées, parfois fluctuantes. Les lésions de fibrose sont minimales. Elle concerne environ 50% des patients atteints d'hépatite chronique C, ils sont généralement asymptomatiques mais peuvent ressentir une asthénie. L'évolution est très lente et le risque de développer une cirrhose est faible. Cette forme est la plus fréquente chez les patients jeunes.
- Hépatite chronique modérée ou sévère qui est difficile à distinguer de la forme précédente. Les transaminases sont relativement plus élevées. La biopsie hépatique montre des lésions plus marquées et une fibrose plus ou moins extensive. Cette forme d'hépatite chronique C progresse plus vite en présence de certains cofacteurs.

I.1.3. Facteurs de chronicité des hépatites virales C et B

Plusieurs études menées ont démontré l'existence de facteurs favorables à l'évolution chronique des hépatites virales. Ces facteurs conditionnent le pronostic des hépatites B et C. Il s'agit de :

- L'âge : la proportion de cas symptomatiques de l'hépatite aiguë B augmente avec l'âge alors que le risque de passage à une infection chronique diminue.⁴⁶ Une contamination précoce par le VHB entraîne en règle générale une hépatite aiguë asymptomatique mais est associée à un risque élevé (de 90 % à la naissance à 30 % à 4 ans) d'évolution vers une infection chronique. Inversement, lorsqu'elle a lieu après 5 ans,

l'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aiguë symptomatique (30 % à 50 % des cas) et est associée à un risque faible d'évolution vers une infection chronique (5 % à 10 %).¹ De même pour l'hépatite C l'évolution est plus lente chez les malades contaminés jeunes⁴¹ on associe l'âge et le vieillissement à une gravité accrue sur le plan histologique et à la possibilité de la diminution de l'intervalle écoulé avant l'apparition de manifestations tardives telles que la cirrhose.⁴⁷

- Le sexe : l'évolution vers la chronicité est plus fréquente chez l'homme que chez la femme. En effet dans la plupart des études sur les populations adultes, la maladie est plus grave chez les hommes.
- L'immunité : l'évolution est plus fréquente chez les sujets immunodéprimés (sujets ayant une infection VIH, sujets transplantés, hémodialysés.) que chez les sujets immunocompétents.
- L'alcoolisme .^{35, 48}
- La co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)^{49,50,51} ou par le virus de l'hépatite C ou D chez les patients atteints d'hépatite B.⁵²

Pour le VHB, la dose de virus reçue joue dans le pronostic. Avant le dépistage de l'antigène HBs chez les donneurs de sang les hépatites aiguës post-transfusionnelles à VHB étaient les plus graves et tuaient dans 10 % des cas.

Le type génotype du virus VHC joue un rôle non moins important dans l'évolution. En effet le génotype 1b serait plus incriminé dans les hépatites chroniques.

I.2. Répartition géographique à travers le monde

On estime que deux milliards de personnes sont infectées par le VHB, 360 millions ont une infection chronique et le VHB est responsable de près de 1 million de décès par an. On distingue 3 grandes régions géographiques dans le monde :

- Région de forte endémie où la prévalence de l'Ag HBS est supérieure à 8% de la population (Afrique, Asie).
- Région de moyenne endémie où la prévalence de l'Ag HBS est comprise entre 2 et 8%(Afrique du nord, Europe du Sud).
- Région de faible endémie avec une prévalence inférieure à 2% (Europe du Sud et Amérique du nord).

Dans la plupart des pays en développement (Afrique, une grande partie de l'Asie et le Pacifique), les porteurs chroniques représentent 8% à 15 % de la population. Dans ces régions, le cancer du foie causé par l'hépatite B figure parmi les trois premières causes de décès par cancer chez les hommes. La plupart des personnes infectées l'ont été pendant l'enfance.

L'hépatite C est une maladie relativement fréquente. Selon les estimations de l'OMS, 3% de la population mondiale seraient infectés par ce virus et 3 à 4 millions de personnes sont nouvellement infectées chaque année.³⁸ On considère que le VHC est responsable d'environ 20 % des cas d'hépatites aiguës et de 70 % des cas d'hépatites chroniques. L'hépatite chronique C est une cause majeure de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Le Maroc est classé parmi les pays à prévalence intermédiaire pour les deux virus.

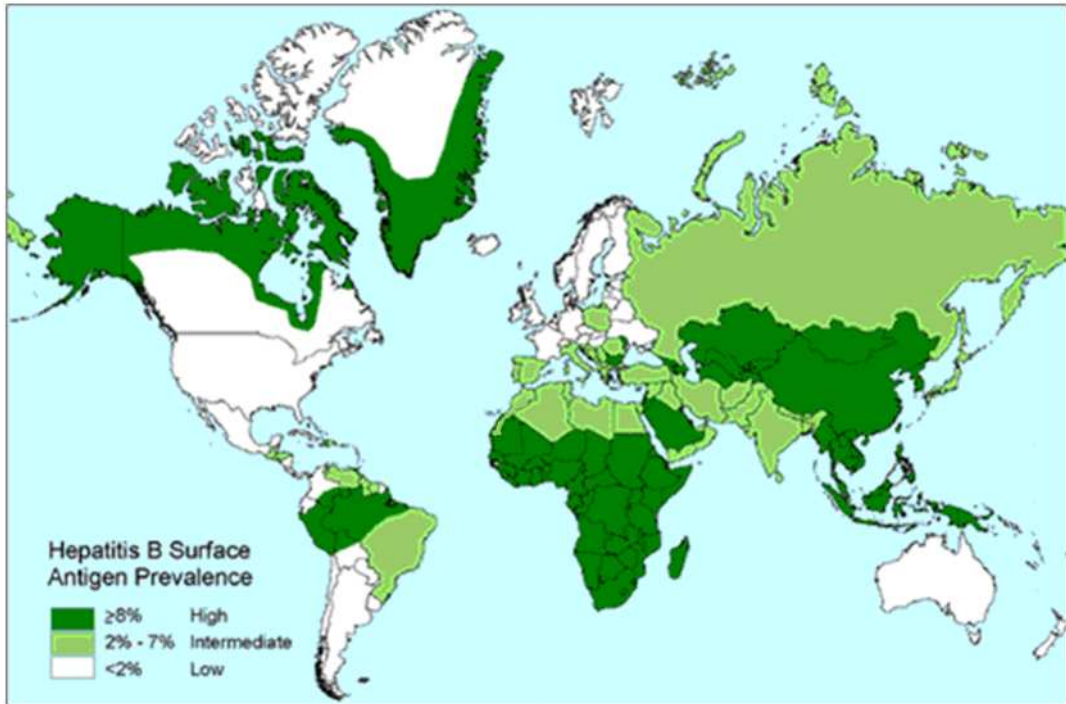


Figure 7: Répartition de la prévalence de l'hépatite B dans le monde.⁵³

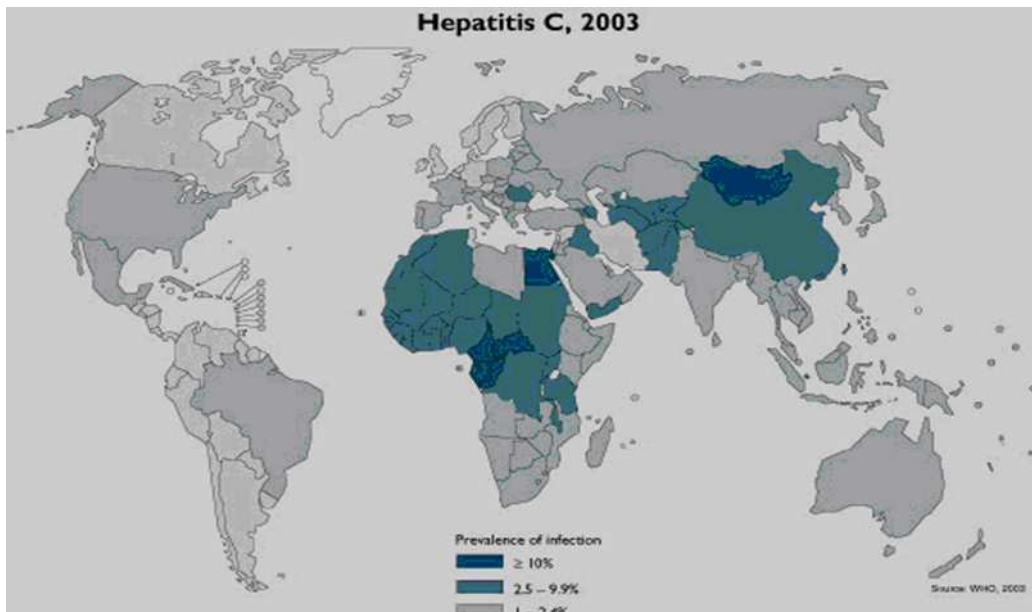


Figure 8: Répartition de la prévalence de l'hépatite C dans le monde.⁵⁴

Au Maroc, il n'existe pas de taux de prévalence fiable pour le VHC. Plus de 400.000 Marocains âgés de 6 à 69 ans sont infectés par l'hépatite C selon une étude basée sur une prévalence moyenne de 1,8%. Selon cette enquête, dans vingt ans, l'hépatite C sera la cause directe d'environ 44.000 décès au Maroc, dont 20% liés au cancer du foie et 80% à la cirrhose.⁵⁵

I.3. Mode de transmission

La contagiosité du virus de l'hépatite B est liée à sa présence dans la plupart des liquides biologiques des sujets infectés et mais aussi à sa résistance. Le principal vecteur du virus est le sang. Les principales voies de contamination sont :

- La transfusion sanguine non sécurisée.
- L'injection ou piqûre accidentelle avec du matériel contaminé. Le VHB est très répandu chez les drogués par voie veineuse partageant leurs seringues.
- L'effraction cutanée ou muqueuse même minime (par acupuncture, rasage, tatouage, piercings, pipetage de produits biologiques) en contact avec du sang contaminé par le virus.
- La voie sexuelle : l'infection à HBV fait partie des maladies sexuellement transmissibles (MST).
- La transmission verticale (mère-enfant) est très importante par sa fréquence et sa gravité à long terme entraînant l'endémie de portage chronique propre au Tiers-monde. Les femmes enceintes porteuses chroniques, même asymptomatiques, de l'antigène HBs peuvent transmettre le virus à leur enfant. Elle est accrue par la présence de

l'antigène HBe dans le sérum (risque de 90 % en cas de séropositivité pour l'antigène HBe et 5 à 20 % lorsque l'antigène HBe est négatif). La transmission du virus à l'enfant est exceptionnelle en cas d'hépatite B aiguë de la mère au début de grossesse. En revanche l'enfant court un risque d'infection dans 50 % des cas d'hépatite B aiguë maternelle durant le troisième trimestre de la grossesse. Sauf exception, la contamination n'est pas intra-utérine, mais prénatale (à J0) et post-natale d'où l'efficacité de la sérovaccination du nouveau-né, à condition d'être commencée dans les 12 premières heures de vie.

- La transmission par les contacts quotidiens intrafamiliaux.

La transmission de l'hépatite C emprunte les mêmes voies que celles de l'hépatite B. La transmission parentérale est très fréquente après transfusion de sang ou de produits sanguins, chez les hémodialysés ou les toxicomanes. La transmission sexuelle semble exceptionnelle (inférieure à 6 %) et la transmission verticale mère-enfant est vraisemblable mais mal documentée. Il existe des cas sporadiques (10 à 30% des cas) dont on ignore le mode de contamination.

Le VHB comme le VHC ne se transmet pas par les éternuements, les accolades, la toux, l'eau ou les aliments, l'utilisation commune de la vaisselle, ou lors des contacts sociaux ordinaires.

I.4. Les populations à risque

Les populations à risque sont les mêmes pour les deux agents pathogènes. Dans les pays développés comme ceux en développement, les groupes à haut risque sont les consommateurs de drogues injectables, les transfusés, les

hémophiles, les malades sous dialyse et les personnes qui ont des rapports sexuels non protégés avec des partenaires multiples.

Dans les pays émergents, la transmission par les contacts quotidiens courants et la transmission mère-enfant à la naissance constituent des risques reconnus surtout chez les enfants dont les mères sont séropositives pour l'antigène HBs mais ils demeurent mal connus en cas d'hépatite C.

Il faut bien retenir que pour le VHB le risque est plus élevé chez le personnel de laboratoire et le personnel soignant, les services les plus dangereux étant de loin les centres d'hémodialyse chronique et les laboratoires qui leur sont attachés.

La vaccination systématique des sujets exposés ou entrant dans une profession exposée a considérablement réduit ce risque.

Remarque : Si l'on compare la contagiosité du VHB à celle d'autres virus comme le virus de l'hépatite C ou le virus de l'immunodéficience acquise (VIH), on s'aperçoit que le risque de contamination accidentelle par piqûre souillée, est de l'ordre de 30 % pour le VHB, 3 % pour le VHC et 0,3 % pour le VIH. Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80 % pour le VHB et de 0,1 à 10 % pour le VIH.

I.5. Prophylaxie

La lutte préventive contre les hépatites virales B et C reste axée sur une sensibilisation en faveur des changements de comportements à risque. Actuellement, seule l'hépatite virale B peut être prévenue par la vaccination. Pour l'hépatite C, la recherche avance, mais reste confrontée à la facilité avec laquelle le génome du virus est capable de muter. Le fait de n'avoir jamais

observé la moindre réponse protectrice après une infection par le VHC constitue également un obstacle pour le développement d'un vaccin. Les chercheurs espèrent produire un vaccin par génie génétique dans un proche avenir.

I.5.1. La vaccination

Depuis 1972, on sait que la présence d'anticorps sériques anti-HBs a un effet protecteur.⁵⁶ En 1975, le premier vaccin (HEVAC B[®] de l'Institut Pasteur) été mis au point. L'antigène vaccinant est l'enveloppe porteuse de l'antigène Hbs, très immunogène. Les vaccins de " seconde génération " font aujourd'hui appel aux techniques du génie génétique. Il existe actuellement trois vaccins produits par génie génétique (ENGERIX B[®], RECOMBIVAX[®], GENHEVAC[®]).

La vaccination est indiquée chez toute personne soumise au risque d'hépatite B. Il convient de vacciner tous les enfants et les adolescents de moins de 18 ans qui ne l'ont pas encore été. Il faut également vacciner les personnes appartenant à des groupes exposés à un risque élevé comme:

- Les personnes ayant un comportement sexuel à risque.
- Les personnes cohabitant avec des personnes infectées par le virus de l'hépatite B.
- Les consommateurs de drogues injectables.
- Les personnes qui ont besoin fréquemment de transfusions ou de produits sanguins.
- Les receveurs de transplantations d'organes et les hémodialysés.
- Les personnes exposées à un risque professionnel, dont les personnels de santé.

- Les nouveau-nés de mère HBs positives.

Dans les régions où il y a fréquemment transmission de la mère à l'enfant, la première dose doit être administrée le plus tôt possible après la naissance (c'est-à-dire dans les 24 heures). On considère comme protecteur un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 mUI /millilitre. La vaccination complète induit une concentration protectrice en anticorps chez plus de 95 % des nourrissons, des enfants et des jeunes adultes.

Cette concentration protectrice diminue avec l'âge. La protection dure au moins 20 ans et devrait se maintenir toute la vie.

Le protocole de vaccination est le suivant :

- 0-1-6 (injection au temps 0 puis 2ème injection 1 mois après et rappel 6 mois après).
- 0-1-2-12(1ère injection au temps 0, 2ème injection 1 mois après, 3ème injection 2 mois après et rappel 1 an après)

En décembre 2006, 164 pays vaccinaient les nourrissons contre l'hépatite B dans le cadre de leurs programmes nationaux de vaccination, soit une augmentation de la couverture par rapport aux 31 pays en 1992, date à laquelle l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté une résolution préconisant la vaccination contre l'hépatite B dans le monde entier. Dans bien des pays où 8 à 15% des enfants devenaient des porteurs chroniques, la vaccination a permis de ramener cette proportion à moins de 1%.⁵⁷

I.5.2. La sérovaccination

Le risque de transmission mère-enfant incite à détecter les mères HBs positives au huitième mois de grossesse pour, en cas de positivité, mettre en

œuvre chez le nouveau-né, dès la naissance, une sérovaccination spécifique (injection d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs). La recherche de l'antigène HBs fait partie du bilan proposé à la femme enceinte à partir du 6ème mois de grossesse. Si l'antigène HBs est présent, l'injection se fait dans les 12 heures suivant l'accouchement à répéter 1 mois plus tard.

I.5.3. Autres mesures préventives

- Le non partage d'objets personnels entrant en contact avec le sang.
- L'abstinence sexuelle ou l'utilisation de préservatifs en cas de partenaires multiples.
- La stérilisation du matériel médical non jetable et le port de gants ou l'usage des aiguilles et des seringues neuves à usage unique.
- La vaccination en cas de séjour dans les régions de haute endémicité.
- Le dépistage des dons de sang et des dons d'organes et inactivation du virus dans les produits dérivés du plasma.
- L'information du public et des agents de santé pour limiter le recours de façon abusive aux injections.

II. Aspects cliniques

Les hépatopathies se traduisent souvent par des anomalies dans les différents « systèmes » hépatiques, c'est-à-dire les hépatocytes (dysfonction hépatocellulaire), l'appareil d'excrétion biliaire (cholestase) et le système vasculaire (hypertension portale). Les manifestations cliniques sont pour la plupart communes aux hépatites virales mais aussi aux formes aiguës et chroniques. Elles peuvent être hépatiques ou extra-hépatiques .

II.1. Les types de manifestations

II.1.1. Les manifestations hépatiques

II.1.1.1. L'ictère

L'ictère, cette caractéristique cardinale des hépatopathies, est un signe d'hyper-bilirubinémie. Il est dû à une obstruction biliaire ou à l'insuffisance hépatocellulaire. Cependant, ce signe clinique est présent dans seulement un tiers des hépatites virales. Il est surtout retrouvé lors des évolutions chroniques.

La bilirubine provient essentiellement de la dégradation physiologique des globules rouges sénescents, avec un apport mineur d'autres sources de l'hème. Elle est insoluble dans l'eau. La bilirubine est transformée en bilirubine conjuguée dans le foie puis sécrétée dans le canalicule biliaire avec les autres constituants de la bile.

II.1.1.2. L'hépatomégalie

Il importe de se rappeler que les hépatopathies graves, y compris une forte proportion des cirrhoses, ne s'accompagnent pas nécessairement d'une hépatomégalie. Une hépatomégalie dure avec des signes d'hypertension portale et/ou d'insuffisance hépatocellulaire correspond le plus souvent à une cirrhose. Elle est inconstante dans les formes aiguës.

II.1.1.3. La douleur

La vraie douleur hépatique est habituellement perçue comme une douleur profonde dans l'hypocondre droit. Elle est souvent accompagnée d'une sensibilité du foie à la palpation, mise en évidence par la compression de la cage thoracique ou par une percussion du poing sur le foie. Ses causes les plus fréquentes sont l'hépatite aiguë et la tumeur maligne.

II.1.1.4. La cirrhose

La définition de la cirrhose est histologique. C'est une affection irréversible et diffuse du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle évolutive ou non qui désorganise l'architecture hépatique. La fibrose hépatique est définie par l'accumulation excessive d'une matrice extracellulaire de composition altérée dans le parenchyme. Il en résulte trois conséquences:

- Une insuffisance hépatocellulaire liée à la diminution du nombre des hépatocytes et à leur mauvaise fonctionnalité.
- Une hypertension portale due à l'élévation de la pression dans la veine porte d'où la formation de voies de dérivation notamment de varices œsophagiennes à l'origine d'hémorragies digestives.
- Un état précancéreux du fait d'une augmentation de la régénération des cellules hépatiques et donc du risque d'altérations génétiques.

II.1.1.4.1. Les signes cliniques de la cirrhose

La cirrhose peut être compensée ou décompensée. La cirrhose dite "compensée" définit un état sans manifestations fonctionnelles, ni de complications de la maladie. Elle correspond au stade A de la classification de Child-Pugh. L'examen trouve une hépatomégalie, qui n'est pas constante. Le foie est dur, à bord inférieur régulier et tranchant, indolore. Il existe des signes d'hypertension portale. Les signes les plus constants sont des symptômes cutanés d'insuffisance hépatocellulaire (angiomes stellaires, érythrose palmaire...). Les complications habituelles de la cirrhose définissent, isolées ou associées, la "décompensation" de la cirrhose. Elles peuvent se caractériser par des manifestations extra-hépatiques dont les différents mécanismes sont liés.

- L'hypertension portale : L'hypertension portale est définie soit par une augmentation de la pression portale au-delà de 15 mm Hg, soit par une élévation du gradient de pression porto-cave au-delà de 5 mm Hg. Ses conséquences sont :
 - ✓ La splénomégalie de l'hypertension portale est responsable pour une grande part d'une granulopénie et d'une thrombopénie.
 - ✓ L'ascite qui est définie par la présence de liquide séro-fibrineux dans la cavité péritonéale. L'ascite est le plus souvent indolore et révélatrice de la cirrhose. Elle peut cependant provoquer des douleurs abdominales lors de son apparition et entraîner un inconfort abdominal et une dyspnée quand elle atteint un volume important. L'ascite se développe lorsque deux conditions sont réunies: une hypertension portale et une rétention hydrosodée.
 - ✓ Les œdèmes des membres inférieurs : L'ascite est fréquemment associée à un œdème des membres inférieurs.
 - ✓ Les hémorragies digestives : elles sont souvent dues à la rupture des varices œsophagiennes formées à partir des dérivations de la circulation portale.
 - ✓ Le syndrome hépato-rénal est une insuffisance rénale fonctionnelle spontanée, survenant à un stade avancé de la cirrhose et ne régressant pas avec le remplissage vasculaire. Son pronostic est très grave.
- L'insuffisance hépatocellulaire et ses conséquences :

- ✓ L'encéphalopathie hépatique : L'encéphalopathie hépatique est définie par l'ensemble des manifestations neuropsychiques liée à l'insuffisance hépatocellulaire, et favorisées par les dérivations porto systémiques. Sa pathogénie est en partie liée à l'hyperammoniémie provenant de la dégradation des protéines dans le côlon par la flore digestive, le cycle de l'urée étant déficient.
- ✓ L'ictère : souvent en rapport avec l'aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire.
- Autres signes : angiomes stellaires, érythrose palmaire, agrandissement de la lunule de l'ongle.

II.1.1.4.2. Diagnostic et évaluation de la cirrhose

La progression de la fibrose dépend de la sévérité de l'activité de l'hépatite chronique, qui peut être précisément évaluée par la ponction biopsie hépatique (PBH). La PBH permet d'une part de préciser le degré d'activité (lésions d'inflammation et de nécrose hépatocytaire), et d'autre part de préciser le stade de fibrose. C'est l'examen le plus fiable pour évaluer le pronostic de l'hépatite chronique et peser l'indication thérapeutique^{30,31}

La classification la plus connue est celle de Child-Pugh, qui, en fonction d'un score clinico-biologique définit 3 stades de gravité croissante. Ceux-ci se définissent en totalisant des points selon le tableau ci-dessous: stade A: 5 à 6 points, B: 7 à 9, C: 10 à 15 points.

Tableau 1: Classification des cirrhoses d'après Child-Pugh. ⁵⁸

Nombre de Points	1	2	3
Bilirubine	<35	35 à 60	>60
Albumine g/l	> 35	28 à 35	<28
Ascite	absente	modérée	permanente
TP %	>50	40 à 50	<40
Encéphalopathie	absente	modérée	invalidante

II.1.1.5. Le carcinome hépatocellulaire

C'est une prolifération néoplasique d'origine hépatocytaire. Il survient presque toujours sur une maladie hépatique : cirrhose dans plus de 90 % ou hépatite chronique virale préexistante, au terme d'une évolution de deux à trois décennies. Le cancer primitif sur foie sain est exceptionnel. Il se développe à partir d'un foyer initial localisé, envahit les vaisseaux portes et métastase dans le foie.

II.1.1.5.1. Les signes cliniques

L'hépatocarcinome peut être longtemps asymptomatique. Cependant, il complique une cirrhose connue, ou être le facteur déclenchant d'une décompensation qui révélera la cirrhose compensée : aggravation d'une hypertension portale avec hémorragie digestive révélatrice; apparition ou majoration d'une ascite ou d'une insuffisance hépatocellulaire. Il peut exister des douleurs liées à l'extension ou à la nécrose de la masse tumorale.

II.1.1.5.2. Les moyens de diagnostic du carcinome hépatocellulaire

Les examens biologiques sont aspécifiques, sauf l'élévation de l'alpha-fœtoprotéine (AFP). Dans 30 % des formes patentes, l'AFP est supérieure à 500 ng/ml; dans 20 % des cas, elle est normale; dans les autres cas, les valeurs intermédiaires se chevauchent avec celles qui sont observées dans l'hépatite chronique ou la cirrhose. Le dépistage chez les sujets à risque repose sur une échographie tous les six mois chez les sujets porteurs de cirrhose non décompensée. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un examen plus coûteux, de seconde intention. Une biopsie dirigée par échographie est utile mais comporte un risque d'ensemencement sur le trajet.

II.1.2. Les manifestations générales ou extra-hépatiques

Elles ne sont pas spécifiques de hépatopathies mais sont fréquentes dans les formes aiguës et chroniques. Pour l'anorexie, le malaise et l'asthénie, leur apparition est assez soudaine dans les formes aiguës mais plutôt insidieuse en cas de chronicité. La fièvre est aussi un signe clinique général retrouvé surtout en cas d'hépatites aiguës.

Les hépatopathies chroniques avancées, en particulier la cirrhose alcoolique, s'accompagnent souvent d'une détérioration de l'état général, d'une perte pondérale et d'un aspect cirrhotique caractéristique.

Le prurit généralisé est la marque distinctive des troubles cholestatiques, en particulier chroniques. Il est rencontré dans les formes aiguës et dans les formes chroniques d'hépatites.

Les troubles de coagulation sont dus à un déficit de synthèse de la plupart des facteurs de coagulation, dont les facteurs II, VII, IX et X dépendants de la

vitamine K. Un dysfonctionnement hépatocellulaire grave s'accompagne donc fréquemment d'une tendance accrue à l'ecchymose et à l'hémorragie, ainsi que de résultats de coagulation anormaux, en particulier.

La thrombocytopénie est fréquente dans les cas de cirrhose, en raison surtout de l'hypersplénisme dû à l'hypertension portale, mais le nombre des plaquettes ne descend pas suffisamment bas pour déclencher des hémorragies.

Les manifestations extra-hépatiques observées au cours de l'infection chronique par le VHC sont neurologiques, musculaires, hématologiques, cardiaques, respiratoires, gastro-intestinales, pancréatiques, rénales, dermatologiques, rhumatologiques. D'après une étude réalisée par Rémy et Collaborateurs⁵⁰ auprès de patients atteints d'hépatites C chronique, sur un exemple de 100 malades les symptômes extra-hépatiques sont retrouvés avec les fréquences suivantes :

Tableau 2: Fréquence de manifestations extra-hépatiques. ⁵⁹

Etat général	70%
asthénie	75 %
diminution physique	43 %
douleurs musculaires	45 %
douleurs articulaires	38 %
céphalées	48 %
sueurs	41 %
mauvaise haleine	39 %
ballonnements	48 %
nausées	39 %
douleur abdominale	33 %

II.2. Les formes cliniques

II.2.1. Formes fulminantes

Les formes fulminantes sont accompagnées des signes suivants :

- L'ictère.
- L'encéphalopathie qui peut aboutir à un coma.
- L'atrophie hépatique.
- Des troubles hémodynamiques : sur le plan biologique il ya un effondrement du taux de prothrombine et du facteur V. ⁶⁰

II.2.2. Formes aiguës

Les formes aiguës d'hépatites B et C sont souvent asymptomatiques dans la plupart des cas. Quelques fois, il apparait des signes généraux tels l'asthénie, le syndrome pseudo-grippal qui précèdent la phase pré-ictérique.

L'hépatite virale B est ictérique dans environ 10 à 30 % des cas tandis que l'ictère n'est retrouvé que dans 5 à 10% des cas. Les jaunisses ne s'accompagnent pas de démangeaisons sauf en cas de cholestase. Il y a une hépatomégalie inconstante, avec ou sans douleurs, des urines foncées et de selles décolorées et des arthralgies inconstantes. Une splénomégalie modérée peut être retrouvée.

II.2.3. Formes chroniques

Elles passent souvent inaperçues car asymptomatiques. Cependant en cas de complications comme la cirrhose ou l'hépatocarcinome, les signes se manifestent.

Les formes chroniques peuvent se manifester aussi par des signes généraux ou signes extra-hépatiques comme :

- L'asthénie.
- L'altération de l'état général.
- Les douleurs abdominales.
- Le prurit.

Des troubles psychologiques, des douleurs musculaires et articulaires ont été rapportés dans les formes chroniques d'hépatite C.

Les redoutables complications de l'évolution chronique des hépatites sont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire qui surviennent à une phase tardive de la maladie. Ils comportent de signes cliniques très évocateurs.

III. Aspects diagnostiques au laboratoire

Le diagnostic des hépatites virales au laboratoire fait intervenir différents examens biologiques. Ces examens sont d'ordre :

- Biochimiques : bilan hépatique, bilan sanguin, bilan rénal.
- Hématologiques (taux des facteurs de coagulation, des plaquettes et des leucocytes) pour prévenir les complications comme l'hépatite fulminante.
- Histologiques pour le diagnostic, le pronostic et le suivi des cas chroniques.
- Virologiques pour déterminer l'étiologie de l'hépatite et le suivi thérapeutique.

Dans notre étude, nous nous sommes penchés sur l'aspect virologique du diagnostic. Le diagnostic virologique peut être direct ou indirect et la technique utilisée est différente selon le marqueur visé.

III.1. Les techniques de diagnostic

III.1.1. Techniques d'hybridation moléculaire

L'ADN peut être détecté et quantifié par des techniques d'hybridation moléculaire. L'hybridation moléculaire est une technique permettant de mettre en évidence une séquence d'acide nucléique au sein d'une cellule ou d'un tissu. Elle est basée sur le principe de complémentarité des bases nucléiques, plus particulièrement entre l'ADN et le brin d'ARN de séquence complémentaire. Le brin de séquence complémentaire aussi appelé sonde est généralement marqué pour faciliter sa localisation. Il existe donc des sondes radioactives et des sondes froides (ou fluorescentes).

III.1.2. Polymerase Chain Reaction (PCR)

La PCR est une méthode permettant la multiplication d'une courte séquence d'ADN (jusqu'à 2 ou 3 Kilobases en routine) appelée séquence cible. Le principe est le suivant : la séquence cible est multipliée par synthèses successives à l'aide d'amorces oligo-nucléotidiques et d'une ADN polymérase thermostable.

Chaque synthèse ou cycle de PCR est constituée de 3 étapes constituées de trois plateaux de température différents :

- Dénaturation (autour de 95°C).
- Hybridation des amorces (entre 50 et 60°C).
- Polymérisation (autour de 72°C).

Chaque cycle dure quelques minutes. La séquence cible étant doublée à chaque cycle, le taux d'amplification théorique est de 2^n , si bien qu'après une trentaine de cycles de PCR, le nombre de copies de la séquence cible est

plusieurs dizaines de millions de fois supérieur à n'importe qu'elle autre séquence du génome.

La Reverse Transcriptase PCR ou RT-PCR est utilisé lorsque l'acide nucléique recherché est un ARN. Il y'a d'abord une transcription inverse de l'ARN en ADN qui sera par la suite multiplié par PCR.

La PCR présente encore des difficultés avec des risques de contamination dans les laboratoires inexpérimentés (faux résultats positifs), une fragilité de l'ARN ou la présence dans le sérum d'inhibiteurs de PCR (faux négatifs), l'absence d'automatisation de toutes les étapes de la PCR qui sont des éléments dont il faut tenir compte dans l'interprétation de résultats.

III.1.3. Immuno - enzymologie : Technique ELISA

La technique ELISA (Enzym Linked ImmunoSorbent Assay) est une technique immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène -anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps sur un substrat chromogène ou fluorogène. L'ELISA peut être utilisée tant pour évaluer la présence d'un antigène que celle d'un anticorps dans un échantillon ; c'est un outil efficace à la fois pour déterminer des concentrations sériques d'anticorps que pour détecter la présence d'un antigène. Les tests de première et deuxième génération sont remplacés par ceux de la troisième génération qui ont l'avantage d'être plus performants.

III.2. Les marqueurs biologiques et leur évolution

III.2.1. L'hépatite virale B

Le diagnostic au laboratoire repose en pratique courante par la mise en évidence dans le sang des marqueurs du virus de l'hépatite B. Les techniques de détection sont variées.

III.2.1.1. L'ADN viral

La détection d'ADN viral dans le sérum signe la présence du virus dans le sang et donc sa répllication au niveau hépatique: c'est un marqueur de répllication virale présent au cours de l'hépatite aiguë et de l'hépatite chronique. L'ADN peut être également recherché dans le foie (libre ou intégré dans le génome).

L'ADN peut être détecté et quantifié par des techniques d'hybridation moléculaire ou par PCR. Les techniques de PCR ont l'avantage de détecter et de quantifier des petites quantités (inférieures à mille copies/ml).

Au cours des hépatites aiguës ou chroniques les charges virales sont très élevées. Chez les patients sous traitement antiviral, ou chez des sujets porteurs« sains »les charges virales sont beaucoup plus faibles. Les porteurs inactifs non évolutifs ont des charges virales souvent inférieures à dix milles copies/ml : un seuil de 10 000 copies d'ADN VHB/ml permettrait de distinguer les porteurs actifs des porteurs inactifs.

III.2.1.2. Les antigènes viraux

Les antigènes HBs et HBe peuvent être détectés dans le sérum par technique immuno-enzymatique (ELISA) par contre l'antigène HBc ne peut être détecté que dans la biopsie hépatique. L'évolution de taux sanguins des antigènes HBs et HBe présente un intérêt diagnostique.

- L'antigène Hbs apparaît précocement (avant la phase ictérique) et témoigne de la présence du virus dans le sang. Il disparaît après l'arrêt de la réplication virale dans le foie. Sa persistance au delà de 6 mois signe l'évolution vers la chronicité.
- L'antigène HBe est excrété par les cellules infectées. C'est un marqueur de réplication virale. Sa disparition traduit un arrêt de la réplication virale. Il existe cependant des virus mutants (mutation de la région pré-C) qui ne produisent pas cet antigène au cours de leur réplication. L'émergence de ces mutants au cours de l'hépatite B est un événement fréquent. La présence d'ADN chez un sujet négatif pour l'antigène doit faire suspecter la présence d'un virus mutant.

III.2.1.3. Les anticorps

Ils sont également détectés par technique ELISA. Les anticorps anti-HBs et anti-HBe apparaissent dans le sang après la disparition de l'antigène (en raison de la formation de complexes immuns, on ne détecte jamais simultanément l'antigène et l'anticorps correspondant).

- Les anticorps anti-HBc apparaissent rapidement après l'infection. Les immunoglobulines M (IgM) anti-HBc traduisent une infection récente par VHB. Les immunoglobulines (IgG) anti-HBc persistent toute la vie et témoignent d'une infection ancienne.
- L'apparition d'anti- HBe traduit le ralentissement de la réplication virale (sauf pour les virus mutants au niveau de la région pré-C). L'absence d'antigène HBe n'est pas un très bon critère en raison de l'existence des mutants pré-C.

- L'apparition d'anti-HBs traduit la guérison de l'hépatite aiguë ou chronique.

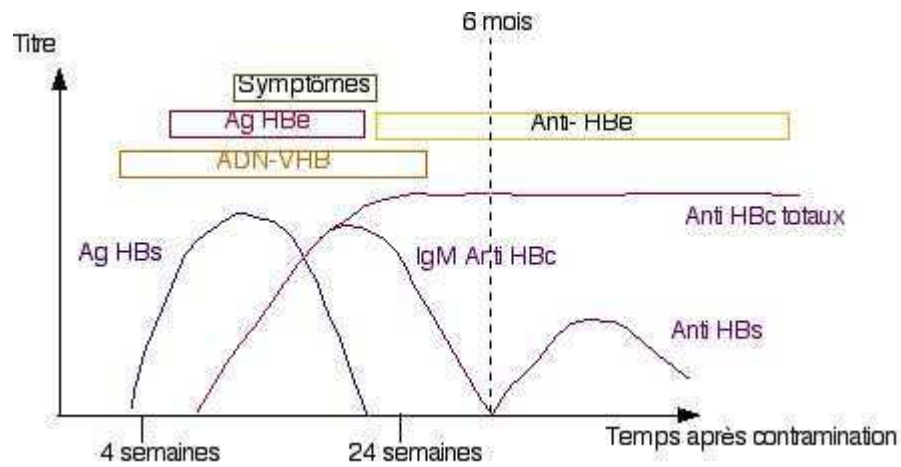


Figure 9 : Evolution des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite B aiguë ⁶¹

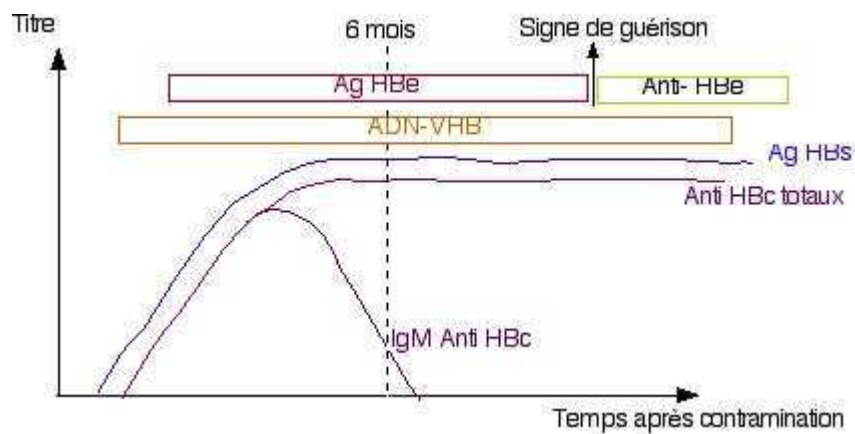


Figure 10 : Evolution des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite B chronique. ⁶¹

III.2.2. L'hépatite virale C

Les marqueurs de l'hépatite C sont les anticorps dirigés contre des peptides capsidiques et des protéines non structurales décelés par technique ELISA et immunoblot (technique de confirmation détectant séparément chaque type d'anticorps). La technique du radio-immuno blotting Assay ou RIBA est

actuellement supplantée par des techniques d'immunoblot à révélation enzymatique. Une élévation des transaminases au-delà de 6 mois plaide en faveur d'une infection évolutive et invite à rechercher l'ARN viral.

III.2.2.1. L'ARN viral

Le diagnostic de l'infection active (réplication virale) repose sur la détection d'ARN viral dans le sérum par PCR ou TMA (*Transcription Mediated Amplification*). Le seuil de détection de ces techniques qualitatives est de l'ordre de 50 UI/ml (100 copies de génome/ml). L'ARN viral est détectable pendant la phase aiguë et la phase chronique mais devient indétectable après guérison. La détection qualitative d'ARN permet aussi de vérifier la réponse virologique au traitement (ARN indétectable à la fin du traitement) et la non rechute (ARN indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement).

III.2.2.2. Les anticorps anti-VHC

Le dépistage d'une infection par HCV repose sur la mise en évidence d'anticorps spécifiques par technique ELISA. Les tests actuels sont très fiables mais, pour éliminer un risque de fausse positivité, la confirmation d'un test positif doit être faite. Ce test de contrôle peut être un test ELISA ou test de type immuno-blot. En cas de discordance ou de test indéterminé, il faut réaliser la recherche de l'ARN viral dans le sérum. Les anticorps anti-VHC sont détectables au stade aigu de l'hépatite dans la plupart des cas, mais il arrive que la séroconversion survienne tardivement ; ils sont positifs lors d'une infection chronique ou d'un portage sain mais diminuent très progressivement après guérison (tout en restant détectables pendant de nombreuses années).

Remarque : Le génotypage des virus a un intérêt épidémiologique. Le génotype du virus peut être déterminé à l'aide de sondes nucléiques spécifiques des

génotypes et des sous-types. Pour le VHC, la détermination du génotype fait également partie du bilan pré-thérapeutique et conditionne la durée du traitement. Le type viral peut également être déterminé par sérotypage qui repose sur la détermination de la spécificité des anticorps anti-VHC.

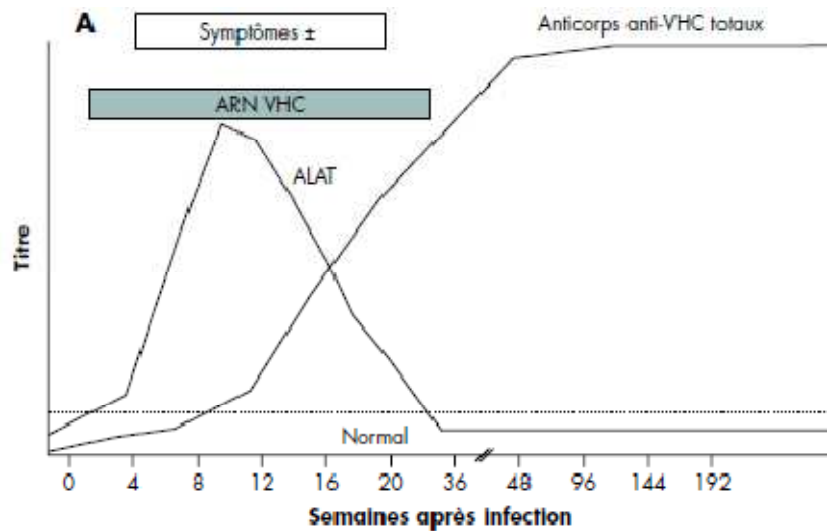


Figure 11 : Evolution des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite C aiguë.⁶²

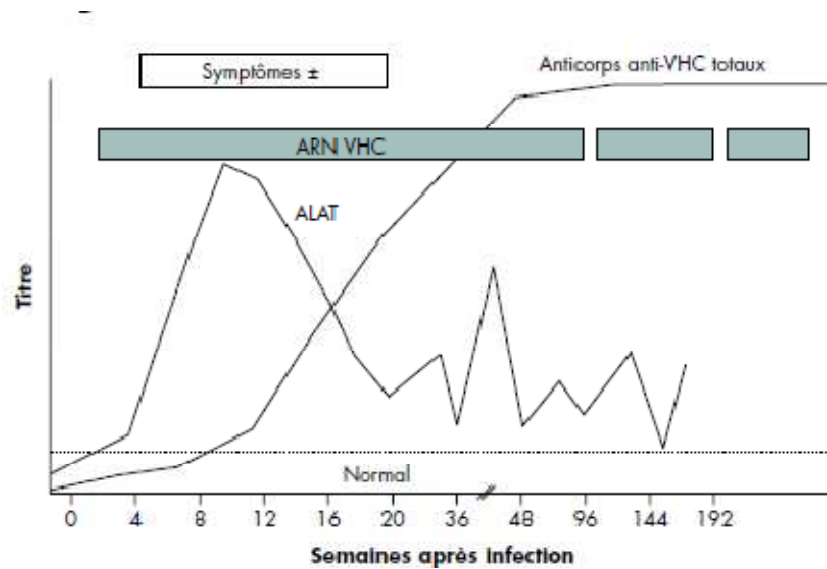


Figure 12 : Evolution des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite chronique C.⁶²

IV. Aspects thérapeutiques

Les formes aiguës sont spontanément résolutive dans la majorité des cas, elles ne nécessitent aucune prescription médicamenteuse et en particulier pas de corticoïdes. Le repos au lit est préférable en cas d'asthénie. L'alcool doit être proscrit. Le traitement antiviral est réservé aux hépatites chroniques. Il n'y a pas de traitement recommandé dans les hépatites aiguës en dehors de l'hépatite C aiguë. La connaissance des facteurs prédictifs de la guérison devient primordiale, pour ne pas traiter inutilement une hépatite C aiguë qui aura une évolution spontanée favorable. Une attente de 8 à 12 semaines après un ictère ou une forme symptomatique est préconisée. La décision de traiter doit par contre être prise dans les 6 premiers mois, les résultats étant meilleurs par rapport à un traitement tardif au-delà. La monothérapie par interféron pégylé pendant 6 mois assure plus de 90 % de réponse virale soutenue et représente le traitement de référence. Un traitement plus court est possible mais avec de fortes doses quotidiennes d'interféron au détriment de la tolérance. Enfin la bi-thérapie d'emblée associant une forme d'interféron avec la ribavirine n'apporte pas de bénéfice. Le traitement de l'hépatite fulminante est la transplantation de foie en urgence. L'hépatite virale B est immunisante.

IV.1. Traitement de l'hépatite B chronique⁶³

Les malades traités : Le traitement est indiqué dans les hépatites chroniques actives avec réplique virale (ADN viral). Les malades doivent avoir une virémie élevée (ADN $\geq 10^5$ copies/ml), avec un certain degré d'altération de l'histologie hépatique et une activité nécro-inflammatoire (A ≥ 2 , sur un score de 0 à 3), établie par biopsie hépatique ou par un fibrotest

(équation prenant en compte divers marqueurs sériques, dont les alanines transférase ou ALT).

Le but du traitement : Les traitements ont pour but d'arrêter la réplication virale et d'obtenir une séroconversion Ag HBe - anti-HBe afin d'éviter la cirrhose et cancer du foie.

Les produits utilisés : Deux catégories de médicaments sont utilisables :

- l'interféron- α ou INF (Introna®, Roféron®, Viraféron®) qui peut être couplé à une molécule de polyéthylène glycol (PEG-IFN), à action immunostimulante et antivirale, pour une durée de 6 mois à un an. Il est utilisé à la dose de 5 ou 6 millions d'unités 3 fois par semaine.
- des analogues de nucléosides (dont la 3TC ou lamivudine (Zeffix®), et la FTC OU emtricitabine, dérivé fluoré de la 3TC) ou de nucléotides (l'adéfovir sous sa forme dipivoxyyl (Hepsera®), et depuis peu le ténofovir), à action antivirale. On choisit souvent en première intention entre PEG-IFN ou 3TC ou adéfovir. Une bithérapie aurait une certaine logique (PEG-IFN et analogue de nucléoside ou deux analogues de nucléoside). Ces analogues de nucléoside anti-VHB ont aussi une action anti-HIV.
- Autres inhibiteurs de la transcriptase inverse utilisés : l'interféron α -2b (IFN) et la telbivudine.

Résultats : l'élimination de l'antigène HBs est souhaitable mais rare, et l'éradication de la réplication virale hors de portée. On se contente de la disparition de l'antigène HBe (quand il préexistait au traitement) et surtout d'une réduction de la virémie. On obtient une réponse virologique (disparition de

l'ADN viral, disparition de l'antigène HBe, séroconversion anticorps anti-HBe) dans environ 40% des cas, avec normalisation des transaminases et amélioration histologique. La réponse virologique complète avec séroconversion pour l'antigène HBs s'observe beaucoup plus rarement. Les formes HBe positives répondent mieux à l'interféron que les formes HBe négatives.

Le Peg-interféron ou interféron pégylé paraît donner des résultats supérieurs que l'interféron non pégylé dans l'hépatite B chronique. La lamivudine est active à la dose de 100 mg/j. La disparition de l'antigène HBe est observée dans environ 30% des cas après 12 mois de traitement. Chez les autres patients, l'arrêt du traitement conduit généralement à une reprise de la réplication virale.

IV.2. Le traitement de l'hépatite chronique C ⁶⁴

Les malades traités : Le traitement s'adresse aux malades adultes atteints d'une infection chronique authentifiée par la présence de l'ARN viral dans le sérum. Les indications du traitement reposent sur l'évaluation des lésions histologiques du foie, mais doivent être modulées par la prise en compte de facteurs individuels (altération de la qualité de vie, âge, co-morbidités, manifestations extra hépatiques) et virologiques. Le traitement est cependant contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée.

Le but du traitement : éviter cirrhose et cancer du foie par une éradication durable de la réplication virale.

Les produits utilisés : Bithérapie par le PEG-IFN et la ribavirine respectivement analogue distant de nucléoside, à activité complexe, antivirale et

immuno-modulatrice en bithérapie, pour soit 6 mois, soit un an selon que le génotype viral.

Les résultats : ils visent une indétectabilité durable de la virémie, au delà du traitement. Le succès du traitement est annoncé par une baisse précoce de la virémie et obtenu pour 40 % des hépatites C par génotype 1, 80 % des hépatites C par génotype 2 ou 3. Ce traitement induit globalement une réponse virologique prolongée chez environ 60% des patients.

Remarque :

Le traitement de l'hépatite B chronique est moins consensuel que celui de l'hépatite C chronique, et il ne peut prétendre débarrasser le patient de l'infection. Une infection mixte VHB et VHD ou VHB/VHC et VIH pourrait changer les modalités du traitement.

IV.3. Inconvénients et Perspectives

IV.3.1. Inconvénients

- La résistance au traitement due aux traitements prolongés qui favorisent l'apparition de mutants résistants à la lamivudine. L'apparition de la résistance à la lamivudine est de l'ordre de 20% par année de traitement. En présence de mutant résistant, le traitement par lamivudine peut être maintenu s'il n'y a pas aggravation de la maladie. L'association Interféron-lamivudine ne paraît pas d'une efficacité supérieure à la lamivudine.
- Les effets indésirables : syndrome pseudo-grippal, neutropénie, plus rarement état dépressif potentiellement dangereux (suicide), dysfonctionnement thyroïdien. Leur gravité peut amener expliquer un

arrêt du traitement ou des contre indications chez certains malades (personnes âgées, cirrhose décompensée, troubles psychiques...).

- Le coût élevé des traitements est une entrave à l'accès. Dans les cas où le patient a accès, la prise en charge et le suivi régulier de ces pathologies ne sont pas souvent observés.

IV.3.2. Perspectives

D'autres molécules actives sur la réplication du VHB sont en cours d'étude : Clevudine (L-FMAU), Bêta LFd4...

Les recherches sur le VHC évoluent. Il ya 4 groupes de nouvelles molécules potentielles : les anti-enzymes, les anti-sens, les ribozymes et les molécules ayant d'autres cibles. Les associations d'antiviraux sont probablement la voie d'avenir, mais les résultats sont pour l'instant préliminaires.



Deuxième partie : Etude pratique



Chapitre 1 : Matériel et méthode

I. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est d'étudier les prévalences d'antigène HBs et d'anticorps anti-HVC chez une population présentant des signes d'hépatopathie chronique B ou C à travers les données du laboratoire de microbiologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat et la consultation de certains dossiers de malades admis au service de gastro-entérologie dudit hôpital.

Les objectifs spécifiques sont :

- De déterminer les cas présentant des signes cliniques relatifs à une hépatopathie chronique en provenance des services de Médecine A, B, C, et d'évaluer la positivité des résultats selon les renseignements cliniques;
- D'évaluer les prévalences des marqueurs étudiés à travers les données du laboratoire.
- D'étudier l'association entre les caractéristiques de la population étudiée et les prévalences de ces marqueurs dans le service de Médecine C.
- D'évaluer les prévalences de marqueurs étudiés dans les cas de cirrhoses et d'hépatocarcinome confirmés et des les comparée a celles retrouvées dans d'autres études.

II. Le cadre de l'étude

L'hôpital Ibn Sina de Rabat nous a servi de cadre pour notre étude. Créé en 1945, il est l'un des plus grands hôpitaux au Maroc avec près de 25.000 hospitalisations par an. L'hôpital Ibn Sina dispose des ressources humaines compétentes et d'un des plateaux techniques le plus moderne sur le plan national et public.

Dans un premier temps, l'étude a porté sur les demandes d'analyses des services de médecine A,B ,C et E adressées au laboratoire de microbiologie sur une période d'un an (02 janvier 2007 au Décembre 2007) et dans un deuxième temps sur les dossiers médicaux des certains patients du service de médecine C avec l'aimable accord du chef dudit service.

III. Le type d'étude

Notre étude est une étude de prévalence transversale, rétrospective, de type étiologique. En effet, elle concerne une population donnée sur un intervalle de temps précis. Cette étude nous a permis d'évaluer la prévalence de l'antigène HBs et des anticorps anti-HVC dans une population dont les sujets présentent des signes d'hépatopathie chronique.

IV. La population

Les demandes d'examens sérologiques proviennent des services de Médecine A, B, C (service de gastro-entérologie) et E de l'hôpital Ibn Sina de Rabat. Ces demandes ont été relevées selon le critère de signes cliniques notifiés par le service. Les composants de cette population présentaient des signes d'hépatopathie lors de leurs hospitalisations et ont fait l'objet d'examens biologiques au laboratoire de microbiologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat. Ils ont été hospitalisés dans les différents services dans la période allant de janvier 2007 à Décembre 2007. L'étude a été plus approfondie sur une partie de la population en l'occurrence sur une cinquantaine de dossiers du service de Médecine C.

V. Critères de sélection

Les critères d'inclusion choisis sont multiples :

- La demande doit provenir des services sélectionnés de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.
- La réalisation d'examens de sérologie virale B et /ou C et notamment la recherche de l'antigène HBs et/ ou anticorps anti-HVC au laboratoire de microbiologie.
- La notification de signes évocateurs d'hépatopathie sur le bon de demande d'analyse.
- La répétition d'une demande n'est considérée qu'en cas d'examen douteux. En effet les répétitions sont susceptibles de fausser nos résultats. Tout patient qui ne remplit pas ces critères est exclu du recrutement.

VI. Réalisation de la collecte et des analyses des données

La réalisation de la banque de données s'est faite en deux temps :

- La collecte d'informations sur la base du registre de laboratoire nous a permis de répertorier les patients selon les critères choisis et énoncés ultérieurement.
- La consultation des dossiers archivés de la Médecine C nous a permis par la suite de compléter les données relatives à ce service afin d'approfondir notre étude dans ce service.

VI.1. La collecte de données au sein du laboratoire de microbiologie

Cette collecte a nécessité d'abord l'accord du chef de service pour la consultation du registre du laboratoire. Le système n'est pas informatisé. Pour rassembler les données, nous avons parcouru le registre de paillasse du 2 janvier 2007 jusqu'au 28 décembre 2007.

La collecte des informations a concerné les informations suivantes :

- Le service prescripteur.
- Le sexe.
- Les renseignements cliniques notifiés par le prescripteur.
- Les résultats du diagnostic (antigène HBs et/ou anticorps anti-HCV).

Les informations sont notées sur une fiche de recueil comprenant cinq colonnes dont une colonne d'observations.

Les renseignements cliniques sont très importants dans notre recherche. Ils concernent les signes cliniques d'hépatopathie chronique en particuliers les signes de complications. Les principaux renseignements cliniques considérés sont souvent associés à la cirrhose hépatique et au carcinome hépatocellulaire. Pour chacun de ces termes nous avons associés d'autres signes évocateurs comme critères d'inclusion.

VI.1.1. Renseignements cliniques : critères d'inclusion

VI.1.1.1. Renseignements en rapport avec le foie

Ces renseignements sont :

- La cirrhose.

- L'hypertension portale.
- la splénomégalie.
- La circulation collatérale veineuse.
- L'œdème des membres inférieurs (OMI).
- L'ascite.
- L'ictère.
- Le carcinome hépatocellulaire.
- Le nodule hépatique.
- La masse hépatique.
- Le foie tumoral.
- L'hépatomégalie.

VI.1.1.2. Renseignements généraux

Il s'agit de notifications telles que :

- L'altération de l'état général.
- L'asthénie.
- L'amaigrissement.
- L'encéphalopathie hépatique.
- Les douleurs abdominales (hypocondre droit en général).
- La cytolyse.

VI.1.2. Déroulement de la collecte

Tout au long du recensement des demandes d'analyses, nous avons tenu compte de celles qui se répétaient. Tout nom ou numéro d'entrée répété n'est compté qu'une seule fois. C'est le cas souvent des demandes dont les résultats se sont avérés douteux, entraînant la reprise des analyses. Pour certaines, il s'agit de demandes d'analyses complémentaires portant sur d'autres marqueurs viraux. De même nous avons parcouru trois fois le registre afin de n'omettre aucune demande comportant un renseignement clinique intéressant.

Il est à noter que conformément au règlement intérieur du laboratoire et du secret professionnel, le recueil des données s'est déroulé entièrement sous notre responsabilité dans les locaux du laboratoire.

VI.2. La collecte de données au sein du service de gastro-entérologie

Le registre du laboratoire de microbiologie ne contient pas toutes les informations sur les patients. Nous avons besoin pour un aperçu plus large de notre étude, d'une part la confirmation de la chronicité de l'hépatopathie et d'autre part certains renseignements complémentaires. Pour cela nous avons contacté le service concerné

Grâce à la collaboration du chef de service de la médecine C, nous avons pu compléter notre fiche de données. Tout d'abord, il a fallu expliquer l'objectif de notre étude afin d'avoir l'accord pour la consultation des dossiers médicaux. Nous avons au préalable dressé une liste de patients dont les dossiers sont susceptibles de nous intéresser.

La recherche des dossiers médicaux a été faite grâce à la bienveillance d'une résidente en médecine et elle s'est basée sur la liste préalablement dressée

à partir du registre du laboratoire. Nous nous sommes contentés de dossiers qui ont été retrouvés. La consultation des dossiers s'est faite sous la responsabilité d'un membre du service. Celui-ci était chargé de parcourir les dossiers et de nous communiquer les renseignements sur l'âge, le sexe et les éventuels renseignements cliniques ou paracliniques. Nous n'avons eu l'accès direct que pour quelques dossiers médicaux.

La plupart des dossiers sont incomplets pour les renseignements qui pouvaient nous intéresser. Nous avons établi une fiche de recueil de renseignements avec différentes colonnes :

- Le sexe.
- L'âge.
- Les renseignements cliniques.
- Les examens paracliniques.
- Les résultats du laboratoire de microbiologie.
- Les observations.

VI.3. Analyse des données

Nous avons d'abord procédé à la saisie des données des deux fiches de recueil sur le logiciel Microsoft office Excel. L'analyse de données a été faite sur le même logiciel. Pour chacune des étapes, nous avons veillé à minimiser les erreurs de saisie et à les corriger. Suivant les données saisies, nous avons évalué les aspects étudiés et nous avons réalisées des tableaux (lorsque c'est nécessaire) à partir desquels nous avons tiré de graphes illustratifs pour certaines analyses.

A decorative horizontal scroll graphic with a black outline and rounded ends. The scroll is unrolled in the center, with the top and bottom edges curving upwards and downwards respectively. The text is centered within the unrolled portion.

Chapitre 2 : Résultats

I. Les bases de données

Nous avons constitué deux bases de données :

- Une première base qui comporte 190 demandes d'analyses provenant des différents services de médecine A, B, C et E,
- Une seconde base de données concernant seulement 52 patients du service de médecine C correspondant aux dossiers médicaux que nous avons pu consulter. En effet, sur une liste de 62 patients présentant les signes cliniques recherchés, nous avons collecté les données de 52 dossiers.

II. Analyse des données du laboratoire de microbiologie

II.1. Caractéristiques de la population

II.1.1. Le sex-ratio

C'est le rapport entre le nombre des hommes et celui des femmes. Le sex-ratio général est de 1.6 en faveur d'hommes.

Le tableau suivant résume les sex-ratios calculés pour les différents services :

Tableau 3: Sex-ratio par service.

Sex-ratio par service					
	Service A	Service B	Service C	Service E	Total
Nombre d'hommes	13	52	41	10	116
Nombre de femmes	16	30	21	7	74
Total	29	82	62	17	190
sex-ratio	0,8	1,7	1,9	1,4	1,6

II.1.2. Fréquence de demandes d'analyse par service

Les 190 demandes d'analyses dont les renseignements cliniques ont été notifiés se répartissent dans les différents services selon le graphe qui suit :

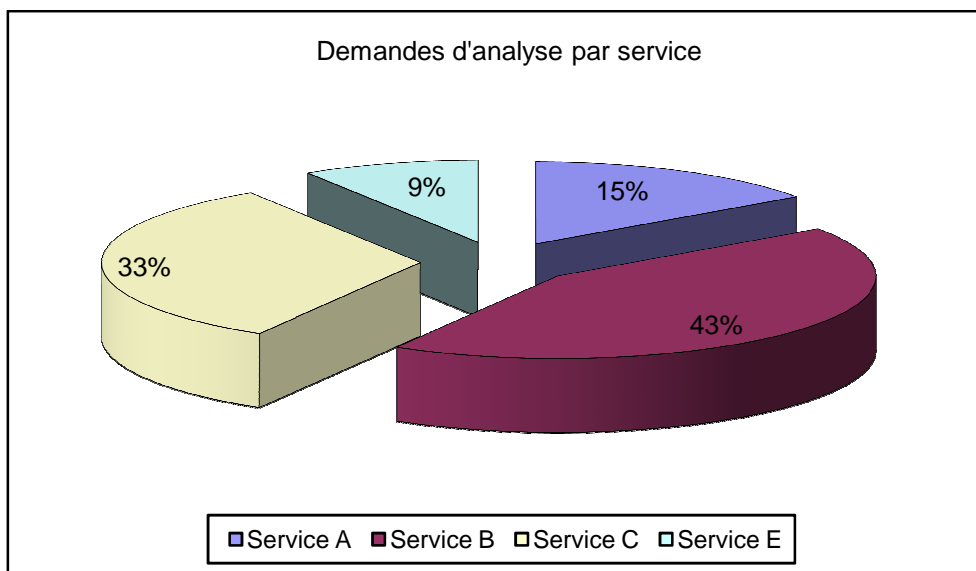


Figure 13 : Répartition des demandes d'analyses relevées par service.

II.2. Renseignements cliniques

II.2.1. Analyse quantitative

II.2.1.1. Fréquence des renseignements cliniques

Nous avons calculé le nombre de fois où un renseignement clinique a été notifié sur les 190 demandes d'analyses. L'ascite, l'hypertension portale, l'ictère et la cirrhose sont les renseignements les plus rencontrés tandis que l'encéphalite, l'œdème des membres inférieurs, et l'amaigrissement sont les moins fréquents en général. Le graphe ci-dessous illustre la fréquence générale des différents renseignements cliniques rencontrés :

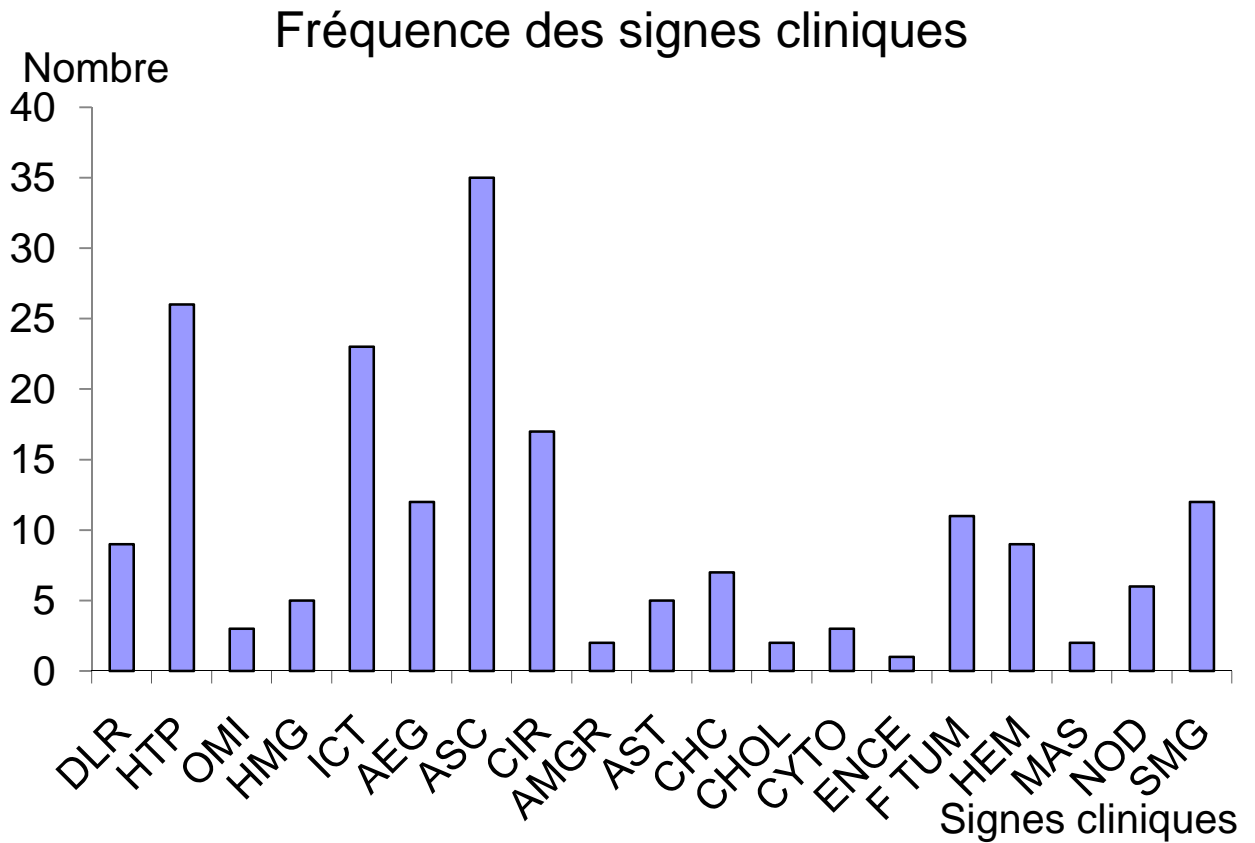


Figure 14 : Fréquence des signes cliniques.

II.2.1.2. Fréquence des renseignements cliniques par service

La fréquence de l'ensemble des renseignements cliniques par service, relevés d'après les demandes d'examens et la répartition des renseignements cliniques dans les différents services sont représentées respectivement par le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 4 : Nombre de renseignements cliniques par service.

Renseignements cliniques par service					
Renseignements cliniques	service				Total
	A	B	C	E	
Altération de l'état général	5	3	1	3	12
Amaigrissement	-	1	1	-	2
Ascite	-	2	8	3	35
Asthénie	2	1	2	-	5
Carcinome hépatocellulaire	-	2	5	-	7
Cholestase	-	-	2	-	2
Cirrhose	1	8	4	4	17
Cytolyse	2	1	-	-	3
Douleur	-	5	3	1	9
Encéphalite	-	-	1	-	1
Foie tumoral	-	6	5	-	11
Hématémèses	-	6	3	-	9
Hépatomégalie	1	1	1	2	5
Hypertension portale	6	8	11	1	26
Ictère	1	1	9	2	23
Masse hépatique	-	-	2	-	2
Nodule hépatique	-	3	3	-	6
Œdème des membres	2	-	-	1	3
Splénomégalie	9	2	1	-	12
Total	2	8	62	17	190

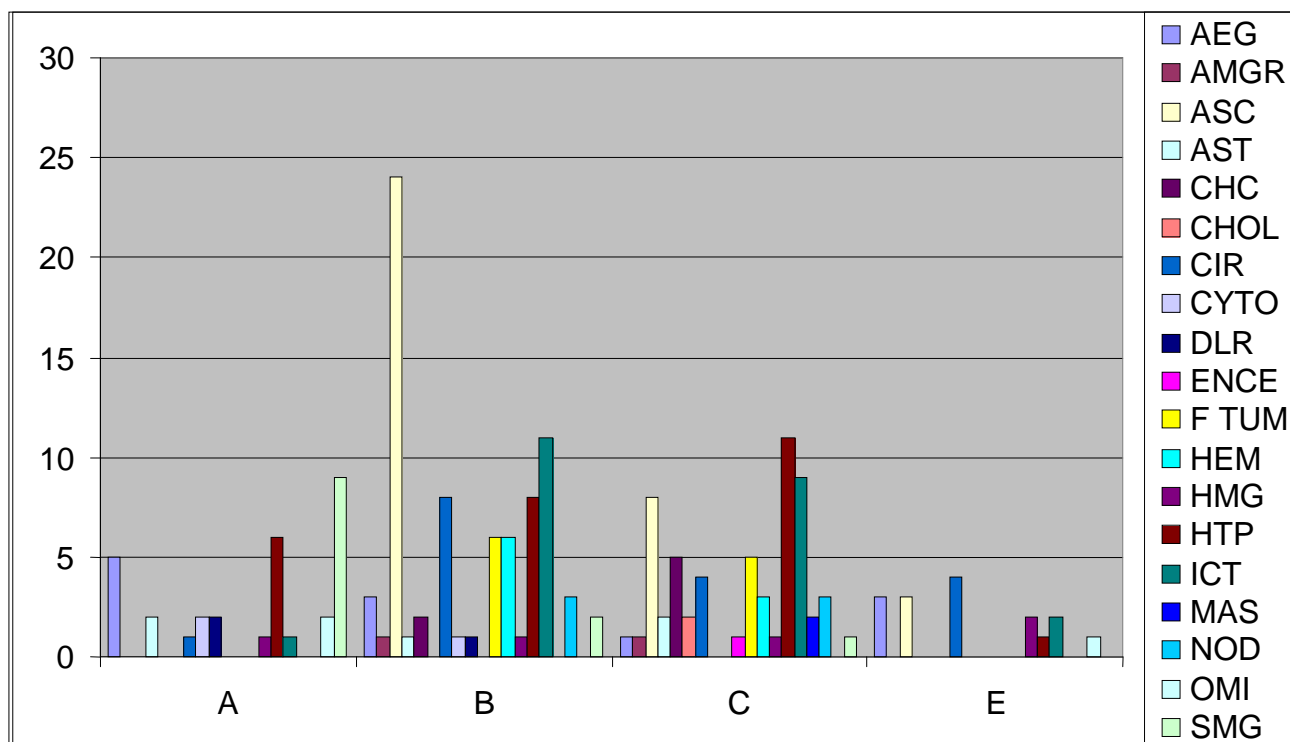


Figure 15 : Représentation des fréquences de renseignements cliniques par service.

II.2.2. Analyse qualitative

II.2.2.1. Les différents signes

L'ensemble de renseignements cliniques peut être regroupé en 2 catégories :

- les signes cliniques évocateurs peu spécifiques ou signes extra-hépatiques: altération de l'état général, amaigrissement, douleurs, asthénie ; ils peuvent être retrouvés dans les hépatopathies en association avec la cirrhose souvent décompensée, le carcinome hépato-cellulaire ou dans d'autres pathologies non hépatiques. Dans notre étude, ils sont signalés dans 14,74 % des demandes d'analyse.
- les signes hépatiques, ils sont évocateurs de cirrhose ou d'hépatocarcinome: l'ascite, la splénomégalie, l'œdème des membres inférieurs, l'ictère, l'encéphalopathie hépatique, l'hypertension portale, les

hématémèses, la cytolyse, la cholestase, la cirrhose, le nodule hépatique, la masse hépatique, le foie tumoral, le carcinome hépato-cellulaire, l'hépatomégalie. Nous avons évalué le taux de leur fréquence à 85.26 % dans notre étude.

II.2.2.2. Association des signes cliniques

Dans notre étude, nous avons rencontrés des notifications de signes cliniques associés dans onze demandes d'analyses soit dans 5.8 % des cas, la plupart des demandes d'examens portent une seule notification clinique. Il s'agit de :

- 5 cas de splénomégalie dont 2 associés à une anémie et 3 cas associés à de la fièvre.
- 3 cas d'ascite dont un associé à de la fièvre et deux à une altération de l'état général(AEG).
- 2 cas d'ictère dont l'un est associé à l'asthénie et l'autre à des douleurs.
- Un cas d'altération de l'état général avec des douleurs.

Les douleurs sont dans la plupart de cas localisées au niveau de l'hypocondre droit ou au niveau de l'épigastre.

Les notifications d'association ne comportent pas plus de 2 renseignements cliniques et associent un signe clinique hépatique à un signe extra-hépatique dans 10 cas.

II.2.2.3. Renseignements cliniques et positivité des analyses

Pour les renseignements cliniques les plus fréquemment mentionnés, nous avons calculé le taux de positivité pour un ou deux des tests. Sauf pour les demandes notifiant l'altération général de l'état de santé, la plupart des notifications courantes ont présenté des analyses positives pour au moins un des marqueurs étudiés et ce, dans 50% des cas. Pour les cas de carcinome hépatocellulaire, les analyses se sont avérées positives. Les demandes notifiant l'ascite ou la douleur de l'hypocondre droit révèlent une positivité des résultats dans 80 à 90% des cas.

Les résultats obtenus sont illustrés sur le graphe ci-dessous :

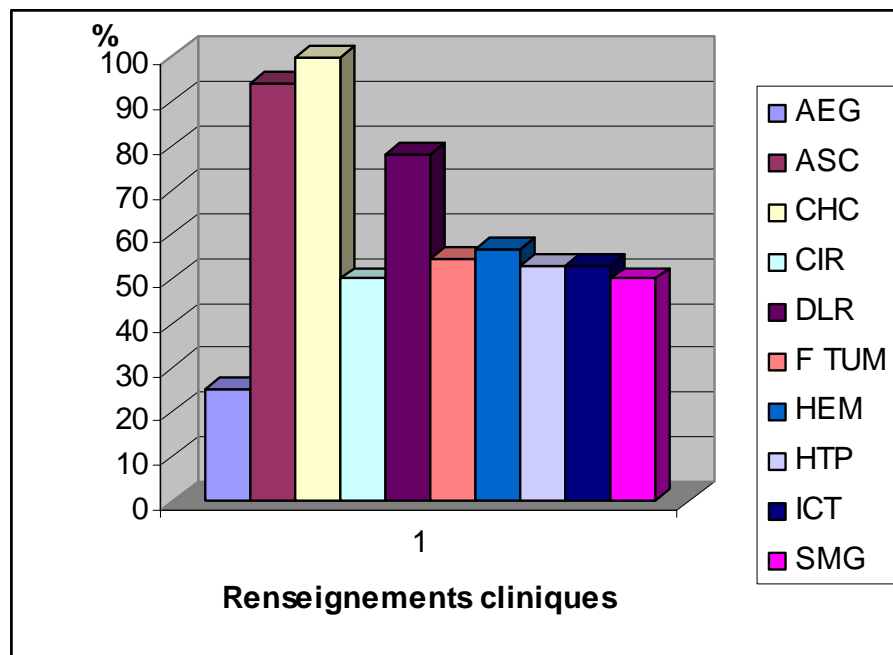


Figure 16 : Taux de positivité pour les renseignements cliniques les plus fréquents.

II.3. Les prévalences

En épidémiologie, la prévalence est une mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné. C'est le nombre de personnes atteintes d'une certaine maladie à un moment donné dans une population donnée.

II.3.1. Prévalences générales

Dans la période du 2 janvier au 31 Décembre 2007, le laboratoire de microbiologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat a effectué 3262 examens sérologiques d'hépatites virales B ou C. Les demandes d'analyses sont internes ou externes à l'établissement de santé. Les calculs des prévalences de l'antigène HBs et des anticorps anti-HCV sur cette période nous donnent respectivement les chiffres suivants : 4.35% et 9.22%.

II.3.1. Prévalence des analyses positives

La recherche d'antigène HBs et/ou d'anticorps anti-VHC peut donner comme résultat trois possibilités :

- positif,
- négatif
- douteux

Il peut simplement ne pas être demandé par le prescripteur.

Sur les 190 demandes d'analyse sélectionnées, une seule demande porte exclusivement la recherche d'antigène HBs et 2 pour la recherche d'anticorps anti-HCV. Le taux des analyses positives est de 56%.

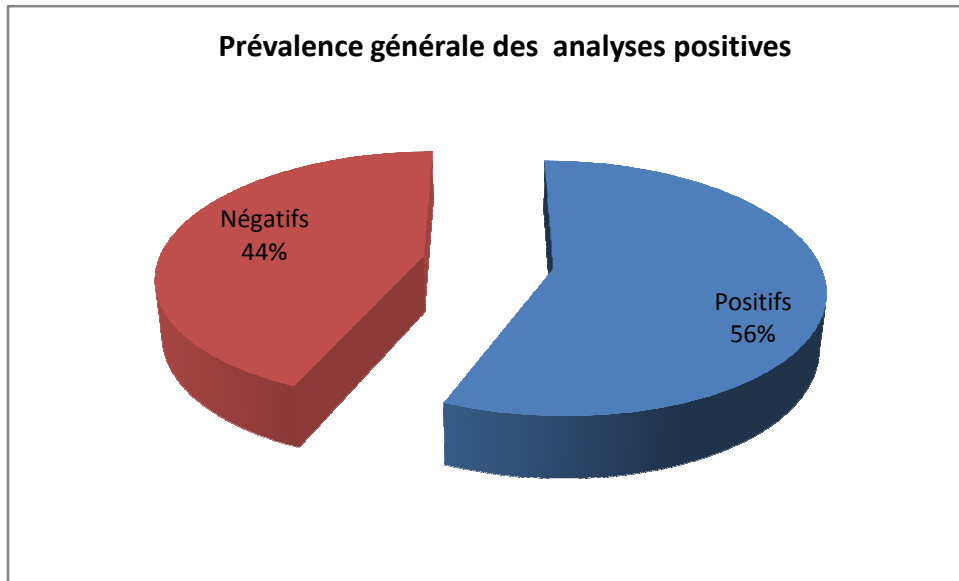


Figure 17 : Prévalence générale des analyses positives.

II.3.2. Prévalence de l'antigène Hbs et des anticorps anti-VHC

Dans notre étude portant sur les 190 demandes relevées, nous avons trouvé une prévalence d'antigène HBs de l'ordre de 11,64% et celle des anticorps anti-VHC de 49,97%. Le graphe ci-dessous présente leurs prévalences respectives d'antigène HBs et des anticorps anti-HCV.

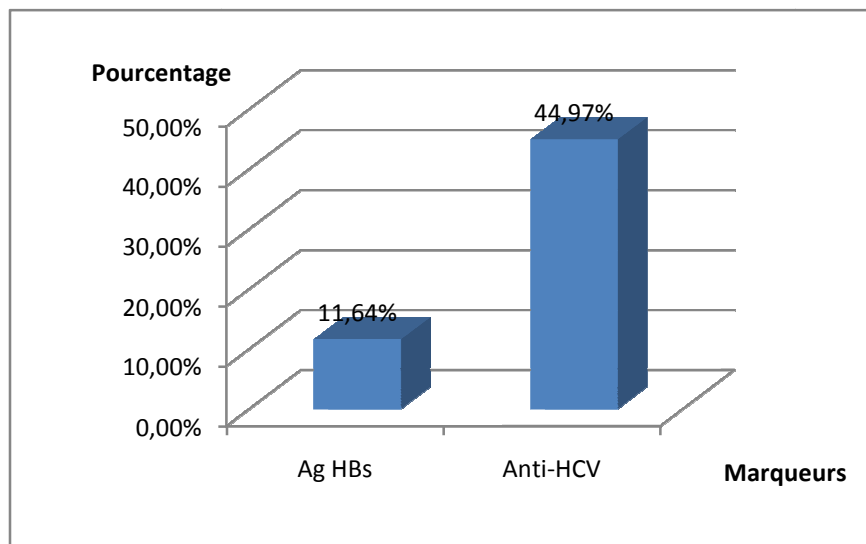


Figure 18: Taux de prévalence des marqueurs biologiques étudiés.

II.3.3. Prévalence des marqueurs selon le sexe

Nous avons étudié la prévalence de l'antigène HBs et celle d'anticorps anti-HCV en fonction du sexe. Il ya trois fois plus d'hommes séropositifs pour l'antigène HBs que des femmes (28,13% contre 9,3%). Pour les anticorps anti-VHC, la prévalence est un plus élevée chez le sexe féminin (90,7% contre 71,87%). Les résultats sont illustrés sur la figure suivante :

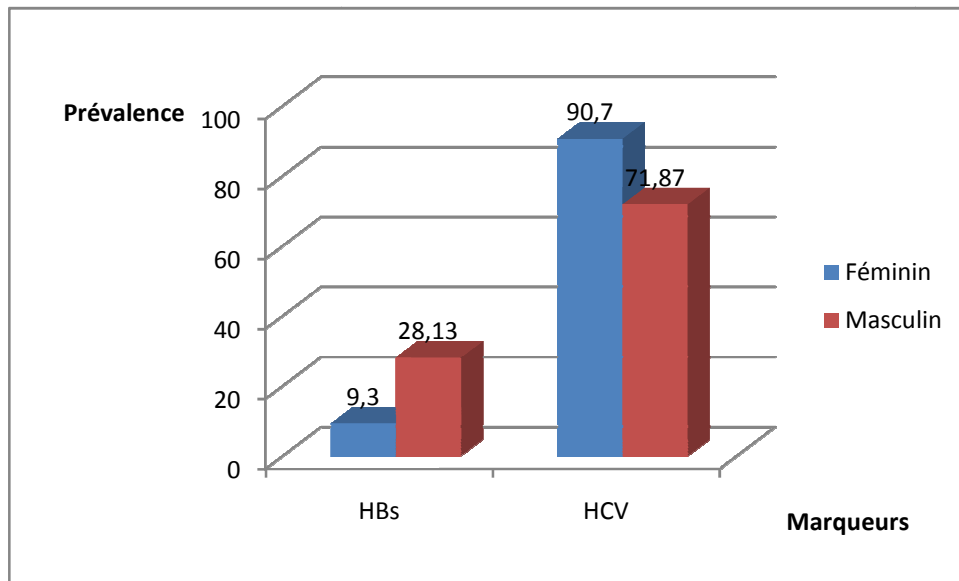


Figure 19 : Prévalence des marqueurs biologiques en fonction du sexe.

III. Analyse des données du service de la Médecine C

III.1. Les caractéristiques de la population

III.1.1. Le sex-ratio

Les dossiers médicaux consultés correspondent à 24 patients de sexe féminin et 28 de sexe masculin. Le sex-ratio est de 1.2 en faveur des hommes.

III.1.2. L'âge

III.1.2.1. L'âge moyen

Au niveau de service de médecine C, les dossiers consultés nous ont permis de calculer la moyenne générale d'âge et la moyenne d'âge par sexe. L'âge des patients varie de 31 à 90 ans. La moyenne d'âge est approximativement de 57 ans pour les deux sexes.

Les moyennes sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5: Moyenne d'âge par sexe.

Sexe	Nombre	Age moyen
Féminin	24	56,7
Masculin	28	56,7
Total	52	56,7

III.1.2.2. Nombre de patients par tranche d'âge

Nous avons regroupé les patients par tranche d'âge de dix ans. Le nombre de patients par tranches d'âge est illustré sur le graphe suivant :

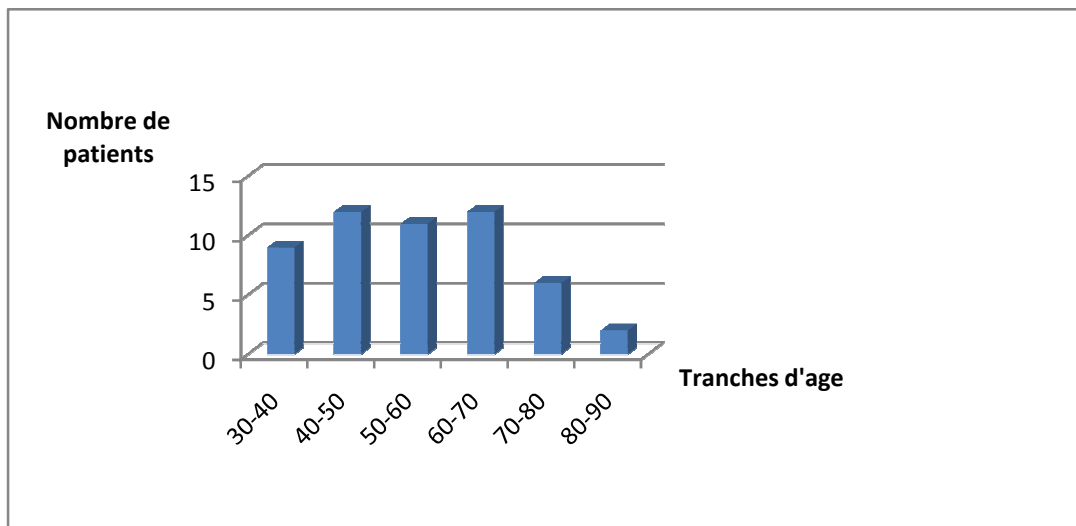


Figure 20 : Nombre de patients par tranche d'âge

III.2. Les renseignements cliniques

Pour un patient, on peut retrouver plusieurs renseignements cliniques. Ils peuvent être des manifestations hépatiques ou extra-hépatiques en rapport ou non avec une évolution chronique ou une complication telle que la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire. Le tableau suivant répertorie le nombre de fois où le renseignement clinique a été notifié chez les patients en rapport avec des recherches positives ou négatives des marqueurs viraux. Les signes cliniques extra-hépatiques sont présents dans environ 15 % des cas alors les signes hépatiques prédominent avec près de 85%.

Tableau 6 : Renseignements cliniques et positivité des analyses

Renseignements cliniques	Tests positifs	Tests négatifs	Total
Ascite	9	5	14
Splénomégalie	7	4	11
Hépatomégalie	6	5	11
Circulation veineuse collatérale	2	3	5
Ictère	4	1	5
Hématémèses	3	3	6
Foie tumoral	2	2	4
Nodule hépatique	2	2	4
Masse hépatique	2	7	9
Douleurs de l'hypocondre droit	3	2	5
Hypertension portale	12	2	14
Sous-total	43	31	74
Erythrose palmaire	2	2	4
Altération de l'état général	1	2	3
Amaigrissement	1	3	4
Asthénie	0	1	1
Sous-total	4	8	12

III.3. Prévalences

III.3.1. Prévalence des marqueurs étudiés

Les différentes prévalences pour l'antigène HBs et les anticorps anti-HCV au sein du service de gastro-entérologie sont respectivement de 13,46% et 44,23%.

Elles sont illustrées sur le graphe suivant :

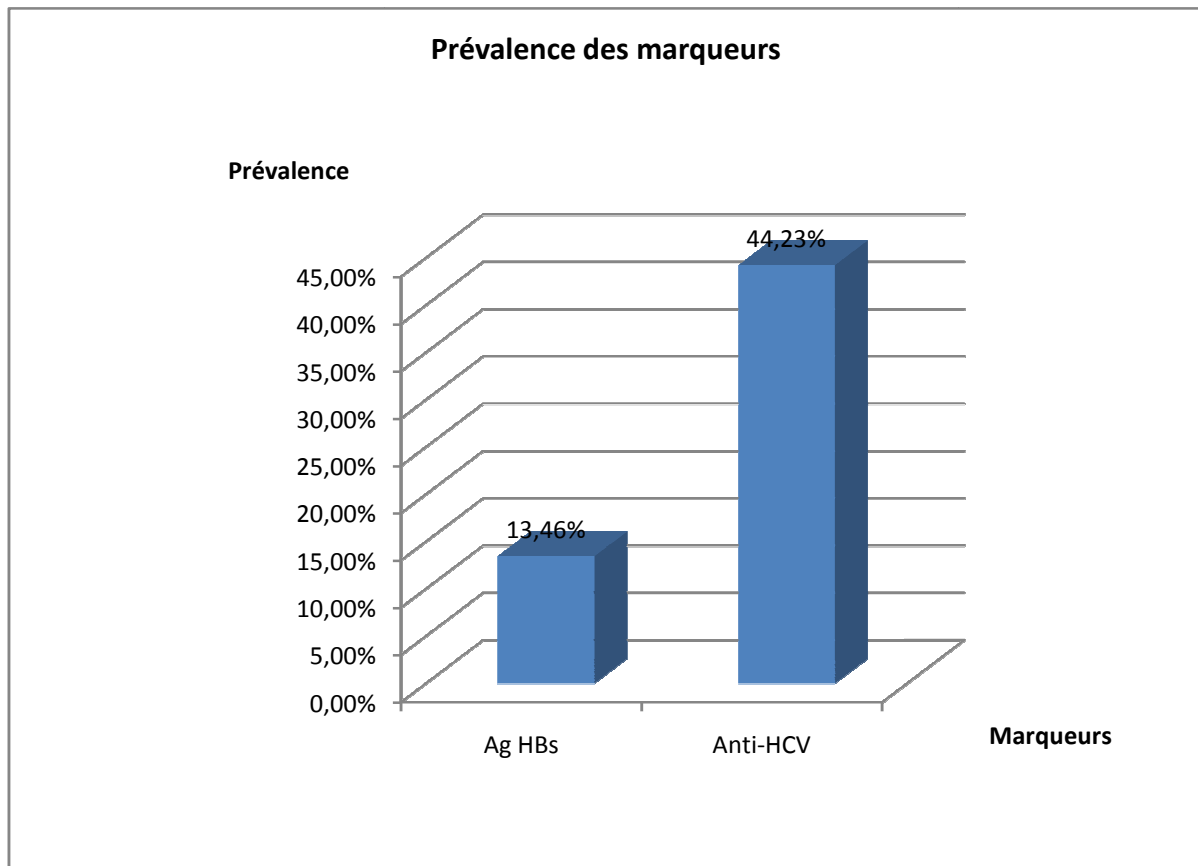


Figure 21 :Prévalences des marqueurs

III.3.2. Prévalence générale par tranche d'âge

Pour les différentes tranches d'âge, nous avons calculé la prévalence des analyses positives pour l'un ou les deux marqueurs virologiques. Comme le montre la figure ci-dessous la prévalence générale est supérieure ou égale à 50% dans toutes les tranches d'âge.

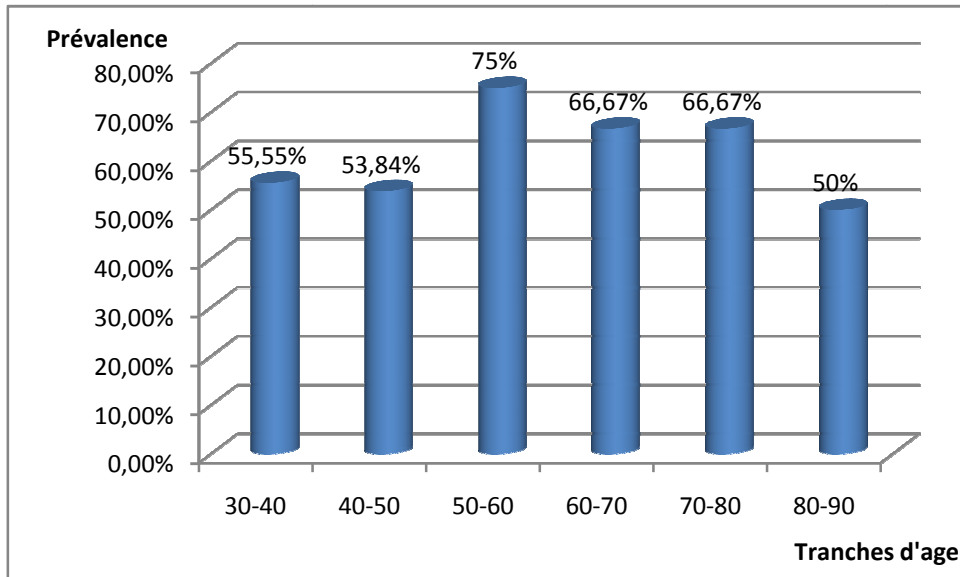


Figure 22: Prévalence générale des marqueurs étudiés par tranche d'âge

III.3.3. Prévalence des différents marqueurs par tranche d'âge

III.3.3.1. Prévalence générale de l'antigène HBs par tranche d'âge

La prévalence de l'antigène HBs est de 33,33% dans les deux tranches d'âge comprises entre 30 et 50ans. Pour les tranches d'âge comprises entre 50-80ans, la prévalence est inférieure à 20%. La tranche d'âge de 80-90 présente une prévalence de 50%.

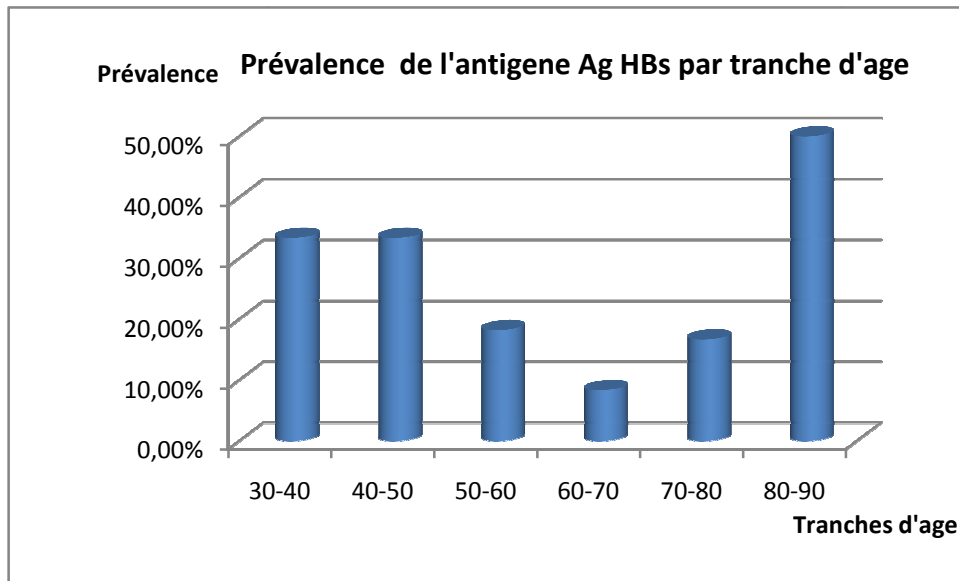


Figure 23 : Prévalence de l'antigène HBs par tranche d'âge

III.3.3.2. Prévalence des anticorps anti-HCV par tranche d'âge

Les prévalences sont croissantes dans les tranches d'âge de 30 à 80 ans. Dans toutes les tranches d'âge, la prévalence évaluée est supérieure à 20%. Elle est supérieure ou égale à 50% pour les tranches d'âge comprises entre 50 et 90 ans.

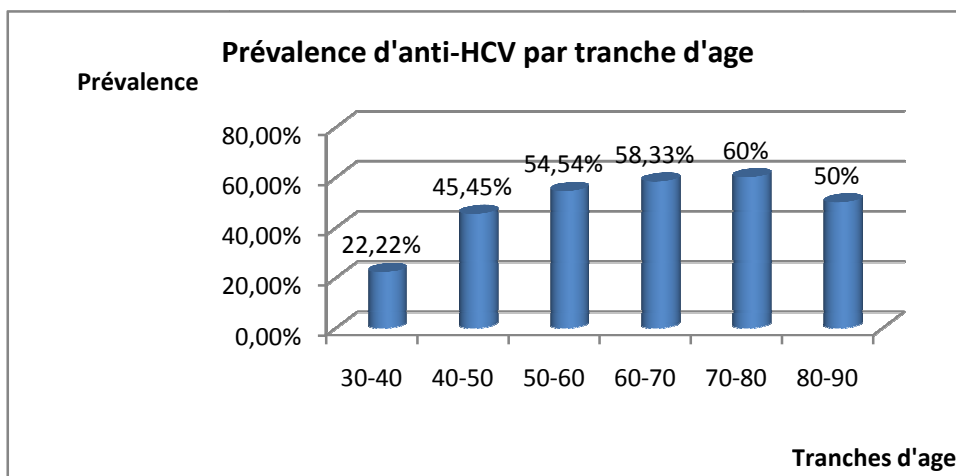


Figure 24 :Prévalence d'anti-HCV par tranche d' âge.

III.3.4. Prévalence des marqueurs selon le sexe

La figure suivante illustre la prévalence des différents marqueurs étudiés selon le sexe. Nous remarquons des prévalences plus élevées chez le sexe masculin pour les deux marqueurs.

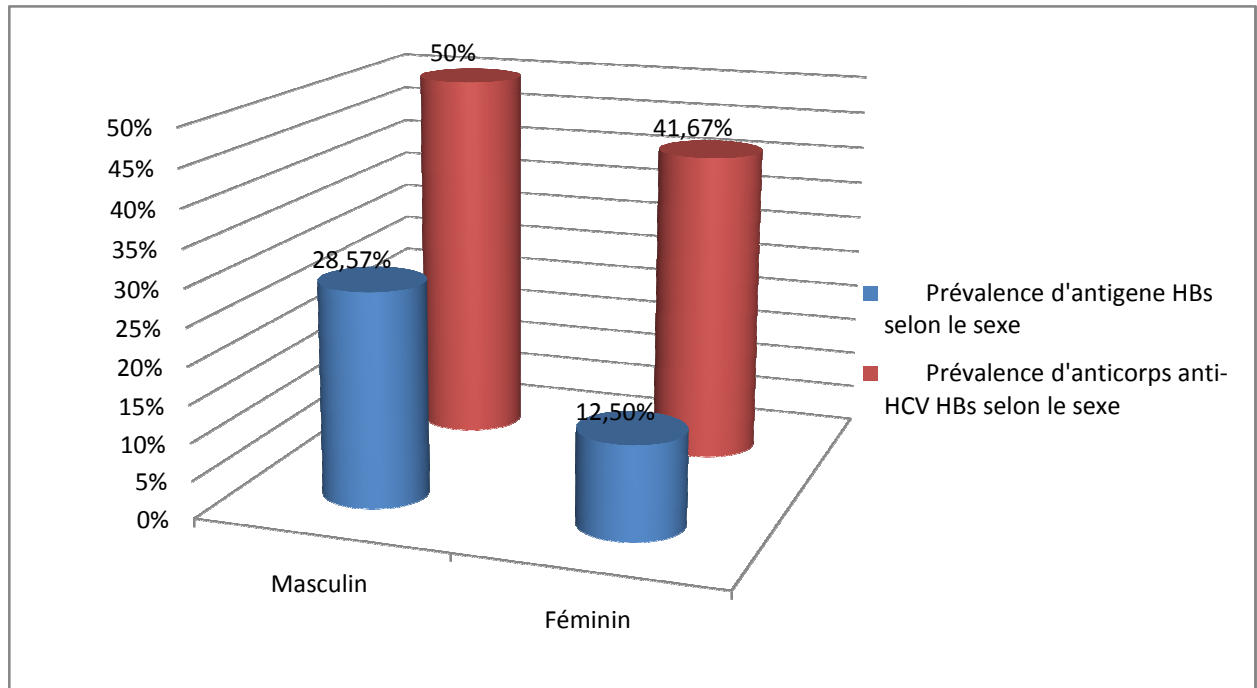


Figure 25 : Prévalence de marqueurs étudiés selon le sexe.

III.4. Etude des cas des cirrhoses et de carcinome hépatocellulaire

Sur les 52 dossiers médicaux, nous avons trouvé 14 dossiers correspondants à des cirrhoses et 9 cas d'hépto-carcinome.

III.4.1. Cas des cirrhoses

Le diagnostic des cirrhoses a été confirmé par les biopsies hépatiques effectuées. Certains patients n'ont pas été soumis à la biopsie pour cause de contre indications (taux de prothrombine bas, ascite, kyste hydatique ...) par contre chez d'autres le diagnostic était négatif n'a pas été clairement établi.

Les résultats de la recherche des marqueurs ainsi que l'âge et le sexe des patients présentant ces complications sont regroupés dans le tableau ci-dessous

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et résultats de la recherche des marqueurs chez les patients présentant une cirrhose.

Sexe	Age	Ag HBs	Anti-HCV
F	34	Positif	Négatif
F	35	Négatif	Négatif
M	38	Positif	Négatif
F	45	Négatif	Positif
M	50	Négatif	Négatif
M	53	Négatif	Positif
M	57	Positif	Négatif
F	65	Négatif	Positif
F	67	Négatif	Positif
F	70	Négatif	Négatif
F	70	Négatif	Positif
F	77	Négatif	Négatif
M	83	Positif	Positif
M	90	Négatif	Négatif

La population des cirrhotiques est constituée de 8 femmes et 6 hommes. Il ya 9 cas positifs pour les marqueurs recherchés dont : 4 pour l'antigène HBs (soient 3 hommes et une femme) et 6 pour les anti-HCV (soient 2 hommes et 4 femmes).

Les prévalences d'antigène HBs et des anti-VHC sont respectivement de 28.6% et 42.85%. Il faut noter que nous avons enregistré un cas de co-infection VHC-VHB de sexe masculin.

La répartition des patients positifs pour au moins un des deux marqueurs et selon les tranches d'âge est assez homogène. L'antigène HBs est retrouvé majoritairement dans la tranche d'âge de 30-40 sans distinction de sexe tandis les anti-VHC sont positifs dans la population féminine la tranche d'âge de 50-70 ans.

III.4.2. Cas d'hépto-carcinome

Les cas d'hépto-carcinome ont été confirmés par des examens échographiques et histologiques. Un dosage d'alpha foeto-protéine (protéine qui est présente chez le fœtus et qui augmente en cas de dédifférenciation cellulaire en particulier lors de certains cancers) a été réalisé dans huit cas dont trois se sont avérés négatifs. La recherche de marqueurs viraux a été positive pour au moins un des marqueurs étudiés chez les neuf patients. Les résultats de la recherche des marqueurs ainsi que l'âge et le sexe des patients présentant ces complications sont regroupés dans le tableau suivant:

Tableau 8 : Caractéristiques démographiques et résultats de la recherche des marqueurs chez les patients présentant un hépato-carcinome.

Sexe	Age	Ag HBs	Anti-HCV
M	31	Négatif	Positif
M	45	Positif	Négatif
F	50	Positif	Négatif
M	55	Positif	Positif
F	60	Négatif	Positif
F	60	Négatif	Positif
M	62	Positif	Négatif
M	70	Positif	Négatif
M	77	Négatif	Positif

Il ya deux fois plus d'hommes que de femmes souffrant d'hépatocarcinome. Pour tous les cas d'hépatocarcinome, les résultats de l'analyse sont positifs pour au moins l'un des deux marqueurs. La prévalence est de 50% pour les deux marqueurs étudiés. Les tranches d'âge concernés appartiennent à l'intervalle de 30 à 80 ans. L'antigène HBs est plus retrouvé chez les hommes que chez les femmes tandis que les anticorps anti-HCV ont sensiblement la même prévalence chez les deux sexes.

Nous avons répertorié un seul cas de co-infection VHB-VHC chez un patient de sexe masculin. Il ya 3 cas d'hépatocarcinome associés à la cirrhose soit deux hommes et une femme.



Chapitre 3 : Discussion

I. Apport de notre étude

Les virus d'hépatite B et C ont été incriminés dans plusieurs études dans l'évolution chronique des hépatopathies notamment en Afrique noire. Par contre nous avons retrouvé peu d'études épidémiologiques réalisées dans les pays de zone tempérée, où l'incidence des hépatopathies virales chroniques est plus faible.

L'objectif principal de cette étude est d'étudier la sérologie virale dans les hépatopathies potentiellement chroniques et dans certains cas chroniques confirmés. Les marqueurs sérologiques visés sont l'antigène Hbs pour l'hépatite B et les anticorps anti-HCV pour l'hépatite C.

Cette étude comporte deux volets, elle nous a permis :

- D'une part d'étudier le rapport entre les signes présumés d'hépatotopathie chronique et la positivité des recherches de marqueurs chroniques à travers les données du laboratoire mais aussi d'évaluer la prévalence de ces marqueurs.
- D'autre part d'étudier ces mêmes marqueurs dans le contexte de données des dossiers des patients du service de gastro-entérologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

II. Forces et faiblesses de l'étude

II.1. Les forces

Cette étude a porté sur une population précise dont les critères de sélection ont été plutôt fermés et concis.

En outre elle se fait dans le respect de règles de la déontologie et de la profession assurant une confidentialité des informations mises à notre disposition.

De la collecte des données à leur traitement, les étapes ont été réalisées rigoureusement de façon à éviter sinon à minimiser les erreurs relatives à la manipulation des données.

La démarche que nous avons adoptée consiste à:

- dans un premier temps, à évaluer la prévalence de ces marqueurs par le biais d'une sélection basée sur la clinique .La sélection s'est faite grâce aux données du laboratoire de microbiologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat ;
- dans un deuxième temps, à étudier de façon plus documentée ces prévalences au sein du service de gastro-entérologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat. L'intérêt de cette étude à travers les données de ce service réside dans le fait que le recueil d'informations complémentaires permet une meilleure analyse des résultats. Privée de ces informations notre étude à travers les données du laboratoire se limiterait à une simple évaluation de la prévalence de ces marqueurs.

Le choix du service de la médecine C pour une étude plus approfondie est lié à sa vocation de prise en charge des affections hépato-gastro-enterologiques mais aussi à la disponibilité des informations.

II.2. Les faiblesses

Notre collecte d'information n'a pas été très exhaustive du fait des critères de sélection que nous nous sommes imposés mais aussi de la qualité des

informations recueillies. En effet pas mal de demandes d'analyses ont été transmises sans notification de moindre signe clinique. Ce manque d'information pourrait nous avoir induits en erreur d'effectif par défaut. En outre, pour certains patients le sexe n'était pas précisé.

Nos critères de sélection n'ont pas inclus la recherche de génome viral. Il faut noter que cet examen n'est pas systématiquement demandé, il nous aurait permis d'éliminer les examens douteux sans les écarter de l'exploitation de nos données.

Une exploitation plus complète de dossiers médicaux des patients du service de gastro-entérologie aurait pu nous aider dans l'établissement des facteurs de risque liés à aux hépatites virales chroniques. Les données de certains dossiers étaient incomplètes : il manquait de résultats de certains examens cliniques et paracliniques. Le nombre des dossiers consultés reste assez modeste.

La consultation des dossiers médicaux au sein des autres services de médecine (A, B, E) nous aurait permis d'élargir notre étude et d'en tirer de conclusions conséquentes.

III. Interprétation des résultats et enquête comparative

Le sex- ratio calculé est en faveur des hommes dans l'analyse des deux bases de données. Dans notre étude, le sex-ratio rejoint ceux des différents études sur les hépatopathies chroniques menées un peu partout. Cependant le service de médecine A fait exception : cela pourrait s'expliquer par la taille moyenne de son effectif.

L'analyse des résultats du laboratoire montre que le service de Médecine B totalise le plus grand nombre de demandes d'analyses avec notification des renseignements cliniques (43%) suivi du service de médecine C (33%). Les demandes de ces deux services se caractérisent par une diversité des renseignements avec une prédominance des signes tels l'ascite, l'ictère et l'hypertension portale. Les demandes en provenance des services de médecine A et E se remarquent par une fréquence élevée des symptômes comme la splénomégalie et l'altération de l'état général. Ces différences pourraient s'expliquer par la vocation des différents services dans la prise en charge des patients.

Les renseignements cliniques retrouvés dans les demandes d'analyses sont des manifestations des complications ou de chronicité. Ils suggèrent une consultation assez tardive des patients donc à un stade chronique de la maladie.

La grande majorité des signes cliniques sont associés à des résultats positifs avec une fréquence avoisinant au moins 50%. Cependant dans les demandes qui notifient l'AEG, seule 20% s'avèrent positives.

Les renseignements d'ordre extra-hépatique sont mentionnés avec une fréquence d'environ 15% confirmant l'observation générale selon laquelle les signes cliniques extra-hépatiques sont assez rares. La même fréquence est observée dans le service de gastro-entérologie mais avec des résultats positifs dans le tiers des cas présentant un signe extra-hépatique alors que le taux des résultats positif est de 58.1% pour les signes hépatiques.

Les prévalences de l'antigène HBs et des anticorps anti-HCV à partir des données du laboratoire sur une année sont respectivement : 4,35% et 9,22%. La prévalence d'antigène HBs est relativement basse malgré le fait que les

données sont constituées en grande partie par les demandes internes. Ce faible taux pourrait s'expliquer par la stratégie de vaccination contre l'hépatite B adoptée au Maroc. La prévalence des anticorps anti-HCV est plus élevée que celle retrouvée (7.7%) par Cacoub et collaborateurs chez une population de 783 malades.⁶⁵

La prévalence générale obtenue à partir des demandes des quatre services qui est de 56% confirme l'importance du rôle évocateur ou indicateur de la clinique dans l'orientation des examens biologiques

Il n'ya pas de différence significative entre les prévalences d'antigène HBs et d'anticorps anti-HCV obtenus à partir des résultats du laboratoire et ceux du service de gastro-entérologie : 11,64% et 44,97% contre 13,46% et 44,23%.

Ces taux de prévalence de l'antigène HBs sont relativement plus élevés l'estimation de la prévalence de l'hépatite B dans la population marocaine en général. Pour les anticorps anti-HCV, la prévalence est nettement supérieure au taux de prévalence dans la population générale.

La prévalence des anti-HCV est au moins 3 fois supérieure à celle de l'antigène HBs. Ce constat dénote une implication majeure du VHC dans les hépatopathies.

L'analyse des données du laboratoire montre une prédominance du sexe masculin (trois fois plus) dans les résultats positifs pour l'antigène HBs. Au contraire, pour les anti-HCV, la prévalence est plus élevée au niveau du sexe féminin. Cette différence pourrait s'expliquer par l'exposition aux différents facteurs de risque nous n'avons malheureusement pu étudier.

D'après les dossiers du service de médecine C, la prévalence des anti-HCV est plus élevée que celle de l'antigène HBs chez les deux sexes, elle est légèrement plus importante chez les hommes. La prévalence de l'antigène HBs est deux fois plus importante chez le sexe masculin que chez le sexe féminin.

L'effectif des tranches d'âge de 40-70 représente près de 70% des dossiers consultés : les manifestations d'hépatopathie chronique se présenteraient plutôt tardivement. En effet la moyenne d'âge est de 57 ans. L'effectif de la classe d'âge de 30-40 ans est relativement important, suggérant que la jeune population serait de plus en plus aussi touchée par les hépatopathies chroniques et que le contage remonterait à un âge très précoce. L'intervalle de 80-90 est représenté par un faible effectif ; cela s'explique par l'espérance de vie (70 ans au Maroc). En effet, sur le plan démographique cet intervalle d'âge est caractérisé par un effectif peu significatif.

La prévalence pour au moins l'un des marqueurs est supérieure à 50 % dans toutes les tranches d'âge. Elle est d'environ 70% dans les tranches d'âge de 50 à 80 ans. De l'analyse des différentes prévalences par tranche d'âge, il en résulte le constat suivant :

- la prévalence de l'antigène HBs est assez moyenne dans les tranches de 30-50 ans; elle est faible dans la tranche de 50-80 ans mais élevée dans la dernière tranche d'âge.
- La prévalence des anti-VHC est supérieure à 20%, elle évolue de façon croissante dans les tranches d'âge de 30-80 et retombe à 50% dans la tranche d'âge de 80-90 ans.

Toutefois, le nombre réduit des dossiers consultés ne nous permet pas de généraliser ces prévalences par tranche d'âge et par sexe.

Chez les cirrhotiques, les prévalences d'antigène HBs et d'anticorps anti-HCV sont respectivement de 28.6% et 42.85%. La moyenne d'âge de 60 ans est supérieure à celles retrouvées dans d'autres études au Gabon ⁶⁶ et au Sénégal ⁶⁷. Elle serait liée au faible taux de prévalence de la zone géographique. Il ya plus de femmes que d'hommes ce qui n'est pas souvent le cas dans d'autres études menées dans plusieurs pays. Nous remarquons que l'antigène HBs est retrouvé majoritairement dans la tranche d'âge de 30-40 sans distinction de sexe tandis les anti-VHC sont prédominants chez la population féminine notamment dans la tranche d'âge de 60-70 ans.

Aceti et Collaborateurs signalaient chez des malades atteints de cirrhose, une prévalence du VHC de 10 %, supérieure à celle du groupe témoin (0,97 %). ⁶⁸ De même, Mets et Collaborateurs au Rwanda, ont rapporté une séroprévalence du VHC de 48 % chez les malades atteints de cirrhose, plus élevée que dans le groupe témoin (17 %). Sur les 38 malades atteints de cirrhose et infectés par le VHC, seulement 4 % d'entre eux avaient à la fois une sérologie du VHC positive et l'antigène HBs positif dans le sérum. ⁶⁹

Enfin, Cenac et Collaborateurs, au Niger ont trouvé, chez des malades atteints de cirrhose, une séroprévalence du VHC de 10 %, supérieure à celle du groupe témoin (0 %), l'âge moyen étant comparable dans les deux groupes. ⁷⁰

A la lumière de ces études, le VHB semble avoir un rôle majeur dans la genèse de la cirrhose en Afrique, comme dans les pays industrialisés, mais ce virus est souvent associé au VHB. Dans un certain nombre de pays, tels que la Somalie et le Sénégal, le VHB semble jouer un rôle plus important que le VHC.

Par contre, dans les pays à forte prévalence du VHC, le rôle de ce virus serait peut-être majoritaire. Toujours est-il que la taille de notre population ne nous permet de généraliser les résultats obtenus pour le Maroc.

Les cirrhoses dans les pays développées seraient plutôt dues à un alcoolisme chronique. Cependant les virus d'hépatite B et C semblent de plus en plus incriminées notamment dans pays occidentaux les plus défavorisés.

Dans les cas d'hépatocarcinome, la prévalence des deux marqueurs est la même soit 50%. Les hommes sont les plus atteints : ce constat rejoint ceux d'autres études chez des patients souffrant d'hépatocarcinome. Les deux-tiers de ces cas concernent les tranches d'âge de 50 à 80ans. L'âge avancé est un point commun des hépatocarcinomes retrouvé dans plusieurs études. Il semblerait que l'âge d'apparition de l'hépatocarcinome soit plus précoce dans les régions de haute endémicité pour le VHB et le VHC. La manifestation tardive de cette complication pourrait s'expliquer par un mécanisme assez lent en absence de cofacteurs ou par une contamination à un âge assez grand. Cependant, il ya un cas dans la tranche de 30-40 ans qui pourrait s'expliquer par une contamination précoce et/ou associée à la présence de facteurs favorables (alcoolisme, déficit immunitaire...).

Toutefois, malgré la taille de notre échantillon, nos résultats rejoignent ceux d'autres études quant aux caractères d'âge avancé et de prédisposition du sexe masculin dans la survenue de l'hépatocarcinome.

L'association de l'hépatocarcinome à la cirrhose pourrait s'expliquer par la constitution d'un état précancéreux dans l'évolution de la cirrhose ou par le fait que l'apparition d'hépatocarcinome accélère la décompensation d'une cirrhose.

En France, l'alcoolisme chronique est la principale cause de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire, représentant 70% des cas environ. Dans une étude dans le Finistère (France) portant sur 106 cas d'hépto-carcinome recensés entre 2002 et 2003, la cause majeure est l'alcoolisme. L'hépto-carcinome est associé dans 84% des cas à une cirrhose alcoolique. Les hommes sont plus touchés (plus de 90% des cas de cirrhose).⁷¹

Les résultats de M' Baye et Collaborateurs montrent une prévalence élevée (67 %) de l'antigène HBs dans les hépto-carcinomes au Sénégal alors que les VHC n'est impliqué que dans 4% des cas.⁶⁷ Au Gabon, les prévalences trouvées dans l'étude chez les patients présentant des hépatopathies chroniques compliquées (cirrhose et carcinome) sont de 35.2% pour l'antigène HBs et 32.5 % pour les anti-VHC pour les cas d'hépto-carcinome.⁶⁶

Au Rwanda, en utilisant une sérothèque constituée entre 1981 et 1987, Mets et Collaborateurs ont trouvé une séroprévalence du VHC de 38 % chez 26 malades atteints de carcinome hépatocellulaire contre 17 % chez le groupe témoin, mais les effectifs étaient faibles et il n'y avait pas d'appariement pour l'âge; sur les 10 cas de carcinomes hépatocellulaires VHC positifs, 2 avaient un AgHBs positif.⁷²

Dazza et Collaborateurs au Mozambique ont observé une séroprévalence de 2,1 % chez des donneurs de sang âgés en moyenne de 31 ans, contre 6,2 % chez 178 malades atteints de carcinome hépatocellulaire âgés de 40 ans en moyenne ; cependant, il n'y avait pas de différence entre les deux prévalences après ajustement en fonction de l'âge. Dans cette étude, 66 % des cas de carcinome hépatocellulaire étaient AgHBs positifs.⁷³

Enfin, Cenac et Collaborateurs au Niger, utilisant ont trouvé une séroprévalence du VHC dans le groupe témoin de 0 %, contre 4 % chez les 26 malades atteints de carcinome hépatocellulaire appariés par l'âge ; 73 % des malades étaient AgHBs positifs.⁷⁰

De ces études, nous concluons qu'il existe en Afrique un lien indiscutable entre le VHC et le carcinome hépatocellulaire : la séroprévalence varie de 4 % à 40 % en cas de carcinome hépatocellulaire contre 0 % à 17 % dans la population générale. Cependant, il existe d'importantes différences selon les études, portant notamment sur la fréquence de la co-infection VHB-VHC et sur la place respective de ces deux virus dans la genèse du carcinome hépatocellulaire. Dans beaucoup de travaux, le VHB semble jouer un rôle majeur. Cependant, les données concernant le VHB ne sont pas systématiquement fournies dans les études privilégiant le VHC. Contrairement à notre étude, la plupart de ces études sont des études cas-témoins mais il manque souvent un groupe témoin adéquat apparié pour l'âge et pour les conditions de vie. Enfin, ces études comme la notre sont le plus souvent rétrospectives et les facteurs de risque sont difficiles à identifier.

Dans les pays occidentaux, les causes principales de cirrhose responsables de carcinome hépatocellulaire sont la consommation excessive d'alcool et de plus en plus l'infection par les virus des hépatites notamment le VHC. Il existe cependant de fortes disparités de répartition géographique de ces causes, même en Europe occidentale.⁷⁴ Dans les pays du sud de l'Europe, Italie et Espagne notamment, l'infection par le VHC serait associée au carcinome hépatocellulaire dans 60 à 70% des cas, au moins dans les grands centres.⁷⁶ Dans une étude italienne, une infection par le VHC a été retrouvée dans 71% des cas de cancer

hépatique, contre 15% pour le virus de l'hépatite B.⁷⁵ Une étude japonaise a révélé une incidence du carcinome hépatocellulaire trois fois supérieure chez les personnes infectées par le VHC, par rapport aux patients présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite B.⁷⁶ On note également une association entre l'infection par le VHC et la survenue d'un cancer hépatique aux USA, où la présence d'une infection par le VHC a été démontrée chez 13 à 50% des patients présentant un hépato-carcinome, selon les études.⁷⁷

A decorative graphic of a scroll with a black outline and a light gray shadow. The scroll is horizontal and has a vertical strip on the left side. The text is centered within the scroll.

Conclusion générale et perspectives

Les virus d'hépatites B et C sont des pathogènes responsables des maladies redoutables pour la morbidité et la mortalité qu'elles engendrent à long terme. Les hépatites virales B et C constituent un réel problème de santé dans le monde entier. En effet, elles concernent surtout les pays en développement soit le tiers de la population mondiale et se caractérisent par leur gravité et le coût élevé de leur prise en charge. Si l'hépatite B peut être prévenue, il n'en demeure pas le cas pour l'hépatite C qui évolue vers la chronicité dans 50 à 80% des cas. Les formes cliniques sont souvent asymptomatiques, les signes cliniques se manifestent souvent lors des complications chroniques. Une bonne prise en charge de ces hépatopathies passe incontestablement par un diagnostic clinique bien posé.

Dans l'étude des données du laboratoire de microbiologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, nous avons colligé 190 cas provenant de services de médecine A, B, C et E avec un sex-ratio de 1.6. Les résultats de l'analyse sont positifs pour au moins l'un des marqueurs étudiés, dans au moins 50% des cas de demandes avec notification de renseignements cliniques.

De l'analyse des dossiers de du service de médecine C, nous en tirons une moyenne d'âge de 57 ans. L'étude des prévalences générales montre une prédominance du VHC dans les hépatopathies au Maroc contrairement à certains pays d'Afrique où le VHB est la principale cause. L'antigène HBs reste prédominant chez les hommes tandis que les anti-HCV sont plus retrouvés chez les femmes d'après les données du laboratoire. Quant au service de la médecine C, les marqueurs sont plus retrouvés chez le sexe masculin. Pour les cas chroniques compliqués (cirrhose et hépato-carcinome), la moyenne d'âge est supérieure à 50 ans. Les cas de cirrhoses sont plus nombreux chez les femmes avec une

importante prévalence des anticorps anti- VHC (plus de 40%).Cependant dans les cas des hépto-carcinomes les prévalences sont les mêmes soit 50%.

Néanmoins, nous devons prendre en compte la taille modeste de notre échantillon qui ne nous permet pas de généraliser notre conclusion. Une analyse plus complète des dossiers médicaux d'un grand nombre de patients pourrait mieux situer la place de chacun des virus B et C dans les hépatopathies chronique mais aussi établir les facteurs de risque dans la population marocaine.

Notre étude ne nous a pas permis de cerner tous les aspects de ces hépatopathies, elle nous a familiarisés aux contraintes des études rétrospectives. Un meilleur accès aux différentes sources apporterait beaucoup aux éventuelles futures études. En effet l'étude de certains facteurs comme le facteur de risque est très important car il permet de mieux comprendre les prévalences observées.



Références

1. OMS Aide-mémoire N°164 Révisé octobre 2000.
2. Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science* 1977; 197(4298):17-25.
3. Dane, D. S., C. H. Cameron and M. Briggs (1970). Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1(7649): 695-8.
4. Maupas, P., A. Goudeau, P. Coursaget, J. Drucker and P. Bagros (1976). Immunisation against hepatitis B in man. *Lancet* 1: 1367-1370.
5. Feinstone S M, Kapikian A Z , Purcell R H, Alter H J , et Holland P V .(1975) Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *The New England journal of medicine*. . N. Engl. J. Med. 292. 15. 767-70.
6. Alter H J, Purcell R H, Holland P V, et Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. (1978) *Lancet*. 1. 8062. 459-63.
7. Feinstone SM, Mihalik KB, Kamimura T, Alter HJ, London WT, et Purcell RH. Inactivation of hepatitis B virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform. 1983. *Infection and immunity*. . Infect. Immun.. 41. 2. 816-21.
8. G Kuo, Q L Choo, H J Alter, G L Gitnick, A G Redeker, R H Purcell, T Miyamura, J L Dienstag, M J Alter, et C E Stevens. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. ». 1989. *Science*. . Science. 244. 4902. 362-4.

9. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:2451-5.
10. Lindenbach, B. D., Evans, M. J., Syder, A. J., Wolk, B., Tellinghuisen, T. L., Liu, C. C., Maruyama, T., Hynes, R. O., Burton, D. R., McKeating, J. A. & Rice, C. M. (2005). Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science* 309, 623-6.
11. Ganem, D. & Varmus, H. E. (1987). The molecular biology of hepatitis B viruses. *Annual Review of Biochemistry* 56, 651±693.
12. Tiollais, P., C. Pourcel and A. Dejean (1985). "The hepatitis B virus." *Nature* 317(6037): 489-9.
13. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology*. 1995;21:570-83.
14. <http://www.devsante.org/IMG/html/doc-10909>.
15. <http://www.ens-lyon.fr/>.
16. Büchen-Osmond, C. (2003). 00.026. Flaviviridae. In ICTVdB - The Universal Virus Database, version 3. Edited by C. Büchen-Osmond. New York, USA: ICTVdB Management, The Earth Institute and Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University.
17. Lindenbach, B. D. a. R., C.M. (2001). Flaviviridae: the viruses and their replication. In *Fields virology*, 4th edition edn, pp. 991-1041.
18. <http://www.actualité-new-environnement.com/16180>.

19. <http://biologie.ens-lyon.fr/ressources/virologie/flaviviridae-et-virus-des-hepatites/>.
20. Goffard A et Dubuisson J. Glycosylation of hepatitis C virus envelope proteins. 2003. *Biochimie*. 85. 3-4. 295-301.
21. Seeger, C; Maragos, J. Identification of a signal necessary for initiation of reverse transcription of the hepadnavirus genome". *J Virol*. 1991; 65:5190–5195.
22. Seeger, C; Ganem, D; Varmus, HE. Biochemical and genetic evidence for the hepatitis B virus replication strategy". *Science*. 1986;232:447–484.
23. Will, H; Reiser, W; Weimer, T; Pfaff, E; Buscher, M; Sprengle, R; Cattaneo, R; Schaller, H. Replication strategy of human hepatitis B virus. *J Virol*. 1987; 61:904–911.
24. Voisset & Dubuisson Functional hepatitis C virus envelope glycoproteins . *Biol Cell* 2004 ; 96 : 413-20.
25. Anzola M et Burgos J J. 2003 «Hepatocellular carcinoma: molecular interactions between hepatitis C virus and p53 in hepatocarcinogenesis. *Expert reviews in molecular medicine* ; 2003 :1-16 14987403.
26. Grakoui A, Wychowski C, Lin C, Feinstone SM, Rice CM. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. *J Virol* 1993; 67:1385-95.

27. Hijikata M, Kato N, Ootsuyama Y, Nagagawa M, Shimoto K. Gene mapping of the putative structural region of the hepatitis C virus genome by in vitro processing analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:5547-51.
28. Tellinghuisen, T. L. & Rice, C. M. (2002). Interaction between hepatitis C virus proteins and host cell factors. *Curr Opin Microbiol* 5, 419-27.
29. Bartenschlager, R. & Lohmann, V. (2000). Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 81, 1631-48.
30. Moriishi, K. & Matsuura, Y. (2003). Mechanisms of hepatitis C virus infection. *Antivir Chem Chemother* 14, 285-97.
31. Choi, J., Xu, Z. & Ou, J. H. (2003). Triple decoding of hepatitis C virus RNA by programmed translational frameshifting. *Mol Cell Biol* 23, 1489-97.
32. Xu, Z., Choi, J., Yen, T. S., Lu W., Strohecker, A., Govindarajan, S., Chien, D., Selby, M. J. & Ou, J. (2001). Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift. *Embo J* 20, 3840-8.
33. Féray C, Samuel D, Thiers V, Gigou M, Pichon F, Bismuth A, et al. Reinfection of liver graft by hepatitis C virus (HCV) after liver transplantation." *J Clin Invest* 1992; 89:1361-5.
34. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-- Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001, 120: 1828-1853.
35. EASL (The EASL Jury). EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (Short version). *Hepatology* 2003, 38: 533-540.

- 36.** Negro F, Pacchioni D, Shimizu Y, Miller RH, Bussolati G, Purcell RH, Bonino F. Detection of intrahepatic replication of hepatitis C virus RNA by in situ hybridization and comparison with histopathology. *P Natl Acad Sci USA* 1992;89: 2247-2251.
- 37.** Rehermann B (2000) Intrahepatic T Cells in Hepatitis B: Viral Control versus Liver Cell Injury. *J. Exp. Med.* 191, 1263-1268.
- 38.** Boni, C., Fisicaro, P., Valdatta, C., Amadei, B., Di Vincenzo, P., Giuberti, T., Laccabue, D., Zerbini, A., Cavalli, A., Missale, G., Bertolotti, A., Ferrari, C. (2007). Characterization of Hepatitis B Virus (HBV)-Specific T-Cell Dysfunction in Chronic HBV Infection. *J. Virol.* 81: 4215-4225.
- 39.** Cerny A., Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology* 1999;30:595-601.
- 40.** Pawlotsky JM. Virus de l'hépatite C et réponse immunitaire *Gastroentérologie clinique & biologique* 2001; 25: 123-133.
- 41.** Thomson AB R, Shaffer EA. Principes fondamentaux de gastro-entérologie Etats pathologiques et démarches thérapeutiques Editions Janson-Ortho PP.552-563.
- 42.** www-rocq.inria.fr/.../Bio/Foie/Fig/LigmtFoie.gif.
- 43.** www-rocq.inria.fr/.../Bio/Foie/Fig/histofoie.jpg.
- 44.** The world health report 2002 <http://www.who.int/whr/2002/en/>.

- 45.**Hezode C., Dhumeaux D. Hépatite chronique C à transaminases normales de façon répétée. *Médecine/sciences* 2002 ; 18 : 357-61.
- 46.**McMAHON BJ., Alward WL., Hall DB., Heyward WL, Bender TR et coll. Acute hepatitis B virus infection : relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985, 151: 599-603.
- 47.**Alter MJ. Kruszon-Moran D., Nainan OV. et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999 ; 341 :556-562.
- 48.**Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
- 49.**Benhamou Y., Bochet M., Thibault V .et coll. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients coinfectd with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus : an open-label pilot study . *Lancet* 2001, 358: 718-723.
- 50.** Colin JF., Cazals-Hatem D., Lioriot MA., Martinot-Peignoux M., Pham BN et coll. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999, 1306-1310.
- 51.**Di martino V., Thevenot T., Colin JF., Boyer N., Martinot M .et coll. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002, 123 : 1812-1822.

- 52.** Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, Lutz JM, Bouche C, RAIS A.” Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in France”. French Multicentre Group. *J Hepatol* 1994, 20 : 636-640.
- 53.** <http://www.cimed.org>.
- 54.** <http://www.hépatites-infos-service.org>.
- 55.** Source : <http://www.aujourd'hui.ma/>.
- 56.** Soulier et al., "Prevention of Virus B Hepatitis (SH Hepatitis)," *Amer.. Dis. Child*, 123:429-434, (1972).
- 57.** Aide-mémoire N°204 <http://www.who.int/mediacentre>).
- 58.** <http://www.snfge.asso.fr/02>.
- 59.** Rémy AJ., Daures JP., Tanguy G., Khemissa F., Chevrier M et coll. Mesure de la qualité de vie chez des malades ayant une hépatite chronique virale C : validation d'un indicateur général et d'un indicateur spécifique. Premières données françaises. *Gastroenterol Clin Biol* 1999, 23 : 1296-1309) .
- 60.** Les hépatites virales Abrégés Paris. 1971 éditions Masson.
- 61.** <http://www..med.uni.rennes1.fr>.
- 62.** Chevaliez S. Tests viro dans les hépatites B et C. *Hépatogastro*, vol 15, numéro 5 Sept-Oct 2008.
- 63.** Asselah T , Marie-Pierre Ripault M-P., Patrick Marcellin P. Chronic hepatitis B: which patients should be treated and how? *Gastroentérologie Clinique et Biologique* Vol 29, N° 4 - avril 2005 pp. 374-383.
- 64.** Rosmorduc O, Paterlini P, Poupon R, Christian Brechot C. Virus des hépatites et carcinome hépatocellulaire 1999; 23: 363-375.

- 65.** Cacoub P, Ohayon V, Sekkat S, Dumont B, Sbai A, Françoise Lunel F, Benslimane A, Godeau P, Archane M I Etude épidémiologique et virologique des infections par le virus de l'hépatite C au Maroc *Gastroentérologie clinique & biologique* 2000; 24: 169-173.
- 66.** Perret J -L, Moussavou-Kombila J-P Delaporte E, Pemba Jean-Bruno Boguikouma L-F, Matton T, Larouze B Antigène HBs et anticorps anti-VHC dans les hépatopathies chroniques compliquées au Gabon *Gastroentérologie Clinique et Biologique* Vol 26, N° 2 - février 2002 pp. 131-135.
- 67.** Mbaye PS, Renaudineau Y, Diallo A, Haudrechy D, Sane M, Michel G, et al. Virus de l'hépatite C et hépatopathies chroniques à Dakar : étude cas-témoins. *Med Trop* 2000;60:47-52.
- 68.** Aceti A, Taliani G, Bruni R, Sharif OS, Moallin KA, Celestino D, et al. Hepatitis C virus infection in chronic liver disease in Somalia. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48:581.
- 69.** Mets T, Smitz J, Ngendahayo P, Sabbe L, Bigilimana I, Ngirabatware B. Hepatitis C virus infection in African patients with liver cirrhosis or primary hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:331-4.
- 70.** Cenac A, Pedroso ML, Djibo A, Develoux M, Pichoud C, Lamothe F, et al. Hepatitis B, C, and D virus infections in patients with chronic active hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma: a comparative study in Niger. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52:293-6.
- 71.** Caumes JL, Noursbaum JP, Bessaguet C, Fayçal J, Robaszkiewicz M, Gouérou H Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Finistère

Prospective study from June 2002 to May 2003 *Gastroentérologie Clinique et Biologique* Vol 31, N° 3 - mars 2007 pp. 259-264.

72. Dazza MC, Meneses LV, Girard PM, Astagneau P, Villaroel C, Delaporte E, et al. Absence of relationship between antibodies to hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in Mozambique. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48:237-42.
73. Trinchet JC, Beaugrand M. Augmentation de l'incidence du carcinome hépatocellulaire dans les pays occidentaux. Quelles raisons et quelles conséquences? *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 1286-8.
74. Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, Ascione A, Craxi A, Chiaramonte M, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 1998; 29: 944-52.
75. Edamoto Y, Tani M, Kurata T et al. Hepatitis C and B virus infections in hepatocellular carcinoma - Analysis of direct detection of viral genome in paraffin embedded tissues. *Cancer*. 1996 ; 77 :1787-1791.
76. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1992 ; 116 :97-102.
77. Zein NN, Poterucha J, Gross JB Jr et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C genotype 1b. *Am J Gastroenterol*. 1996 ; 91 :2560-2562.



Résumés

ملخص

مرضا الكبد "ب" و "د" يشكلان مشكلا صحيا عالميا. هذان المرضان سببهما فيروسان ينتميان لعائلات مختلفة فيما بينها. العديد من الدراسات أثبتت دور هذه الفيروسات في أمراض الكبد المزمنة خاصة في البلدان الموبوءة. هذه الأمراض غالبا ما تمر بدون أعراض و يتم اكتشافها بشكل عام عن طريق المضاعفات الحادة و التي نادرا ما تكون مفاجئة. الأعراض السريرية يمكن أن تكون كبدية أو خارج كبدية.

في دراستنا هذه ارتكزنا أساسا على دراسة المولدات المضادة و الأجسام المضادة ل VHC عند مرضى تظهر لديهم أعراض سريرية لمرض كبدي مزمن.

في هذه الدراسة الرجعية التي شملت 190 حالة من مرضى مختلف الأقسام الطبية بنسبة-جنس 1,6، حصلنا على نتائج إيجابية في أكثر من 50% من طلبات التحليلات الطبية الأكثر تردداً؛ يتعلق الأمر كذلك بالأعراض السريرية الكبدية. المولدات المضادة HBs أكثر انتشارا عند الرجال منه عند النساء (بنسبة 28,13% مقابل 9,3% عند النساء) في حين أن مضادات الأجسام ضد VHC أكثر انتشارا عند النساء (بنسبة 90,7% مقابل 71,8% عند الرجال).

بعد ذلك قمنا بالتعمق في دراستنا بزيارة قسم أمراض المعدة و الأمعاء (قسم الطب ج) الذي فحصنا به بعض السجلات الطبية المقابلة لطلبات التحليلات. متوسط العمر هو 57 سنة. علامات المرض أكثر انتشارا عند الرجال لكن المولد المضاد HBs أقل أهمية عند المرأة.

تم جمع 14 حالة من مرض التليف الكبدي و 9 حالات من سرطان الكبد 3 منها مصحوبة بالتليف الكبدي. متوسط الأعمار هو بالتوالي 60 و 50 سنة. و يظهر أن النساء أكثر تعرضا للتليف الكبدي و مضادات ال VHC تتواجد بنسبة 42,85% مقابل 28,6% بالنسبة للمولد المضاد HBs. نسبة انتشار العلامتين في حالة سرطان الكبد هي 50% و عدد حالات الرجال يضاعف حالات للنساء.

حجم العينة المدروسة لا يمكننا من تعميم نتائجنا و تلزم دراسة معمقة على عينة ممثلة لتقييم مكانة كل من الفيروسين في أمراض الكبد المزمنة.

Résumé

Les hépatites virales B et C constituent un véritable problème de santé mondial. Elles sont causées par deux virus appartenant à des familles distinctes. Plusieurs études ont démontré le rôle de ces virus dans les hépatopathies chroniques notamment dans les régions où ils sont endémiques. Ces maladies passent souvent de façon asymptomatique et les circonstances de leur découverte sont en général des complications chroniques et plus rarement fulminantes. Les signes cliniques peuvent être hépatiques ou extra-hépatiques.

Notre étude a porté d'abord sur une étude de la prévalence l'antigène HBs et des anticorps anti-VHC chez des patients présentant des signes cliniques d'hépatopathie chronique. Dans cette étude rétrospective colligeant 190 cas en provenance des services de Médecine A, B, C et E avec un sex-ratio de 1.6, nous avons obtenu des résultats positifs dans plus de 50 % des demandes d'analyses les plus fréquentes. La prévalence de l'antigène HBs est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (28.13% contre 9.3%) alors que les anticorps anti-VHC sont plus retrouvés chez le sexe féminin (90.7% contre 71.87%)

Par la suite nous avons élargi notre étude au sein du service de gastro-entérologie (médecine C) ou nous avons consultés 52 dossiers médicaux correspondant à certaines demandes d'analyses. L'âge moyen est de 57 ans .Les prévalences des marqueurs prédominent chez les hommes mais celle de l'antigène HBs est moins importante chez la femme.

14 cas de cirrhoses ont été répertoriés ainsi que 9 cas d'hépto-carcinomes dont 3 sont associés à des cirrhoses. La moyenne d'âge est respectivement de 60 ans et 57 ans.

Les femmes semblent plus touchées par la cirrhose et les anti-VHC sont retrouvés dans 42.85% des cas contre 28.6% pour l'antigène Hbs. La prévalence est de 50% pour les deux marqueurs dans les cas d'hépatocarcinome et il ya deux fois plus d'hommes que de femmes.

La taille de notre population ne nous permet d'extrapoler nos résultats .Une étude approfondie sur un échantillon assez représentatif serait intéressante pour évaluer la place de chacun des ces virus dans les hépatopathies chroniques au Maroc.

Abstract

Viral hepatitis B and C are a global health problem. They are caused by two viruses belonging to different families. Several studies have demonstrated the role of these viruses in chronic liver disease especially in areas where they are endemic. These diseases are often asymptomatic and so the circumstances of their discovery are usually chronic complications and more rarely acute and complicated cases. Clinical signs can be extra-hepatic or hepatic.

Our study focused primarily on a study of the prevalence of HBsAg and anti-HCV in patients with clinical signs of chronic liver disease. In this retrospective study gathering 190 cases from the services of Medicine A, B, C and E with a sex ratio of 1.6, we have had positive results in more than 50% of requests for analysis which are the most frequent. The prevalence of HBsAg was higher among men than among women (28.13% as against 9.3%). Anti-HCV are found higher among women than among men (90.7% against 71.87%)

Thereafter, we expanded our study in the service of Gastroenterology (medicine C) where we consulted 52 medical records corresponding to some requests for analysis. The average age is 57 years. Prevalence of markers predominates among men but the HBs antigen is lower among women than men.

We had 14 cases of cirrhosis and 9 cases of hepatocellular carcinoma. 3 of hepatocellular carcinoma are associated with cirrhosis. The average age is 60 years and 57 years respectively for hepatocellular carcinoma and cirrhosis cases.

Women seem more affected by cirrhosis and anti-HCV were found in 42.85% cases against 28.6% for HBsAg. The prevalence is 50% for both markers in cases of hepatocellular carcinoma and there are more men who are affected than women.

The size of our population is little, so we cannot extrapolate our results to Moroccan population. A study on a representative population would be interesting to assess the position of each of these viruses in chronic liver disease in Morocco.

دراسة الأجسام المضادة VHC والمولدات المضادة HBS
اعتمادا على معطيات مختبر علم الأحياء الدقيقة وقسم علم
أمراض الامعاء والمعدة بمستشفى ابن سينا بالرباط
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 05/01/2009

من طرف

السيدة : خديجة أكيلو هابو

المزداد في: 1983 /09/06 بالنيجر

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الأجسام المضادة VHC المولدات المضادة HBS

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عمر شكيري

أستاذ في الأنسجة والأجنة

مشرف

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: موالاي عباس فوزي

أستاذ في علم الصيدلة

السيدة: سكيئة الحمزاوي

أستاذ مبرز علم الأحياء الدقيقة