



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 121

HEPATITES VIRALES CHRONIQUES ET ATTEINTE RENALES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Mariyam HAMIDI

Née le 01 Juin 1994 à Khemisset

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Hépatites virales chroniques; VHB; VHC; VHD; Atteinte rénale

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Taoufik DOBLALI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassir BOUSLIMANE

Professeur de Toxicologie

Monsieur Mourad BOUCHRIK

Professeur de Parasitologie et Mycologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHAR-
MACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne - **Clinique Royale**
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne -**Doyen de la FMPR**
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité des Orangers**
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**
Pr. BENSOUHA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique
Pr. CAOUI Malika Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale - **Directeur du CHUIS**
Pr. ESSAKALI Malika Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim Gynécologie -Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed* Urologie **Inspecteur du SSM**

Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouha
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
(Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie

Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUJILAL Abdelilal	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir*	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilal*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif*	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
*Enseignant militaire

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

Pr. ZAHRAOUI Rachida
Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*

Pneumo - Phtisiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie

Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa

Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

*Enseignant militaire

Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
AVRIL 2013	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
MARS 2014	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
*Enseignant militaire

Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEADI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie

Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. EL LALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*

Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L

Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces

A ALLAH

*Au bon DIEU Le Tout-Puissant, Le Clément,
Le Miséricordieux. Qui m'a inspiré, qui m'a guidé
dans le bon chemin. Je vous dois ce que je suis devenue.
Louanges et remerciements. Pour votre clémence et miséricorde.*

A ma très chère mère Latifa GUISSI

*A l'être le plus cher de ma vie, à celle qui a fait de moi qui je suis,
à celle qui m'a toujours arrosée de tendresse et d'affection.*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir,
qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné
aucun effort pour me rendre heureuse, maman chérie,
je te dois ma vie, mon bonheur et ma réussite.*

*Quoi que je dise, quoi que je fasse, je ne saurai point te remercier
comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance
me guide et ta présence à mes côtés a toujours
été ma source de force pour affronter les obstacles.*

*Tu n'a jamais cessé de formuler des prières à mon égard,
de me soutenir et de m'épauler afin que je puisse atteindre mes objectifs.*

*A ma source intarissable d'amour dans la vie, je t'aime,
que DIEU te protège et te garde à mes côtés.*

A mon cher père Abdeljalil HAMIDI

Pour tous les sacrifices que tu as consentis pour l'éducation et le bien-être de tes enfants, pour le soutien que tu m'as accordé durant les instants difficiles de la vie, et surtout pour la confiance que tu as placée en moi, je ne saurais te remercier dignement.

Merci pour l'amour que tu m'a porté depuis mon enfance.

Merci pour les efforts que tu déploies encore et toujours pour ta famille.

Que ce modeste travail soit l'expression de ma gratitude et mon respect envers toi.

J'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours.

Que dieu de garde et te protège mon père.

A mon petit frère chéri Youssef HAMIDI

Les mots ne sauraient exprimer à quel point je suis fière de l'homme que tu es devenu aujourd'hui. Un homme responsable qui a su affronter les obstacles de la vie sans perdre ses repères et surtout ses valeurs familiales. J'ai toujours su que derrière ta fierté disproportionnée et ton fort tempérament se cachait une sensibilité immense.

Tu n'as jamais cessé de me soutenir tout le long de mes études, tu as toujours cru en moi et su m'encourager pour aller de l'avant.

Je ne peux que te souhaiter de grands pas dans ta carrière pour une réussite bien méritée.

Je crois en toi et je t'aime mon frère, que DIEU te préserve et te mènes toujours vers le droit chemin.

A la mémoire de ma grand-mère Rkia OUAHTIT

*J'aurai voulu que tu sois présente en ce grand jour,
l'aboutissement de toutes ces années de dur labeur, mais DIEU,
le tout puissant, a voulu autrement.*

*Ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour,
et tes encouragements perpétuels.*

*Que ce travail soit le meilleur cadeau
que je puisse t'offrir grand-mère.*

*Que DIEU t'accorde la paix éternelle et te gardes
dans son vaste paradis.*

A la mémoire des mes grand-parents

*Que la clémence de DIEU règne sur vous
et que sa miséricorde apaise vos âmes.*

*Que DIEU le miséricordieux vous accueille
dans son éternel paradis.*

A mes tantes et mes oncles bien-aimés

*J'ai la chance d'être née dans une famille aimante et généreuse.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance,
ma gratitude et mon respect le plus profond,
en réponse à vos encouragements et l'amabilité avec laquelle
vous m'avez entourée le long de mon parcours.
Qu'ALLAH puisse vous accorder une longue vie,
santé, et paix.*

A mes chers amis

Ibtissam, pour ton soutien moral, ta patience tout au long de notre relation et surtout ta sincérité envers moi. Je te dédie ce petit mot, ma meilleure amie, car tu as toujours su être franche avec moi, tu m'as été d'un appui essentiel durant des étapes précieuses de ma vie, et tu n'as jamais lésiné sur les conseils pour me guider. Au nom de l'amitié qui nous lie, et au nom des souvenirs inoubliables qu'on a partagé, et de ceux qui attendent d'être vécus, merci d'être là.

Adam, pour avoir été mon soutien quand tout le reste a failli, pour avoir été la personne qui me comprend sans même avoir à parler, pour avoir été présent au moment où j'avais le plus besoin de repère, et pour en être devenu un, je te remercie, et espère que ce n'est que le début d'un long chemin entre nous.

Kaoutar, saches que malgré la distance qui nous sépare actuellement, l'amour et l'affection que je te porte n'ont jamais fléchi. Tu es, et resteras à mes yeux une personne droite honnête comme il y'en a très peu sur cette terre.

***Loubna**, durant cette année faite de hauts et de bas,
j'ai appris à te connaître et à voir au fond de toi cette sincérité et
sensibilité immense que tu dissimules derrière ton sourire permanent.
Une très belle rencontre est le moins que je puisse dire pour décrire
mon ressenti. Saches que j'apprécie et chéris toutes tes bonnes intentions
envers moi, et que je serai là pour toi en retour.*

***Chadia**, avec toi pas besoin de demi-mots ou d'arrondir les angles. On
peut tout se dire, sans crainte de se vexer, d'être jugée ou de s'ennuyer.
J'aime ton franc-parler et ton humour, qui jamais ne me déçoivent.
Gardes ta joie de vivre, elle fait de toi la personne magnifique que tu es.*

***A mes belles rencontres** Asmae Krjouile, Rim Benachour, Manal
Bouikhif, Hamza Boutkhil, Ikram Habboubat*

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

***A tous ceux qui ont participé de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.***

A tout ceux qui ont cru, croient et croiront toujours en moi.

A tous les patients que j'ai rencontré

A la promotion d'internat 2018 et toute la famille d'internat.



Remerciements

***A notre maitre et president de jury
Monsieur MIMOUN ZOUHDI,
Professeur de microbiologie.***

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant
de juger notre thèse.*

*Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines
ont suscité en nous une grande admiration.*

*Veillez accepter Maître, l'assurance de mon estime
et de mon profond respect.*

***A notre maitre et rapporteur de these
monsieur le professeur TAOUFIK DOBLALI
professeur de microbiologie.***

*Pour vos conseils judicieux, et es efforts que vous
avez déployés pour que ce travail soit élaboré.
Pour votre soutien indéfectible et votre compétence
à toutes les étapes.*

*Vos remarques succesives ont permis d'améliorer
les différentes versions de ce travail
et vos encouragements et votre approche rigououreuse
lui ont permis de voir le jour.*

*Merci pour votre gentillesse et vos efforts inlassables.
Veuillez trouver ici l'expression de notre vive gratitude,
notre profond respect et nos sincères remerciements.*

A notre maitre et juge de these
Monsieur le Professeur YASSIR BOUSLIMAN
Professeur de toxicologie

*C'est un grand privilège et honneur de vous
avoir parmi les membres de notre jury.
Je tiens à vous remercier pour la grande amabilité
avec laquelle vous m'avez accueilli ainsi que
pour avoir accepté de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre respect
et profonde gratitude.*

A notre maitre et juge de these
Monsieur le Professeur BOUCHRIK MOURAD,
professeur de Parasitologie-Mycologie

*Vous avez accepté en toute simplicité de juger
ce travail et c'est pour nous un grand honneur
de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous vous témoignons tout notre respect
et notre profonde admiration devant
vos compétences professionnelles, et vos qualités humaines .*



Liste des abréviations

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNccc	Acide désoxyribonucléique
Ag	Antigène
ALAT	Alanine aminotransférase
ANCA	Antineutrophil cytoplasmic antibodies
ARA 2	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
C3	Complément 3
CD	Cluster of differentiation
CHC	Carcinome hépato-cellulaire
CM	Cryoglobulinémie mixte
CRP	C-reactive protéine
Cryo-VHC	Cryoglobulinémie associée au virus de l'hépatite C
DDD	Dense deposits disease
ECG	Electrocardiogramme
EPO	Erythropoïétine
EIA	Enzyme immuno assay
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FSGS	Hyalinose segmentaire et focale
GEM	Glomérulonéphrite extra-membraneuse
gGT	Gamma-Glutamyl transferase
GNMP	Glomérulonéphrite membrano-proliférative
HLA	Human leukocyte antigen

HTA	Hypertension artérielle
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IF	Immunofluorescence
Ig	Immunoglobulines
LDL	Low density lipoprotein
MBG	Membrane basale glomérulaire
ME	Microscopie électronique
MN	Néphropathie membraneuse
MO	Microscopie optique
MPO	Myéloperoxydase
NK	Natural killer
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAN	Périartérite noueuse
PAM	Périartérite microscopique
PCR	Polymerase chain reaction
Peg-IFN	Interferon pégylé
RE	réticulum endoplasmique
RIBA	Recombinant immunoblot assay
RNP	Ribonucléoprotéine
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
UV	Ultraviolet
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite D
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VS	Vitesse de sédimentation



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation schématique de la structure du VHB	6
Figure 2: Représentation graphique des particules de Dane (A) et des particules sous-virales non infectieuses sphériques (B) et en forme de filaments (C).....	7
Figure 3: Photographie en microscopie électronique des particules du VHB.....	8
Figure 4: Représentation schématique des antigènes du VHB	10
Figure 5: Cycle de réplication du VHB	13
Figure 6: Distribution mondiale de la prévalence du portage de l'AgHbs	18
Figure 7: Evolution naturelle de l'hépatite B selon la réaction immunitaire de l'hôte.....	20
Figure 8: Cinétique des marqueurs sérologiques au cours d'une hépatite virale B aigue (31)	27
Figure 9: Cinétique des marqueurs sérologiques dans le sérum au cours d'une hépatite virale B chronique.....	28
Figure 10: Structure schématique de la particule du VHC	31
Figure 11: organisation génomique et protéique du virus de l'hépatite C	32
Figure 12: Cycle cellulaire du virus de l'hépatite C. (43).....	35
Figure 13: Répartition géographique du VHC selon sa prévalence	38
Figure 14: Histoire naturelle de l'infection virale C	42
Figure 15: Profil virologique de l'hépatite C	49
Figure 16: Structure de la particule virale du virus de l'hépatite D	51
Figure 17: Représentation schématique du cycle de réplication du virus de l'hépatite D (60).....	53
Figure 18: Evolution des marqueurs sérologiques au cours de la co-infection VHB et VHD.....	58
Figure 19: Evolution des marqueurs sérologiques au cours d'une surinfection au VHD chez un sujet porteur de VHB chronique.....	59
Figure 20: Représentation schématique d'une coupe transversale du rein objectivant ses principaux constituants.	62
Figure 21: Représentation schématique de l'unité fonctionnelle du rein : le néphron, représenté par le glomérule en haut se continuant avec le tubule rénal.	64

Figure 22: Représentation schématique du corpuscule glomérulaire permettant de voir ses composants internes.....	65
Figure 23: Représentation schématique du tubule rénal objectivant ses différentes parties	67
Figure 24: Représentation schématique des dépôts extramembraneux diffus au niveau de la membrane basale du glomérule.....	74
Figure 25: Aspect subnormal des glomérules avec un léger épaissement de la membrane basale glomérulaire (x400).	78
Figure 26: Epaissement de la membrane basale glomérulaire au niveau du versant externe HE (x400).....	78
Figure 27: Examen d'un glomérule en immunofluorescence à l'aide d'anticorps dirigés contre la chaîne gamma des immunoglobulines permettant de mettre en évidence des dépôts granuleux d'IgG sur le versant externe de la MBG.	80
Figure 28: Représentation schématique des glomérules rénaux au cours de la GNMP.....	83
Figure 29: Représentation de la classification classique des GNMP objectivant ses trois types	84
Figure 30: GNMP de type I en MO montrant une prolifération et un épaissement des parois capillaires avec aspect lobulaire.....	88
Figure 31: GNMP de type I en IF, Fixation des Ig G sur des dépôts périphériques, irrégulière d'une anse à l'autre.....	89
Figure 32: GNMP de type II en IF objectivant une fixation faible et discontinue sur les parois capillaires glomérulaires et les membranes basales tubulaires du C3.....	90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Différentes phases de l'infection chronique par le VHB.....	23
Tableau 2: Manifestations extrahépatiques associées au VHC avec leur prévalence au sein d'une population infectée.....	44
Tableau 3: facteurs de risque de coinfection aigue (VHB-VHD) et de surinfection par VHD chez les patients atteints de VHB.....	54
Tableau 4: Différentes atteintes rénales au cours des hépatites virales	73
Tableau 5: Les étiologies reconnues de la GEM secondaire.....	76
Tableau 6: Nouvelle classification des GNMP et ses principales étiologies.	86
Tableau 7: Critères de l'American College of Rheumatology (ACR), 1990 pour le diagnostic de la périartérite noueuese	96
Tableau 8: Shéma de vaccination contre le VHB.....	112



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : RAPPEL VIROLOGIQUE : HEPATITES VIRALES CHRONIQUES	4
I. VIRUS DE L'HÉPATITE B :	5
1. Agent pathogène :	5
a. Taxonomie :	5
b. Structure du virus :	5
c. Caractères antigéniques :	9
d. Cycle de réplication :	11
e. Propriétés physico-chimiques :	14
2. Epidémiologie :	14
a. Réservoir :	14
b. Modes de transmission :	14
c. Population à risque :	16
d. Prévalence et répartition géographique :	16
3. Pathogénie de l'infection :	19
a. Mécanismes immuno-pathologiques :	19
b. Histoire naturelle de l'infection au VHB :	21
c. Complications hépatiques :	24
d. Complications extra-hépatiques :	24
4. Diagnostic biologique :	25
a. Outils diagnostiques :	25
b. Interprétation des marqueurs :	26
II. VIRUS DE L'HÉPATITE C :	30
1. Agent pathogène :	30
a. Taxonomie :	30
b. Structure :	30
c. Organisation du génome :	31
d. Cycle de réplication :	32

d. Propriétés physico-chimiques :.....	35
2. Epidémiologie :.....	36
a. Réservoir :.....	36
b. Modes de transmission et population à risque :.....	36
c. Prévalence et répartition géographique :.....	37
3. Pathogénie de l'infection :.....	39
a. Histoire naturelle :.....	39
b. Complications :.....	43
4. Diagnostic biologique :.....	45
III. VIRUS DE L'HÉPATITE D :.....	50
1. Agent pathogène :.....	50
a. Taxonomie :.....	50
b. Structure :.....	50
c. Organisation du génome :.....	51
d. Cycle de réplication :.....	51
2. Epidémiologie :.....	54
a. Modes de transmission et facteurs favorisants :.....	54
b. Prévalence et répartition géographique :.....	55
3. Pathogénie de l'infection :.....	55
a. Pouvoir pathogène :.....	55
b. Coinfection VHB/VHD :.....	55
c. Surinfection :.....	56
d. Complications hépatiques :.....	56
4. Diagnostic biologique :.....	57
a. Interprétation des marqueurs :.....	58
CHAPITRE 2 : ATTEINTES RENALES AU COURS DES HEPATITES VIRALES	
CHRONIQUES.....	60
1. Reins et appareil urinaire :.....	61
a. Description et situation :.....	61
b. Structure :.....	61

c. Physiologie :	63
2. Unité fonctionnelle du rein : Le néphron :	63
a. Structure :	63
b. Le glomérule :	64
b. Le tubule :	66
1. Mécanisme de dépôts de complexes immuns :	70
2. Role des médiateurs immunitaires :	71
3. Role de l'ADN viral :	71
4. Facteurs génétiques :	72
1. Glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) :	74
a. Définition :	74
b. Epidémiologie :	75
c. Etiologies :	75
d. Présentation clinique :	76
e. Biologie :	77
f. Anatomie pathologique :	77
g. Traitement :	81
h. Evolution :	82
2. Glomérulonéphrite membrano-proliférative : GNMP	82
a. Définition :	82
b. Epidémiologie :	83
c. Formes physiopathologiques et étiologies :	84
e. Présentation clinico-biologique :	87
f. Anatomopathologie :	87
g. Traitement :	90
h. Evolution :	92
3. Périartérite noueuse : PAN	93
a. Définition :	93
b. Epidémiologie :	93
c. Etiologies :	94

d. Présentation clinique :.....	94
c. Biologie :	98
d. Anatomopathologie :.....	98
e. Traitement :.....	100
f. Evolution et pronostic :.....	102
CHAPITRE 3 : PREVENTION	103
I. MESURES NON SPÉCIFIQUES :.....	104
a. Mesures d'hygiène :	105
b. Isolement :	107
c. Surveillance biologique :.....	108
II. MESURES SPÉCIFIQUES : LA VACCINATION	108
1. Interet ;.....	108
2. Shéma vaccinal :.....	109
a. Shéma pédiatrique :.....	109
b. Chez les hémodialysés chroniques :.....	110
CONCLUSION	113
RESUMES	116
BIBLIOGRAPHIE	120



L'hépatite est définie par une inflammation des cellules hépatiques, responsable d'une souffrance hépatocellulaire et d'altérations dégénératives, aiguës ou chroniques. Elle peut être d'origine toxique, auto-immune, ou métabolique, mais l'atteinte virale reste de loin la plus fréquente.

Le caractère chronique est défini, sur le plan biologique, par la persistance des perturbations au-delà de six mois ; et sur le plan histologique, par une maladie nécrotico-inflammatoire persistante et progressive.

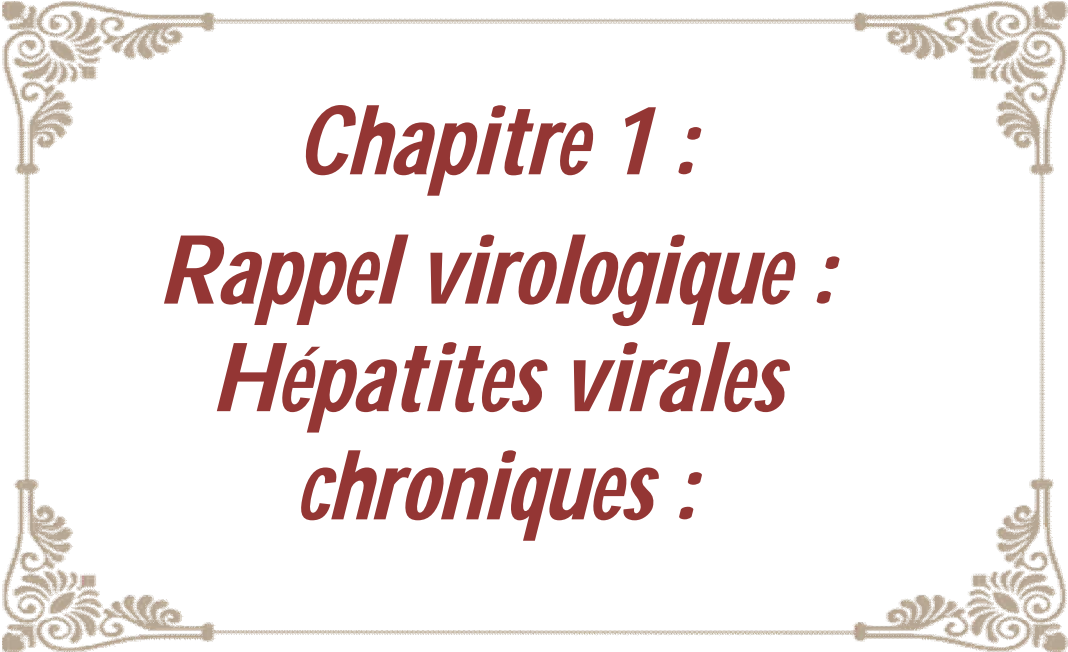
La terminologie « hépatite virale » englobe les virus dont l'hépatotropisme est dominant et exclut ceux qui n'atteignent que secondairement ou occasionnellement le foie, tels les Herpesviridae, le varicelle zona virus ou le cytomégalo virus. En effet, les virus responsables d'hépatite virale sont actuellement au nombre de cinq, désignés alphabétiquement de A à E. Trois virus sont à l'origine de l'hépatite virale chronique : B, C et D.

La prévalence assez élevée de cette entité ainsi que sa gravité, liée principalement au risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire, en font un véritable problème de santé publique, non seulement au MAROC, mais également à l'échelle mondiale. En effet, l'Organisation mondiale de la santé estime que 2 milliards d'individus dans le monde sont infectés par le virus de l'hépatite B, dont plus de 350 millions souffrent d'une hépatite chronique. Parmi ces derniers, 15 à 25 % mourront prématurément d'une complication hépatique. Cette prévalence est toutefois variable en fonction des zones géographiques. Le Maroc se situant dans la zone d'endémie moyenne.

Dotée d'un grand polymorphisme clinique lui conférant une panoplie de présentations, allant des formes asymptomatiques ou frustes, aux formes graves potentiellement mortelles, cette entité peut s'avérer particulièrement difficile à diagnostiquer.

L'atteinte rénale au cours des hépatites virales chroniques est relativement fréquente. Les glomérulopathies sont classiquement les plus décrites dans ce contexte, elles sont essentiellement représentées par la glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM), au cours de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB), la glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) avec ou sans cryo-globulinémie au cours de l'infection chronique par le virus à l'hépatite C (VHC), ainsi que les vascularites à tropisme rénal telle la périartérite noueuse liée au VHB.

Notre travail va tenter de lever le voile sur les nombreuses zones d'ombre concernant les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces atteintes rénales, tout en s'intéressant de près aux plus fréquentes d'entre elles. Il tentera également de faire le point sur les caractéristiques virologiques, épidémiologiques et biologiques des trois virus responsables des hépatites virales chroniques. L'objectif final de ce travail sera d'objectiver les principales mesures de prophylaxie permettant de contrer ce fléau.



Chapitre 1 :
Rappel virologique :
Hépatites virales
chroniques :

I. VIRUS DE L'HÉPATITE B :

1. Agent pathogène :

a. Taxonomie :

Le virus de l'hépatite B appartient à la famille des « *Hepadnaviridae* ». Cette famille constitue avec celle des « *Caulimoviridae* » le groupe des *pararétrovirus* (1).

Elle comprend deux genres : Le genre *Orthohepadnaviridae*, incluant le VHB humain ainsi que le virus des rongeurs et des singes, et le genre *Avihepadnaviridae*.

Dix géotypes différents, désignés par des lettres de A à J, ont été identifiés pour le VHB, et sont répartis selon des zones géographiques précises.

Les sérotypes, quant-à-eux, sont définis par les antigènes spécifiques de protéines de surface, ils ont en commun le déterminant « a », les autres déterminants se répartissent en deux paires, chacune étant mutuellement exclusive. Ainsi, 4 sérotypes ont été définis : adw, ayw, adr et ayr, de répartition géographique distincte. (2)

b. Structure du virus :

Le VHB est un virus sphérique enveloppé mesurant 40 à 48 nm de diamètre. (3)

L'enveloppe virale est une bicouche lipidique dérivée du réticulum endoplasmique, où sont ancrées trois glycoprotéines de surface : la grande (L), la moyenne (M) et la petite (S). Elle est composée d'une nucléocapside renfermant le génome viral ainsi que la polymérase virale.

La nucléocapside de forme icosaédrique, est constituée de l'assemblage de 240 copies d'un seul type de protéine : la protéine capsidique ou « AgHBc ».

Le génome viral, quant-à-lui, représente le plus petit génome de tous les virus animaux connus, il s'agit d'une molécule d'ADN circulaire relâché, constituée de 3200 paires de bases, partiellement double brin. Il comporte un brin complet de polarité négative (-) qui contient la totalité du patrimoine génétique viral, et un brin de polarité positive (+) non codant. (Figure 1)

Structure du VHB

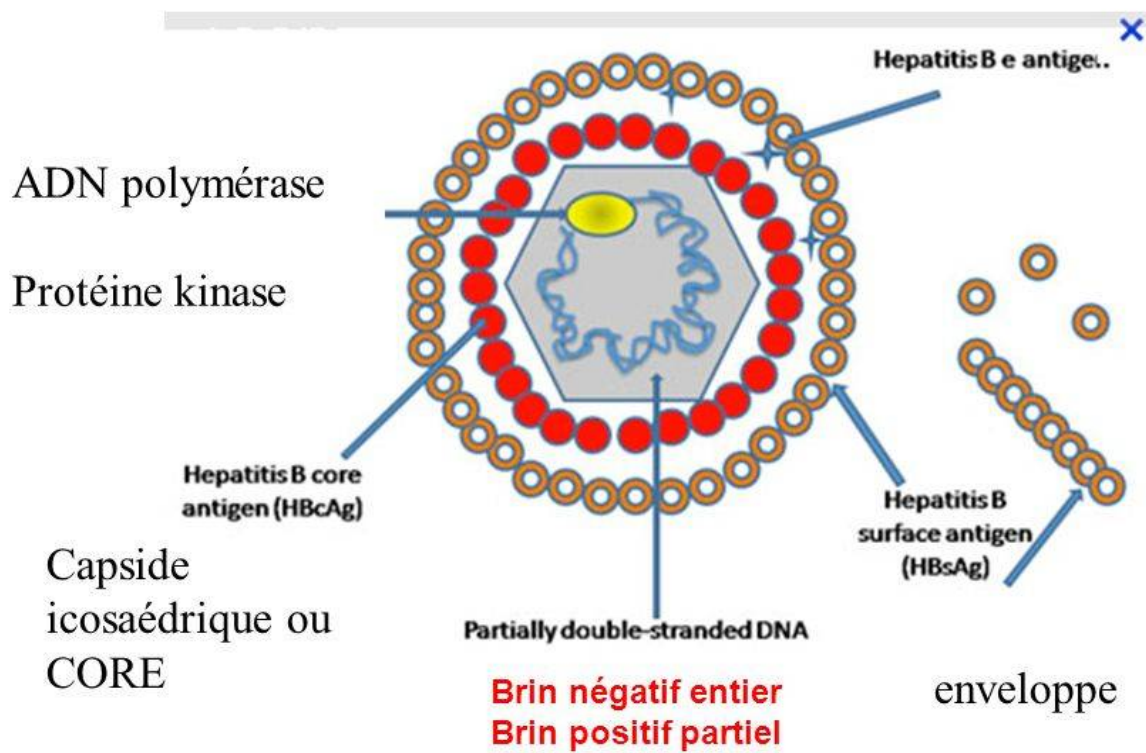


Figure 1: Représentation schématique de la structure du VHB

(D'après V. Avettand – Fenoel. *Virus de l'hépatite B. Virologie – Hopital Necker*)

Le virus de l'hépatite B est de culture difficile, néanmoins, il a été mis en évidence très tôt par microscopie électronique grâce à la forte concentration des particules virales dans le sérum des malades. Ainsi, trois types de structures ont été observées (Figure 2 et 3) :

- ⑩ **Les particules virales infectieuses** : nommées « **particules de Dane** » qui correspondent aux virions complets. Il s'agit de particules denses de 40 à 48 nm de diamètre.
- ⑩ **Les particules non infectieuses** : nommées également particules sous-virales, qui sont de deux formes : particules sphériques de 18 à 25 nm de diamètre, et particules en forme de filaments ou tubules, mesurant 22 nm de diamètre sur 50 à 250 nm de longueur. (4) Ces particules sous-virales sont dérivées de l'enveloppe virale et portent l'AgHBs. Elles sont produites en excès et ont pour rôle majeur de séquestrer les anticorps anti-VHB.

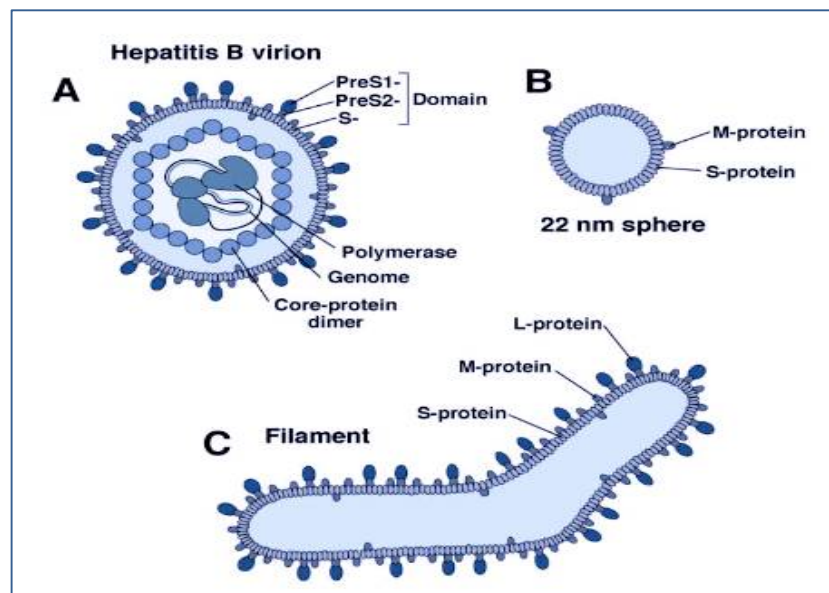


Figure 2: Représentation graphique des particules de Dane (A) et des particules sous-virales non infectieuses sphériques (B) et en forme de filaments (C)

(D'après Urban et al., 2014).

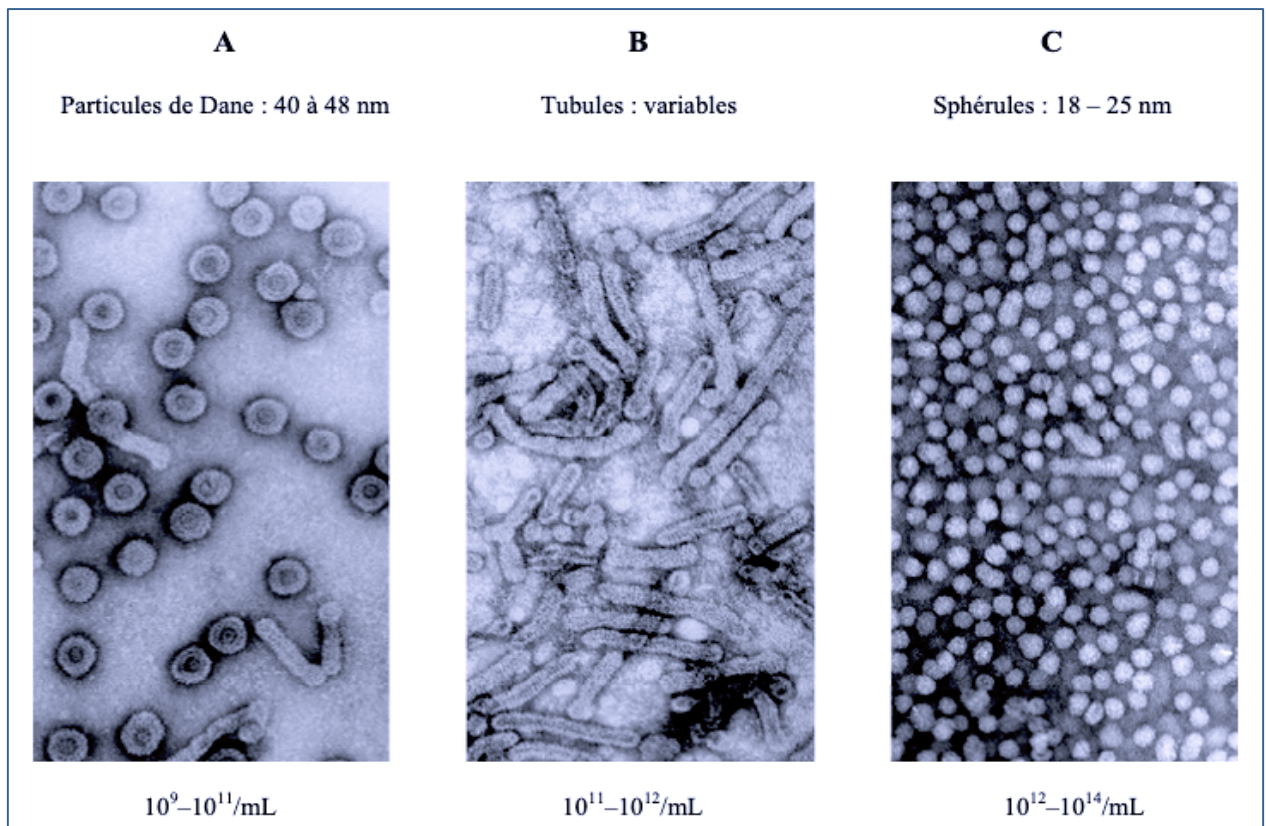


Figure 3: Photographie en microscopie électronique des particules du VHB.

(A) Virion complet ou particules de Dane

(B) Filaments ou tubules

(C) Sphères ou sphérules

(D'après Doerr HW and Gerlich WH, In: Medizinische Virologie Verlag, 2002).

c. Caractères antigéniques : (5)

⑩ Antigène HBs : Antigène de surface :

L'Ag HBs est le constituant majeur de l'enveloppe virale. Il est retrouvé à la surface des particules de Dane ainsi que des particules sous-virales, **Par sa position, il représente la structure d'attachement du virus sur la cellule cible, l'hépatocyte, précisément par sa partie pré S1.** C'est pour cette raison qu'il représente la base des vaccins contre l'hépatite B. La stabilité des particules virales est également assurée par des liaisons hydrophobes entre les régions transmembranaires des sous-unités AgHBs.

Du point de vue biologique, l'Ag Hbs est le premier marqueur direct à apparaître au cours d'une hépatite B aiguë, sa persistance plus de 6 mois, quant-à-elle, marque la chronicité.

⑩ Antigène HBc : Protéine core :

L'Ag HBc est le constituant majeur de la nucléocapside ou « core » du virus. Cette expression à la surface des hépatocytes couplée aux propriétés très immunogènes du VHC, induisent des réactions immunologiques de cytolysse de la part des lymphocytes T CD8+.

Cela se traduit biologiquement par l'apparition précoce des anticorps (Ac anti-HBc) représentant alors les premiers marqueurs indirects de l'infection aiguë par le VHB. Ces derniers persistent très longtemps, plus longtemps que les Ac anti-HBs et même après résolution de l'infection. Ce qui en fait des marqueurs durables de l'infection. Cependant, contrairement à l'antigène HBs, l'Ag Hbc n'apparaît pas dans le sérum des patients infectés, il n'est donc pas dosé en pratique courante.

⑩ Antigène HBe : Protéine précore :

La protéine précore ou Ag Hbe, est le précurseur de l'Ag HBc. Il n'est pas essentiel pour le cycle réplcatif du VHB. Néanmoins, sa présence semble être intimement liée à la phase de réplcation active du virus. La séroconversion vers un état Ac anti-HBe marque, en général mais pas toujours, la fin de la réplcation virale active et le début de la résolution de l'hépatite.

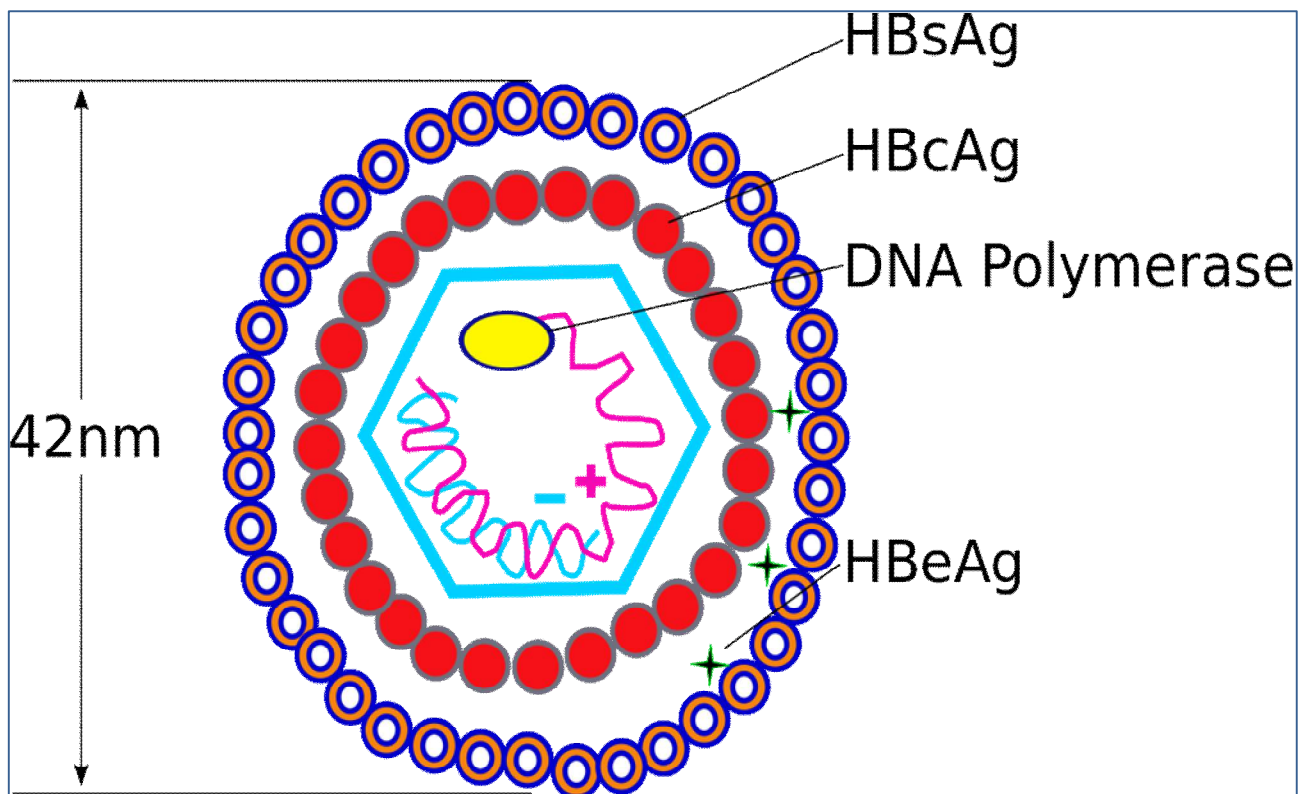


Figure 4: Représentation schématique des antigènes du VHB

(D'après Wikimedia Commons : "Hepatitis_B_virus_v2.svg") (domaine public) - Colm Graham, 2007)

d. Cycle de réplication :

Le VHB a un tropisme essentiellement hépatocytaire, cependant, le virus peut également se multiplier dans les cellules de la lignée sanguine. En effet, au cours d'infections aiguës l'ADN et l'ARN viral peuvent être détectés dans de nombreuses cellulaires telles que les cellules de la moelle osseuse, les monocytes, les lymphocytes B, les lymphocytes T CD4+ et CD8+, ainsi qu'au niveau des cellules du pancréas, les reins et la peau. Ceci est à l'origine des diverses manifestations extra-hépatiques du VHB.

⑩ Attachement :

Le cycle viral débute par l'attachement du virion à la surface des hépatocytes. Cette première étape du cycle viral reste encore mal connue. Cependant, les études ont suggéré que le domaine L de la protéine d'enveloppe est impliqué dans l'attachement du VHB à la cellule hôte (131). Le site permettant cet attachement a été identifié : Il s'agit de la séquence QLDPAF. A l'heure actuelle, la nature du récepteur hépatocytaire demeure inconnue. Toutefois, les héparanes sulfate, famille de polysaccharides complexes situées à la surface des hépatocytes, ainsi que la protéine NTCP, transporteur d'acides biliaires exprimé sur les hépatocytes, joueraient le rôle de récepteur d'après certaines études. (6)

⑩ Pénétration :

La pénétration de la nucléocapside virale dans le cytoplasme fait intervenir un phénomène de fusion. Celle-ci pourrait être liée à un « fusion motif » ou « peptide fusion like » composé d'une série d'acides aminés hydrophobes appartenant à la protéine S. (132)

⑩ Migration et transcription :

Après entrée du virion, la nucléocapside contenant le génome viral est libérée dans le cytoplasme puis transportée vers le noyau. L'ADN circulaire relâché va alors être converti en ADNccc (covalently closed circular DNA), forme épisomale servant de matrice de transcription pour les ARN messagers.

En effet, c'est l'ARN polymérase II de l'hôte qui se charge de transcrire l'ADNccc en différents ARN messagers viraux. L'ADNccc est également la forme de persistance du VHB dans les hépatocytes (7)

⑩ Traduction et assemblage :

Les quatre ARN transcrits : trois ARN messagers (ARNm) et un ARN pré-génomique (pg) tous non épissés sont ensuite transportés vers le cytoplasme, où leur traduction donne les protéines de l'enveloppe virale, du noyau et de la polymérase.

L'assemblage de la nucléocapside s'effectue également dans le cytoplasme et implique des interactions fines entre les protéines de capsid, la polymérase et l'ARN. Une fois l'ARN viral encapsidé, la transcription inverse commence, et le résultat est la synthèse de deux brins d'ADN circulaire. (8)

⑩ Libération :

La libération des particules virales se fait par bourgeonnement autour de la nucléocapside, il s'effectue dans un compartiment pré-golgien, le réticulum endoplasmique (RE), correspondant au site de maturation des trois protéines d'enveloppe L, M et S. Les virions sont assemblés par regroupement des protéines S puis transportés jusqu'à l'appareil de Golgi où se produit la glycosylation des protéines de l'enveloppe. Certaines nucléocapsides ne sont, quant-à-elles, pas enveloppées et retournent dans le noyau où elles sont désassemblées, entraînant la libération de l'ADN viral et ainsi le redémarrage d'un nouveau cycle de multiplication.

C'est cette étape qui permet de maintenir un "pool" d'ADNccc dans le noyau de l'hépatocyte, rendant ainsi difficile l'élimination totale du virus par les traitements antiviraux. Les virions sont ensuite libérés par exocytose à partir des vésicules de Golgi.

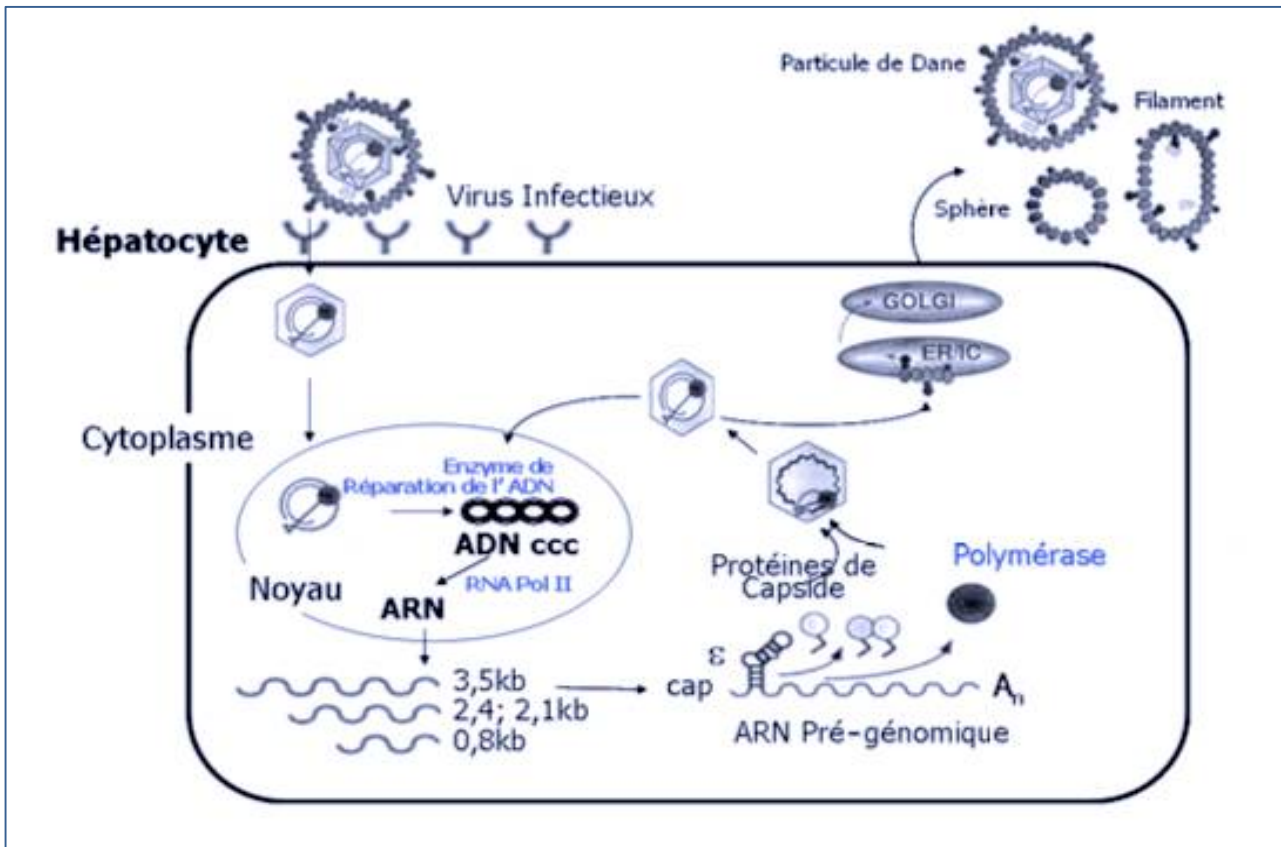


Figure 5: Cycle de réplication du VHB

(D'après Gordien E, Cours Virus de l'hépatite B : Actualités virologiques, Institut Pasteur, Paris. Mai 2006).

e. Propriétés physico-chimiques : (9)

Bien qu'il soit enveloppé, le VHB est relativement résistant : il peut survivre dans le sang plusieurs semaines à l'extérieur de l'hôte, et sur les surfaces au moins 7 jours.

Il est stable à 37°C pendant 60 minutes et à 56°C pendant 30 minutes, et est détruit à une température supérieure à 60°C.

Il est sensible à de nombreux désinfectants notamment : l'hypochlorite de sodium à 0,5%, l'éthanol à 70%, le glutaraldéhyde à 2% et le formaldéhyde.

L'Ag HBs n'est pas détruit par l'exposition des produits du sang aux UV.

2. Epidémiologie :

a. Réservoir :

Le réservoir du VHB est l'Homme. Il est présent à des concentrations élevées dans le sang des sujets ayant une hépatite B aiguë ou chronique. Il est également présent dans les sécrétions génitales, dans le sperme et à concentration plus faible dans la salive, le lait, les urines et les larmes.

b. Modes de transmission : (10)

Il existe trois principaux modes de transmission, dont découlent la population à risque :

⑩ Transmission parentérale :

Elle se fait essentiellement à travers les transfusions de sang ou de dérivés sanguins, mais aussi à travers les accidents d'exposition au sang et la toxicomanie.

Les professionnels de santé sont particulièrement exposés à la contamination accidentelle, que ce soit par piqûre ou par contact avec des surfaces ou objets contaminés. Le risque d'infection lié à une piqûre est de 20 à 30%. Ce risque est en

effet, 10 fois supérieur à celui du VHC et 100 fois plus élevé que celui du VIH. Cependant, grâce à l'amélioration de l'hygiène et la généralisation du matériel à usage unique, le risque a nettement régressé dans les pays occidentaux.

Les sujets recevant de grandes quantités de produits sanguins, comme **les hémophiles, les thalassémiques, les drépanocytaires...** sont désormais protégés contre cette infection par la vaccination ainsi que l'éviction des donneurs de sang infectés (dépistage de l'AgHBs devenu obligatoire depuis 1971). Il en est de même pour **les hémodialysés**, groupe à très haut risque d'infection.

Un groupe à risque, cependant, échappe à ces mesures, ce sont **les toxicomanes** par voie intraveineuse qui restent la population la plus concernée par ce mode de transmission dans les pays développés. En effet, l'échange de matériel contaminé entre les toxicomanes serait responsable d'un quart d'hépatite B en Occident.

⑩ Transmission sexuelle :

La transmission sexuelle représente une source majeure d'infection par le VHB dans tous les pays du monde, essentiellement dans les pays occidentaux. Elle est très importante chez les homosexuels mais également fréquente par voie hétérosexuelle, aussi bien dans le sens homme-femme que femme-homme. L'hépatite B est actuellement l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente (50 fois plus fréquente que l'infection par le VIH).

⑩ Transmission verticale :

La transmission verticale ou materno-fœtale est facteur très important de dissémination du VHB dans les régions de forte endémie. Le risque de contamination est d'autant plus élevé que la mère est séropositive et que la transmission se fait durant l'accouchement, ceci par l'intermédiaire du sang maternel contaminé ou par les sécrétions cervicales et vaginales. La transmission au cours de la grossesse est rare car le passage transplacentaire du virus est exceptionnel.

La transmission verticale est conditionnée par l'importance de la réplication du VHB chez la mère, dont l'AgHBe est le témoin sérologique. En effet, si la mère infectée possède l'AgHBe, le risque de transmission est proche de 100% (Beasley et al., 1977), tandis qu'en son absence le risque baisse à 10 ou 15%.

c. Population à risque :

- ⑩ Le personnel médical et paramédical
- ⑩ les hémodialysés chroniques
- ⑩ Les patients nécessitant des transfusions sanguines itératives (hémophiles, drépanocytaires...)
- ⑩ Les enfants nés de mères séropositives
- ⑩ L'entourage familial d'un porteur chronique du virus
- ⑩ Les sujets adeptes de pratiques à risque : Toxicomanie intraveineuse, tatouage, piercing, vagabondage sexuel, partenaires sexuels multiples...
- ⑩ Les homosexuels
- ⑩ Les sujets résidants pour une longue période en zone de forte endémie
- ⑩ Les prisonniers (promiscuité et toxicomanie)

d. Prévalence et répartition géographique : (11) (12)

Le VHB constitue un réel problème de santé publique. En effet, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé qu'en 2015, 257 millions de personnes soit 3,5% de la population mondiale étaient atteints d'hépatite chronique B.

Depuis la généralisation d'un vaccin efficace et du dépistage obligatoire pendant la grossesse, l'incidence des infections aiguës par le VHB a nettement diminué dans les pays à revenus élevés. Néanmoins, en 2017 1,1 million de nouveaux cas ont été enregistrés.

Le VHB est un virus ubiquitaire certes, mais sa répartition géographique mondiale est inégale. En effet, la distribution de la prévalence du portage de l'AgHbs a permis de diviser la planète en trois zones géographiques :

- Les zones de forte prévalence (supérieure à 8%) : Ou le risque d'acquérir l'infection est supérieur à 60%, surtout au cours des premières années de vie ou à la naissance, telles : l'Afrique sub-saharienne, l'Asie du Sud-est et le bassin amazonien.
- Les zones de prévalence intermédiaire (entre 2 et 7%) : ou le risque est compris entre 20 et 60%, et la contamination peut survenir à tous les âges. Il s'agit de : l'Europe du Sud et de l'Est, le bassin méditerranéen, le Moyen-Orient, une partie de l'Amérique Centrale et de l'Amérique
- Les zones de faible prévalence (inférieure à 2%) : ou le risque est inférieur à 20% et la contamination survient surtout à l'âge adulte. Il s'agit principalement de : l'Amérique du Nord, l'Europe occidentale et du Nord, l'Australie et la Nouvelle Zélande. (13)

Le MAROC est dans la zone de moyenne endémicité avec une prévalence de 2 -7%

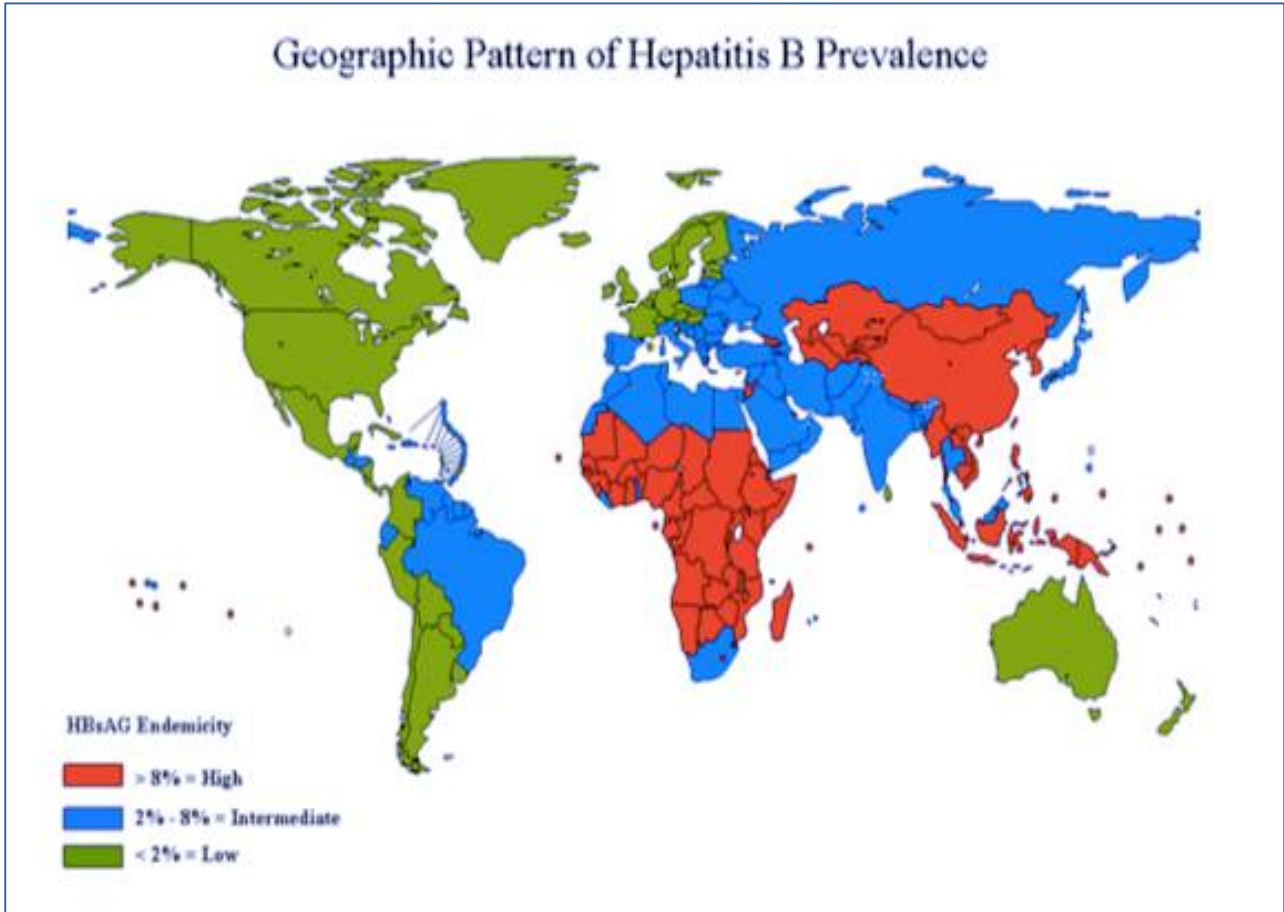


Figure 6: Distribution mondiale de la prévalence du portage de l'AgHbs
(D'après WHO data, 1996 (unpublished),
Departement of immunization, vaccines and biologicals)

3. Pathogénie de l'infection :

a. Mécanismes immuno-pathologiques :

L'homme est le seul hôte naturel du virus. Le VHB pénètre l'organisme par voie sanguine ou sexuelle puis gagne le foie. Etant peu cytolitique, son pouvoir pathogène n'est pas lié à son action directe, mais plutôt à l'intensité du conflit immunitaire qu'il engendre.

Les défenses immunitaires mettent en jeu deux mécanismes : les lymphocytes T qui attaquent et détruisent les cellules malades, en agissant par cytotoxicité (CD8) ou par sécrétion de cytokines (CD4), et les lymphocytes B qui agissent par sécrétion d'anticorps spécifiques neutralisant les virus circulants. (14)

Cette immunité est dirigée contre les antigènes de la protéine du core (AgHBc). Par contre les protéines d'enveloppe, présentes à la surface de la cellule, seraient plutôt la cible de l'ADCC (antibody dependant cellular cytotoxicity) médiée par les lymphocytes « Natural Killer » (NK).

L'évolution de l'hépatite dépend donc de l'équilibre de ces facteurs :

- Les adultes sont capables dans 90% des cas de synthétiser des anticorps anti-Hbs et ainsi contrôler l'infection : **Hépatite aigue résolutive**.
- Moins de 1% développent une **hépatite fulminante** suite à une réponse immunitaire cytotoxique excessive.
- Une réponse immunitaire insuffisante quant à elle, est responsable de **l'infection chronique** (15)

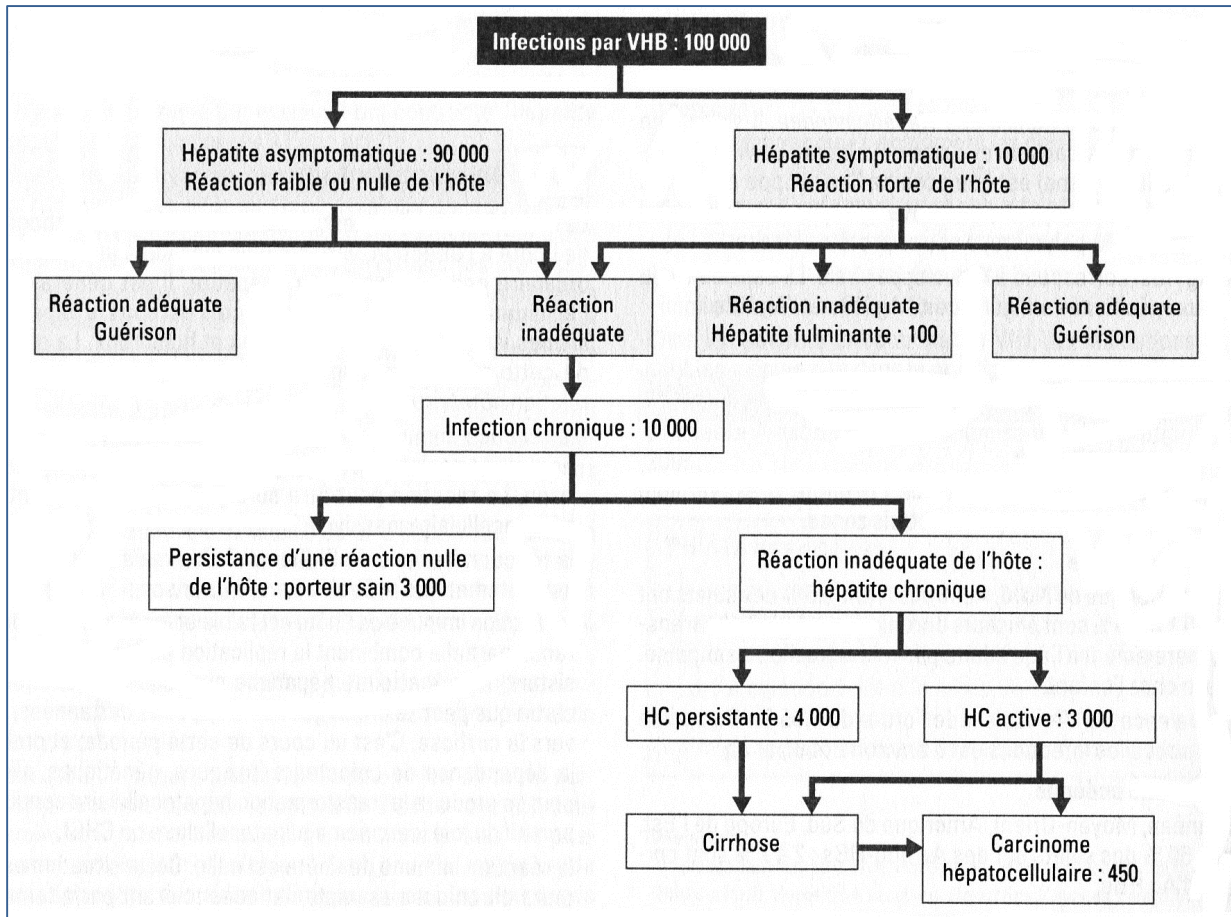


Figure 7: Evolution naturelle de l'hépatite B selon la réaction immunitaire de l'hôte.

b. Histoire naturelle de l'infection au VHB :

Ⓢ Hépatite B aigue :

L'infection par le VHB passe par une phase initiale d'hépatite aigue. Après contage viral, la période d'incubation peut durer 4 à 28 semaines, s'en suit alors la phase aigue qui est asymptomatique dans 90% des cas.

Plus rarement, elle se manifeste par une forme symptomatique dite « commune » caractérisée par la succession d'une phase pré-ictérique de quelques jours où peuvent s'associer des signes aspécifiques à type de fébricule, asthénie, nausées, arthralgies et urticaire, puis d'une phase ictérique pouvant durer 2 à 3 semaines. (16)

Ⓢ Hépatite fulminante :

Elle complique environ 1% des patients, cette forme rare correspond à la destruction massive et rapide des hépatocytes infectés par le VHB par la réponse immune T cytotoxique, évoluant vers l'insuffisance hépatocellulaire en quelques jours. (17)

Elle est généralement marquée par l'apparition soudaine de fièvre, douleurs abdominales, vomissements et des signes d'insuffisance hépatocellulaire grave : nécrose hépatique massive s'accompagnant d'un ictère à bilirubine conjuguée, et d'une transaminasémie très élevée, avec syndrome hémorragique dû, en partie, au défaut de synthèse des facteurs de coagulation fabriqués par le foie, et en partie à des phénomènes de coagulation intravasculaire. (18) La mortalité globale est de l'ordre de 80% en l'absence de greffe hépatique.

Ⓢ Hépatite B chronique :

La complication principale de l'hépatite B aigue est le passage à la chronicité. Ce risque est d'autant plus important que l'infection a eu lieu tot dans l'enfance. En effet, l'hépatite B chronique survient avec une fréquence allant de 5 à 10% chez l'adulte

immunocompétent et jusqu'à 90% chez les nouveaux-nés infectés ou chez les sujets immunodéprimés. Il s'agit d'un processus dynamique passant schématiquement par cinq phases :

- **Phase 1** : Infection chronique à AgHBe positif (phase de tolérance immunitaire) : Cette phase est caractérisée par la présence de l'AgHBe, une réplication virale très élevée ($>10^7$ UI/mL), sans perturbation du bilan hépatique (ALAT < 40 U/L) et un niveau de fibrose et nécroinflammation nul ou faible. Durant cette phase, les patients sont très contagieux. (14)
- **Phase 2** : Hépatite chronique à AgHBe positif (phase de clairance immunitaire) : elle se distingue de la précédente par une réplication moins importante mais une élévation des transaminases et une majoration de la nécro-inflammation
- **Phase 3** : Infection chronique à AgHBe négatif : (phase de portage inactif) : caractérisée par la séroconversion Hbe c'est-à-dire la perte de l'AgHBe et l'apparition d'anticorps anti-HBe, une réplication virale faible et un taux de transaminases normal. Sur le plan histologique, des changements minimes persistent. (15)
- **Phase 4** : Hépatite chronique à AgHBe négatif : caractérisée par la présence d'anticorps Anti-Hbe et par des fluctuations périodiques de la réplication virale, des transaminases, et des lésions de nécro-inflammation et de fibrose. Cette phase est associée à un faible taux de rémission spontanée. (15)
- **Phase 5** : Phase de perte de l'AgHBs : caractérisée par l'absence de l'AgHBs, l'apparition d'anticorps anti-HBc avec ou sans anticorps anti-Hbs. Lorsque l'ADN du VHB est détectable dans le sang en l'absence de l'AgHBs, on parle d'hépatite B occulte : cas de figure relativement rare, mais particulièrement à risque de réactivation virale. (19)

- **Réactivation virale :**

Il s'agit d'une forme d'hépatite B chronique particulière. Elle survient après la phase de séroconversion HBe et est associée à une réascension de la charge virale ainsi que des poussées cytolytiques. Ces poussées peuvent être plus ou moins graves allant de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë à la maladie chronique avec risque de cirrhose et carcinome hépato-cellulaire.

Nouvelle terminologie	Phase 1 Infection chronique AgHBe +	Phase 2 Hépatite chronique AgHBe+	Phase 3 Infection chronique AgHBe -	Phase 4 Hépatite chronique AgHBe-	Phase 5 Perte de l'Ag HBs
Ancienne terminologie	Immunotolérance	Clairance immune	Portage inactif	Hépatite chronique AgHBe -	Ag HBs-/anti-HBc+
CVB (UI/mL)	$> 10^7$	$10^4 - 10^7$	< 2000	> 2000	Indétectable ou faible
ALAT	Normales	Élevées	Normales	Élevées ou fluctuantes	Normale
Activité/fibrose	Absentes minimales ou	Modérées ou sévères	Absentes	Modérées ou sévères	Absentes

Tableau 1: Différentes phases de l'infection chronique par le VHB

c. Complications hépatiques :

Ⓢ Cirrhose :

La cirrhose est un évènement crucial dans l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B car ses complications propres sont en grande partie responsables de la morbi-mortalité de cette infection. (19)

Son incidence annuelle varie de 1,3 à 5,9%. (20)

La cirrhose compensée est définie histologiquement par l'existence de nodules de régénération. La cirrhose décompensée est définie par l'apparition d'une des complications suivantes : ascite, ictère, encéphalopathie hépatique. Les hémorragies digestives en relation avec l'hypertension portale sont dominées par la rupture de varices œsophagiennes. (21)

Ⓢ Carcinome hépato-cellulaire :

Il s'agit d'une tumeur épithéliale développée à partir des hépatocytes. Il représente la forme majoritaire de cancer primitif du foie. Cette tumeur, au pronostic sévère, vient au 3ème rang des causes de mortalité par cancer.

Son incidence annuelle chez les patients porteurs d'AgHbs et atteints de cirrhose est comprise entre 1,5 et 6%. (22)

La politique de dépistage prend ici toute son ampleur, car ne sont accessibles à un traitement que les tumeurs de petite taille. Le dépistage est essentiellement représenté par l'échographie abdominale, couplée au dosage de l'alpha-foetoprotéine.

d. Complications extra-hépatiques :

L'hépatite B aigue s'accompagne souvent de manifestations extra-hépatiques lors de la phase pré-ictérique à type d'arthralgies, arthrites ou urticaire, plus rarement de fièvre et purpura évocateurs de maladie sérique. (23)

Les manifestations liées à l'hépatite chronique quant à elle, sont moins fréquentes, les plus décrites sont la périartérite noueuse et la glomérulonéphrite extra-membraneuse (24). Elles seront détaillées dans la deuxième partie.

4. Diagnostic biologique :

a. Outils diagnostiques :

Les outils virologiques utiles pour le diagnostic, le suivi et la prise en charge thérapeutique des hépatites virales B sont à la fois sérologiques et moléculaires.

A côté des tests classiques de détection des antigènes viraux et des anticorps dirigés contre eux, de nouvelles techniques de biologie moléculaire permettent aujourd'hui une quantification plus sensible et plus précise de l'ADN viral. (25)

❖ Marqueurs sérologiques :

La détection des antigènes viraux et des anticorps spécifiques est fondée sur l'utilisation de tests immuno-enzymatiques de type ELISA (enzyme-linked immunosorbent-assay).

Cinq marqueurs sérologiques directs (constituants du virus) et indirects (éléments de la réponse immunitaire de l'organisme) peuvent être recherchés :

- Antigène de surface du VHB : AgHbs
- Anticorps anti-Hbs
- Antigène e du VHB : AgHbe
- Anticorps anti-Hbe
- Anticorps dirigés contre la protéine capsidique : Anticorps anti-Hbc totaux ou de type IgM. (26)

❖ Marqueurs moléculaires :

La détection et la quantification de l'ADN du VHB sont indispensables afin de poser le diagnostic, évaluer le pronostic, et identifier les indications au traitement.

Elles reposent classiquement sur deux types de techniques :

- Les méthodes d'amplification de la cible, de type polymerase chain reaction (PCR)
- Et les méthodes d'amplification du signal, comme la capture d'hybrides ou la technique des ADN branchés.

Ces dernières sont progressivement remplacées par les techniques de PCR dite « en temps réel » (27)

b. Interprétation des marqueurs : (28)

- L'antigène Hbs est le premier marqueur sérologique à apparaître dans l'hépatite B aiguë. Il est éliminé dans les 4 à 6 mois suivant le début de l'infection; cependant, sa persistance plus de 6 mois fait évoquer une infection chronique par le VHB.
- L'anticorps anti-Hbs est un anticorps neutralisant, et sa présence suggère la guérison de l'hépatite B et confère une immunité protectrice à long terme contre l'infection par le VHB. De plus, c'est le seul marqueur sérologique détectable chez ceux qui répondent avec succès à la vaccination contre l'hépatite B.
- L'antigène Hbe indique généralement une réplication active du VHB et un risque de transmission de l'infection.
- La séroconversion de l'Ag HBe en Anticorps anti-HBe est généralement associée à un ADN du VHB indétectable et une rémission de la maladie du foie. Néanmoins, une certaine proportion de patients anti-HBe positifs continuent d'avoir une réplication du VHB et une maladie hépatique active.

- L'anticorps anti-HBc indique une exposition préalable au VHB, quel que soit l'état actuel de l'AgHBs. L'IgM anti-HBc est le premier anticorps détectable dans l'infection aiguë par le VHB, généralement dans un délai d'un mois après l'apparition de l'Ag HBs. La présence d'IgM anti-HBc avec une valeur d'index élevée indique généralement une infection récente par le VHB et cet anticorps disparaît généralement dans les 6 mois (29). L'IgG anti-Hbc, quant à lui, reste détectable tout au long de la vie du patient, il peut être trouvé chez les patients guéris d'une hépatite B aiguë et chez ceux atteints d'une infection chronique par le VHB. (30)

❖ **Cinétique des marqueurs au cours de l'hépatite B aigue :**

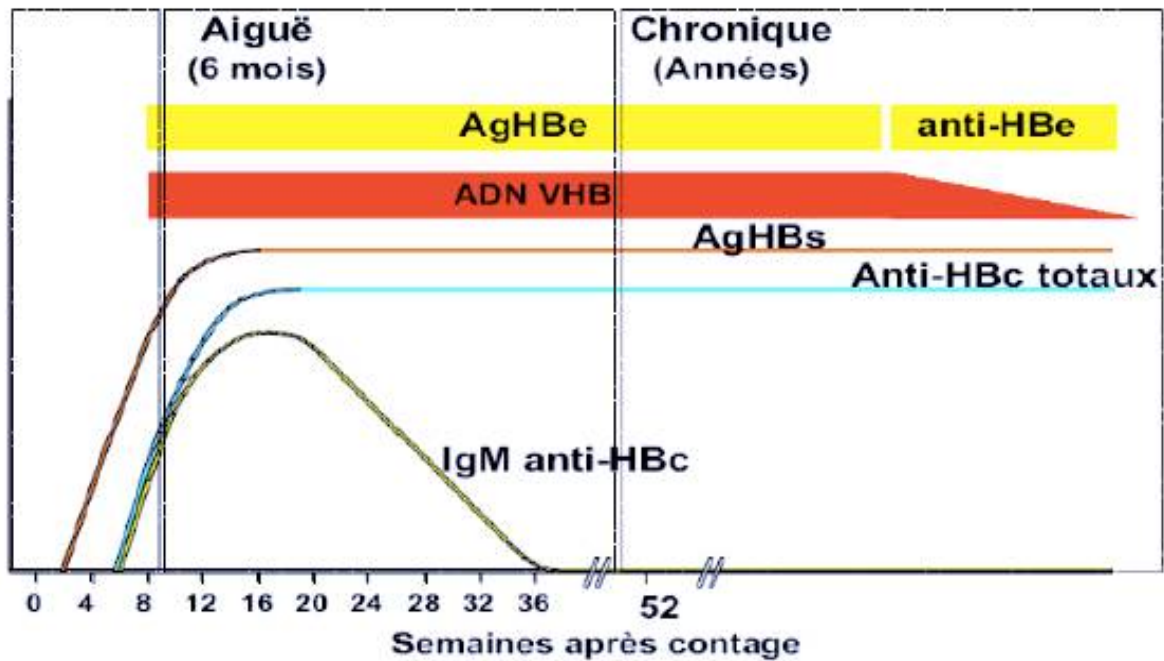


Figure 8: Cinétique des marqueurs sérologiques au cours d'une hépatite virale B aigue (31)

La phase aiguë est associée à la détection, dans le sérum des patients, des marqueurs de réplication virale (Ag HBs, ADN viral, Ag HBe).

La réponse immune débutera par l'apparition des IgM et des IgG anti-HBc, détectés dès le début de la maladie clinique.

La guérison surviendra lorsque les marqueurs de réplication auront disparu et que la réponse immune complète sera établie (Ac anti-HBs, Ac anti-HBe, IgG anti-HBc)
(32)

❖ **Cinétique des marqueurs au cours de l'hépatite B chronique :**

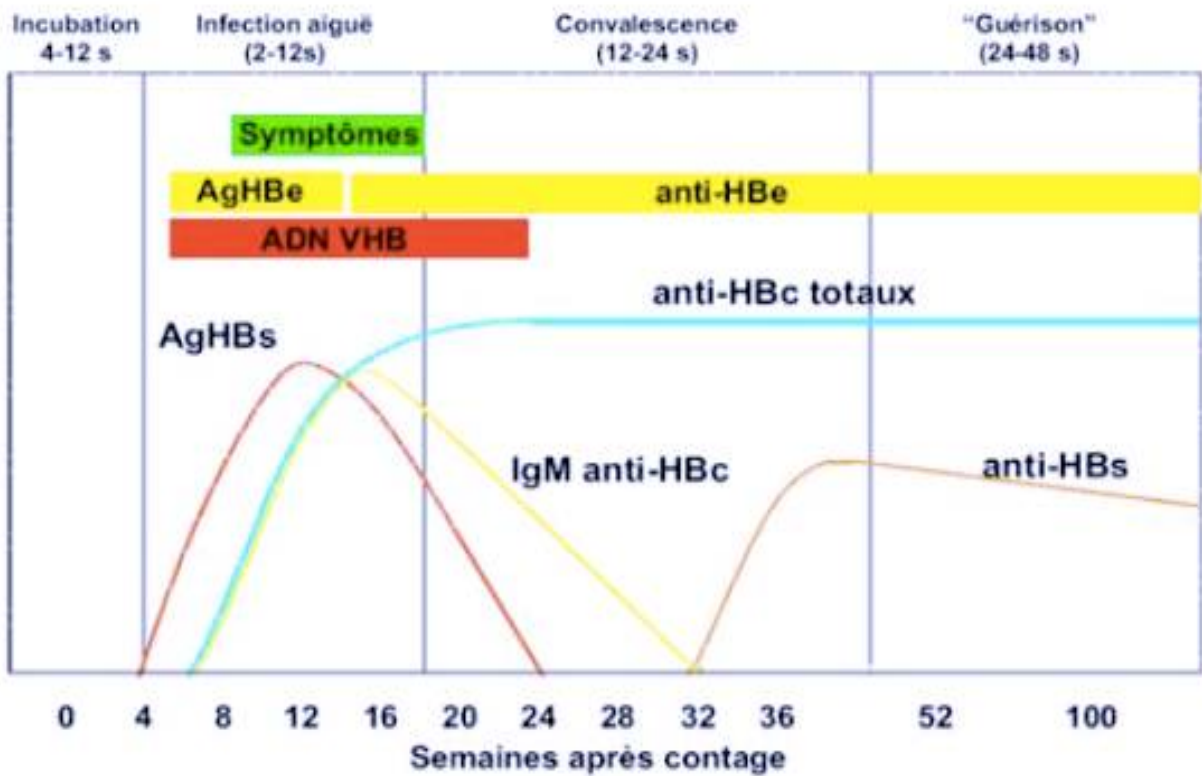


Figure 9: Cinétique des marqueurs sérologiques dans le sérum au cours d'une hépatite virale B chronique (31)

Dans l'hépatite chronique active, la persistance des trois marqueurs de la réplication virale (ADN viral, Ag HBs, Ag HBe) est associée à l'absence de réponse immunitaire humorale anti-HBs et anti-HBe.

Dans l'hépatite chronique sans multiplication, le seul marqueur viral qui persiste est l'AgHBs. Les anticorps anti-HBs ne sont pas détectés. En revanche on observe habituellement l'apparition d'anticorps anti-HBe (32)

II. VIRUS DE L'HÉPATITE C :

1. Agent pathogène :

a. Taxonomie :

Le VHC appartient à la famille des *Flaviviridae*, famille subdivisée en trois genres : les *Flavivirus* responsables d'arboviroses, les *Pestivirus* responsables de pathologies chez l'animal, et enfin les *Hepacivirus* renfermant exclusivement le virus de l'hépatite C avec l'ensemble de ses variants (33).

L'analyse phylogénique des souches de VHC isolées dans différentes régions du monde a permis de définir sept groupes principaux ou génotypes, numérotés de 1 à 7, avec un grand nombre de sous-types viraux au sein de chaque génotype, identifiés par des lettres minuscules (1a, 1b, 2a...)

b. Structure :

Bien que le VHC ait été identifié en 1988 et malgré les avancées récentes sur les techniques de culture cellulaire, on ne dispose actuellement pas d'un système de culture virale suffisamment efficace. De même, les images en microscopie électronique ont été difficiles à obtenir et à reproduire. Dans ces conditions, la majorité des connaissances sur ce virus est encore basée sur les analyses de séquences nucléotidiques.

Le VHC est une petite particule enveloppée sphérique de 55 à 65nm de diamètre. Il est constitué de l'extérieur vers l'intérieur de trois structures : (Figure 9)

- Une enveloppe lipidique au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines transmembranaires E1 et E2, organisées en complexes hétérodimériques non covalents,
- Une capsidie icosaédrique constituée de la protéine de capsidie ou core C,

- Et le génome viral, représenté par une molécule d'ARN simple brin linéaire de polarité positive d'environ 9600 nucléotides. (34)

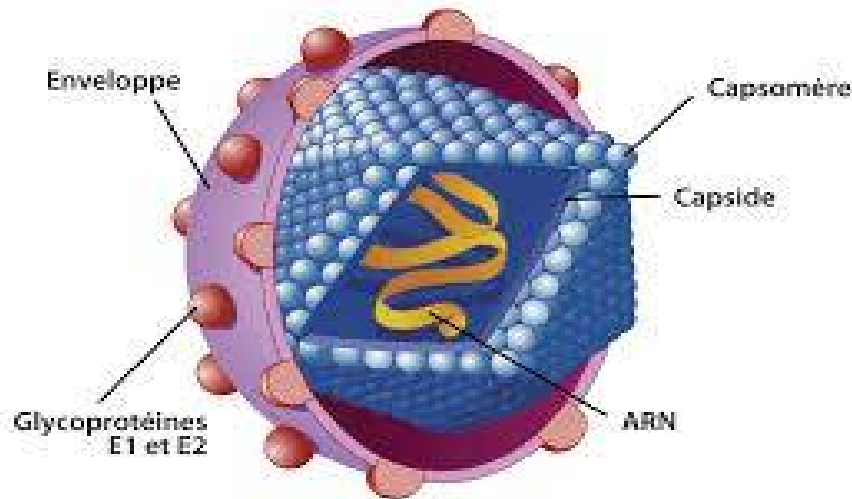


Figure 10: Structure schématique de la particule du VHC
(D'après Gordien, 2003)

c. Organisation du génome :

Le génome du VHB est constitué d'un ARN monocaténaire linéaire, de polarité positive d'environ 6900 bases. Il comprend deux régions non codantes 3' et 5', et un cadre de lecture ouvert codant.

La traduction du cadre de lecture ouvert produit une polyprotéine précurseur dont la maturation post-traductionnelle conduit à la libération des protéines virales structurales (capside, E1 et E2), de p7 et des protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B). Ce processus de clivage est effectué par l'action des protéases cellulaires. (35)

Les extrémités 3' et 5' quant à elles, sont non codantes et jouent un rôle dans la régulation de la réplication et la traduction virales. (36)

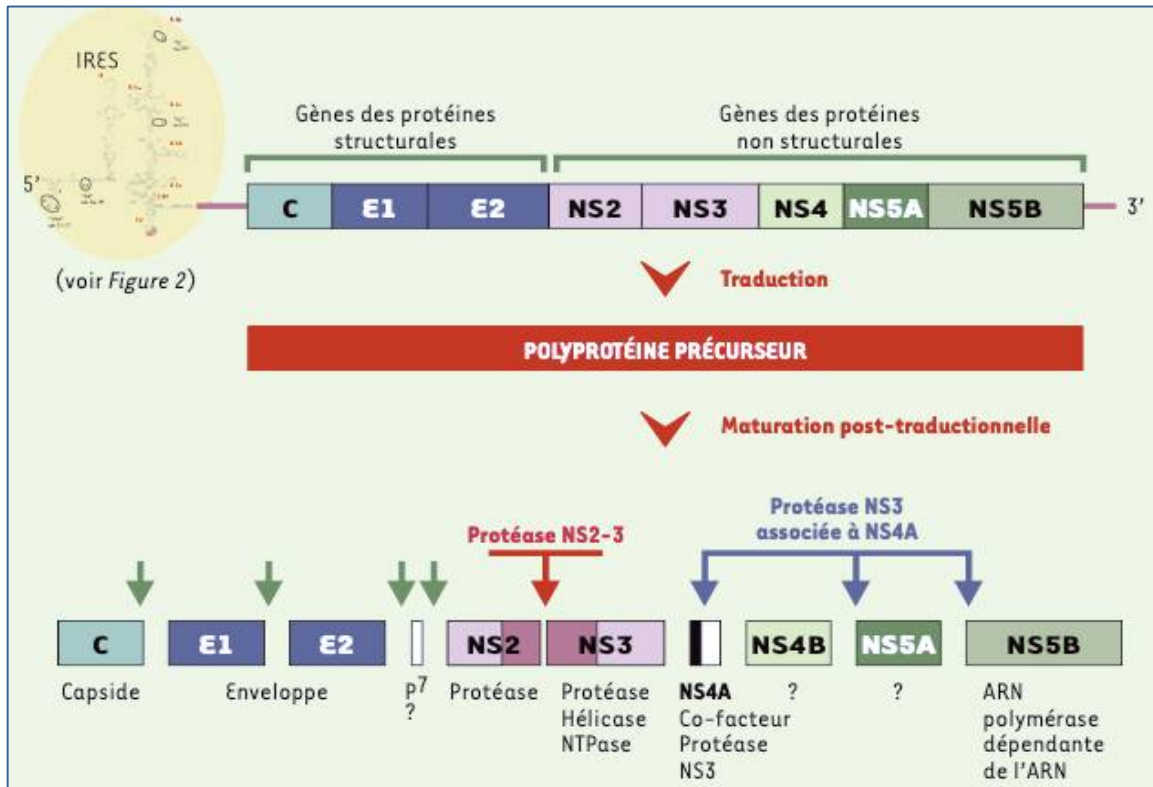


Figure 11: organisation génomique et protéique du virus de l'hépatite C (37)

d. Cycle de réplication :

L'absence d'un système cellulaire permettant une réplication complète du VHC a longtemps freiné l'étude de son cycle cellulaire. Cependant, de nombreux modèles d'études ont permis de progresser sur la connaissance des différentes étapes de ce cycle. Ainsi, ce dernier a pu être décrit en cinq étapes :

• Entrée et décapsidation :

Le cycle cellulaire du VHC est cytoplasmique et concerne essentiellement les hépatocytes. L'entrée du virus dans la cellule implique une série complexe d'interactions comprenant l'attachement, l'entrée et la fusion. Ceci se fait par

interaction avec des molécules de surface jouant le rôle de récepteur. Plusieurs molécules ont été proposées sans qu'aucune ne soit isolée spécifiquement, parmi ces molécules : le récepteur aux lipoprotéines de faible densité (l LDL) , la tétraspanine CD81, et le récepteur « scavenger » de classe B type 1. (38)

Les deux glycoprotéines d'enveloppe, E1 et E2, localisées à la surface cellulaire du virus, jouent un rôle important dans ces phénomènes d'entrée et de fusion permettant ainsi de libérer le génome viral dans le cytoplasme cellulaire. La fusion membranaire est un phénomène pH-dépendant, elle se fait dans un compartiment endosomal acide.

Après décapsulation, l'ARN viral sert à la fois de matrice pour la réplication virale et d'ARN messenger pour la synthèse protéique. (39)

• **Synthèse protéique :**

Une fois dans le cytoplasme, le génome viral est mis à disposition de la machinerie cellulaire. La traduction du cadre de lecture ouvert est alors initiée, grâce au site interne d'entrée du ribosome. Cette traduction donne naissance à une seule polyprotéine virale : la protéine précurseur, dont le clivage donnera naissance aux différentes protéines virales structurales et non structurales (40).

Le processus de clivage est assuré par trois protéases. Deux protéases virales assurent le clivage des protéines non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B), tandis qu'une protéase cellulaire, située dans la lumière du réticulum endoplasmique, se charge du clivage des protéines structurales (protéine de capsid, glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2) (41).

• Réplication virale :

L'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral s'associe aux protéines non structurales ainsi qu'à d'autres protéines cellulaires de l'hôte, afin de former le complexe de réplication. Celui-ci, associé aux structures membranaires et vésiculaires périmoléaires, représente le siège de la réplication virale. (42)

L'ARN polymérase synthétise ensuite un brin d'ARN de polarité négative à partir du génome, qui servira de matrice pour la synthèse de nombreux brins d'ARN de polarité positive. Ces derniers seront, par la suite, encapsidés puis enveloppés pour devenir les génomes des virions néoformés, ou seront utilisés comme ARNm pour la synthèse d'autres protéines virales. (43)

• Assemblage et excréation :

Ces étapes restent encore mal élucidées du fait des limites des modèles d'étude. L'assemblage serait probablement déclenché par interaction entre l'ARN génomique et la protéine de capsid. La nucléocapsid pourrait ensuite s'envelopper par bourgeonnement à l'intérieur du réticulum endoplasmique, permettant aux virions d'être excrétés par exocytose. (44)

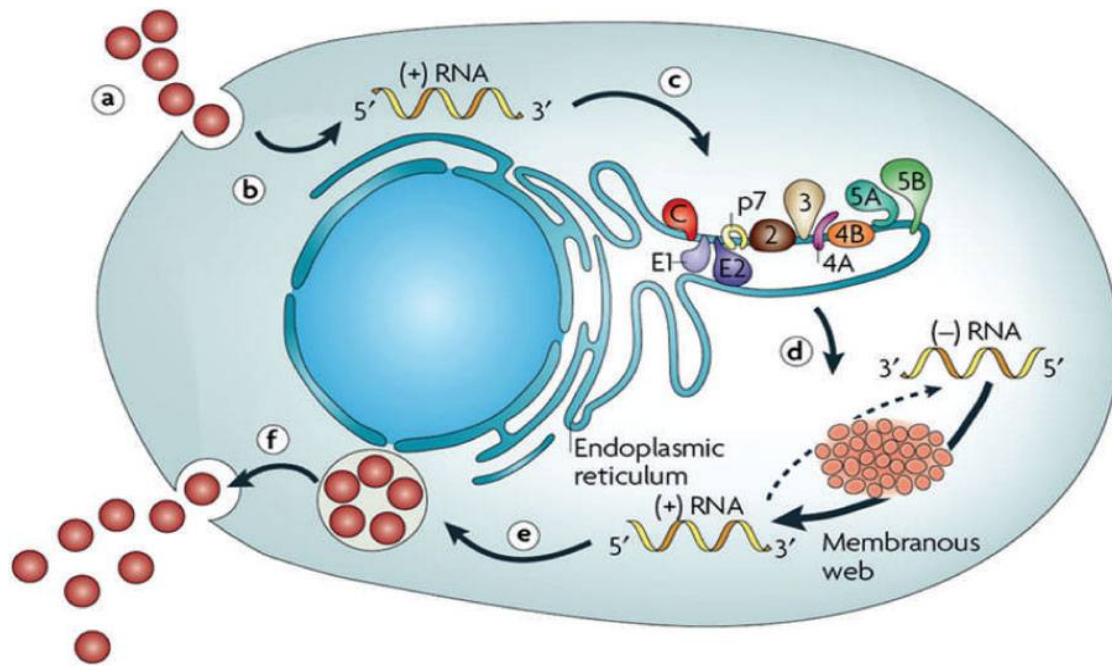


Figure 12: Cycle cellulaire du virus de l'hépatite C. (43)

- (a) interaction du virus avec les récepteurs et entrée dans la cellule
- (b) libération du génome dans le cytoplasme
- (c) traduction et clivage de la polyprotéine
- (d) réplication de l'ARN
- (e) assemblage des nouveaux virions
- (f) sortie de la cellule.

d. Propriétés physico-chimiques :

Le VHC a des propriétés similaires au VHB :

Il est sensible à de nombreux désinfectants dont l'hypochlorite de sodium à 1%, l'éthanol à 70%, le glutaraldéhyde à 2% et le formaldéhyde. Il peut rester stable à 37°C pendant 60 minutes et à 56°C pendant 30 minutes, mais pas à une température supérieure à 60°C. Et il ne peut être inactivé par l'exposition aux UV.

2. Epidémiologie :

a. Réservoir :

Le virus de l'hépatite C est strictement humain. Son réservoir est donc l'Homme.

Il est retrouvé essentiellement dans le sang, mais aussi en faible quantité dans d'autres liquides biologiques tels que la salive, le sperme, le liquide céphalo-rachidien...

b. Modes de transmission et population à risque :

La transmission du VHC se fait essentiellement par voie parentérale, par contact direct ou indirect du sang d'un sujet indemne avec celui d'un sujet infecté.

La transfusion de produits sanguins a joué un rôle majeur dans la dissémination de l'infection virale C jusqu'en 1990. On estime entre 100 000 et 400 000 le nombre de sujets infectés en France par voie transfusionnelle. L'élaboration, entre 1987 et 2001, d'un ensemble de mesures préventives a, néanmoins, servi à diminuer considérablement le risque d'hépatite post-transfusionnelle, aboutissant à un risque résiduel calculé d'une hépatite pour 10 millions de dons. La population à risque, à savoir les polytransfusés (hémophiles, drépanocytaires et hémodialysés), a donc vu son risque d'infection virale C baisser à une hépatite tous les 3ans.

Par contre, ce risque de transmission persiste malheureusement pour **les toxicomanes intraveineux** et les adeptes de certaines pratiques à risque telles : Piercing, tatouage.... L'utilisation de drogue par voie intraveineuse est actuellement le principal mode de transmission du virus de l'hépatite C, il représente effectivement plus des deux tiers des nouvelles contaminations.

La transmission nosocomiale, quant-à-elle, est difficile à évaluer. Des cas de transmission nosocomiale non transfusionnelle de malade à malade par l'intermédiaire d'objets souillés ont été démontrés dans les centres d'hémodialyse, au cours de

procédures chirurgicales invasives ou de procédures anesthésiques (même flacon d'anesthésique utilisé pour plusieurs malades). Cela dit, elle a sans doute été beaucoup plus fréquente dans les années 1950-1970, lorsque le matériel à usage unique n'existait pas, et que les mesures de désinfection étaient inappropriées pour éliminer le VHC.

Contrairement au VHB, le risque de contamination materno-fœtale et sexuel est faible respectivement de 10 et 3%, lorsqu'il n'y a pas de co-infection avec le VIH, et il est corrélé à la charge virale C, et dans 10 à 20% des cas les malades infectés par le VHC n'ont aucun facteur de risque.

c. Prévalence et répartition géographique : (49)

D'après les estimations de l'OMS (organisation mondiale de la santé) 3% de la population mondiale serait infectée par le virus de l'hépatite C, ce qui signifie qu'il y a plus de 170 millions de porteurs chroniques.

Le Maroc, pays du pourtour méditerranéen, aurait une prévalence moyenne. En effet, la prévalence exacte de l'infection par le VHC au MAROC n'est pas bien connue, faute d'études épidémiologiques récentes, on ne dispose que des estimations de l'OMS selon lesquelles la séroprévalence varierait entre 1% et 2.49%. Cependant, des hétérogénéités importantes peuvent être observées à l'intérieur du même pays. D'ailleurs, une étude préliminaire a été publiée en 1996 et a estimé à 1,1 % la prévalence des anti-VHC chez les donneurs du sang marocains. (139)

Par rapport au VHB, la prévalence de l'infection par le VHC est plus faible, mais plus hétérogène, avec des différences entre les régions et les pays. On distingue ainsi trois zones de séroprévalence :

- ⑩ Zone de basse endémicité (moins de 0,5% de séroprévalence) : il s'agit essentiellement de pays scandinaves, Australie, Canada, Suisse, Espagne, Portugal, Allemagne et Italie

- ⑩ Zone de prévalence intermédiaire (autour de 1%) : Représentée par l'Europe de l'Ouest et les Etats-Unis
- ⑩ Zone de forte endémicité (séroprévalence supérieure à 2%) : Incluant l'Europe de l'Est, Asie, Afrique et Amérique du Sud (figure 12),

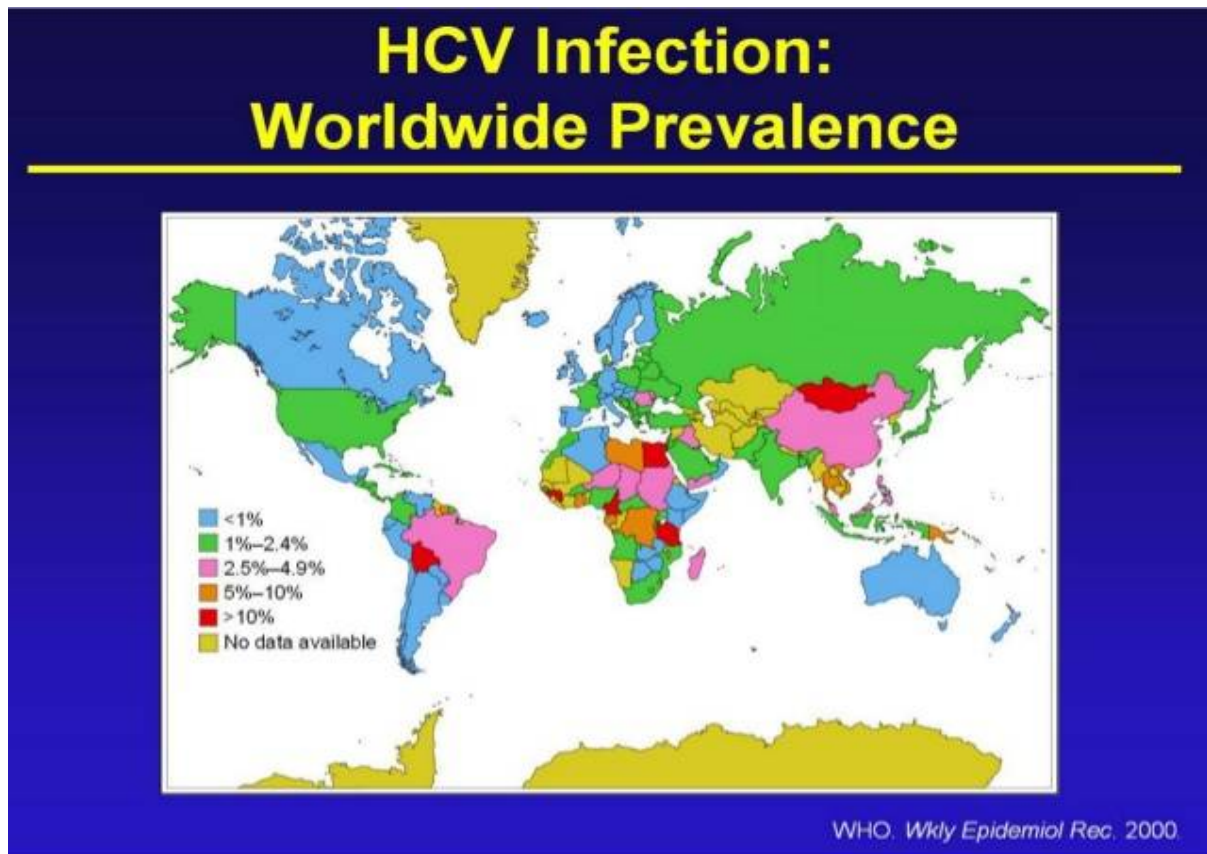


Figure 13: Répartition géographique du VHC selon sa prévalence

(D'après WHO *Epidemiol Rec* 2000).

3. Pathogénie de l'infection :

a. Histoire naturelle :

L'évolution de l'infection par le VHC varie selon les études épidémiologiques et le marqueur biologique utilisé. Certaines études indiquent qu'à peu près 20% des patients éliminent le VHC lors de l'infection primaire. Toutefois chez la majorité des patients, l'infection évolue vers la chronicité. Ce taux de chronicité varie de 50 à 90% selon les études (51). Et contrairement à ce qui a été observé pour l'hépatite B, il n'existe pas d'extinction spontanée de la réplication virale. Parmi les patients atteints d'hépatite C chronique, 15 % à 20 % auront une affection fruste, des taux de transaminases normaux et des lésions histologiques minimales, tandis que 60 % auront une perturbation du bilan hépatique, associée à une inflammation importante et à une fibrose progressive. 20 % de ces derniers souffriront ultérieurement d'une cirrhose. En cas de cirrhose, l'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire (CHC) est de 1 à 4%. (Figure 13)

⊗ Hépatite C aigue :

Après une période d'incubation variant entre 2 et 26 semaines, l'infection primaire du VHC se traduit souvent par une hépatite asymptomatique. En effet, l'hépatite C aigue n'est ictérique que dans 20% des cas, les autres symptômes cliniques sont relativement peu fréquents, aspécifiques et communs à toutes les hépatites, à savoir : Fièvre, asthénie, myalgies, nausées, vomissements et douleurs de l'hypochondre droit.

Sur le plan biologique, le premier marqueur de l'infection est l'apparition de l'ARN viral, détectable par PCR dans le sérum des patients dès la première semaine. L'élévation des transaminases se fait également, quant-à-elle, vers la deuxième semaine. Elle est souvent supérieure à dix fois la normale. Les anticorps anti-VHC apparaissent plus tardivement, en général durant la sixième semaine, et représentent l'élément majeur du diagnostic biologique de l'infection aigue.

Ⓢ Hépatite C chronique : (52)

L'hépatite C chronique est définie par la persistance de l'ARN du VHC dans le sang pendant au moins 6 mois après le début de l'infection aiguë. L'hépatite chronique C est généralement asymptomatique malgré l'activité de la maladie et la progression de la fibrose hépatique.

Son évolution diffère pour chaque patient, il existe toutefois, deux profils évolutifs principaux selon la normalité ou non des transaminases.

Ⓢ Hépatite C chronique à transaminases normales :

Cette forme représente environ 25% des hépatites C chroniques. Elle est définie par un taux de transaminases normal, de façon persistante sur 3 dosages effectués durant une période de 6 mois, malgré la présence d'une virémie détectable par PCR dans le sérum.

Les patients de ce groupe sont généralement asymptomatiques, d'où la fausse appellation de « porteurs sains ». Les études histologiques ont en effet démontré qu'environ 80% de ces patients ont des lésions histologiques d'hépatite chronique, alors que seulement 20 % d'entre eux ont une histologie hépatique normale. Le pronostic au long terme serait toutefois favorable.

Ⓢ Hépatite C chronique à transaminases élevées :

Ce groupe représente environ 75% des patients atteints d'hépatite virale C chronique.

En fonction des lésions histologiques, il est possible de classer cette forme en deux niveaux de gravité : Hépatite minime et hépatite modérée à sévère. La distinction clinique entre ces deux entités, est toutefois difficile car la grande majorité des patients ne présentent pas de symptômes. Quand elle existe, la symptomatologie est majoritairement faite d'asthénie et d'arthro-myalgies.

Du point de vue biologique, les malades atteints de la forme modérée à sévère ont tendance à avoir des transaminases plus élevées que ceux atteints de forme minime. On peut aussi retrouver une augmentation des gamma-glutamyl-transpeptidases, de la ferritine, des immunoglobulines et une thrombopénie, cela dit, ces indices ne sont pas toujours présents. L'histologie reste le seul moyen de distinguer avec certitude les deux niveaux de gravité, en objectivant le degré de fibrose et d'activité.

L'évolution à long terme de la forme minime est très lente, de ce fait, le risque de développer une cirrhose est faible. Il n'en est pas de même pour la forme modérée à sévère, qui progresse plus rapidement chez les patients âgés, les hommes et les patients ayant un cofacteur tel que l'alcool ou un déficit immunitaire (co-infection VIH-VHC par exemple). Pour ces patients, le risque d'évolution vers une cirrhose est donc élevé et justifie l'indication d'un traitement.

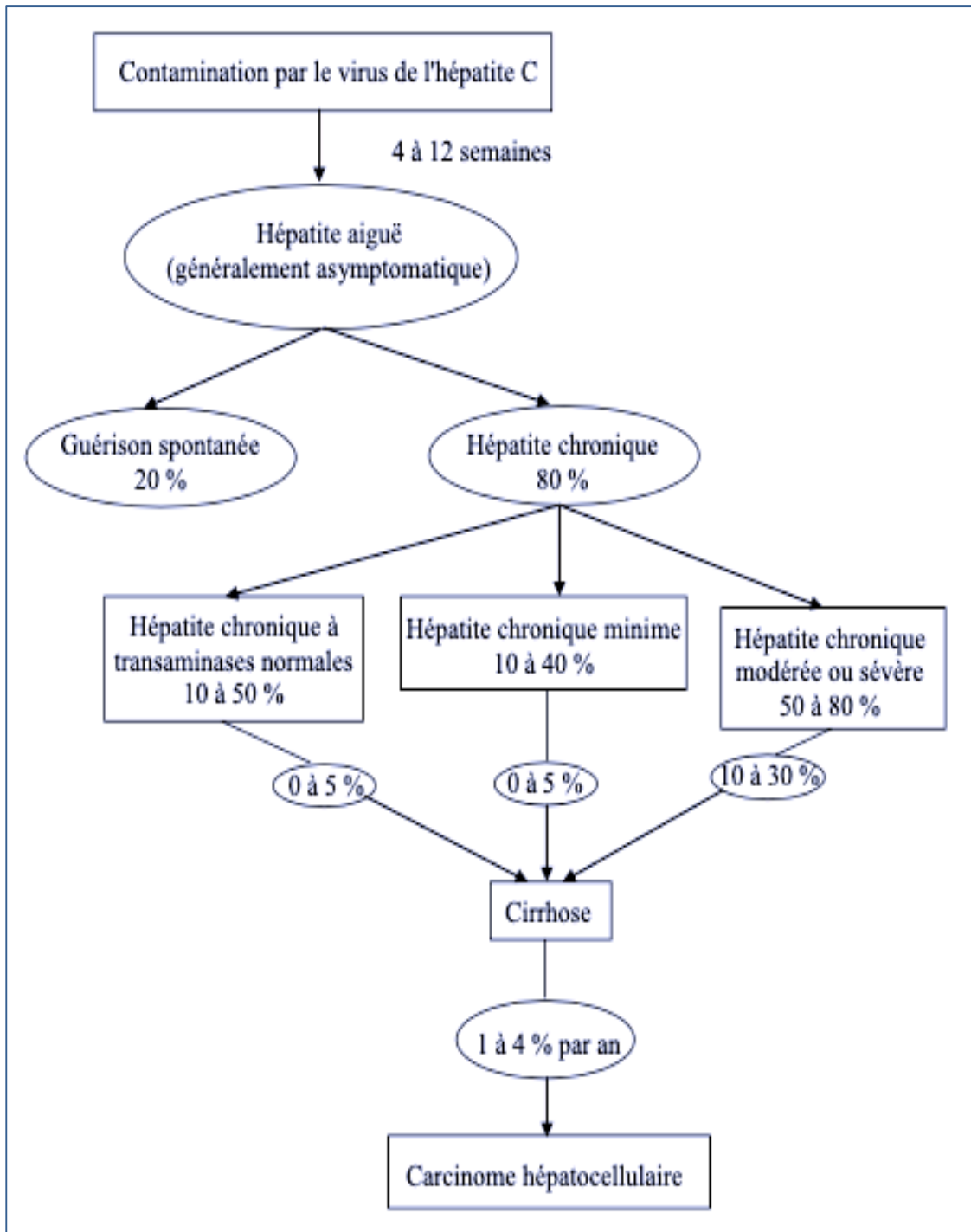


Figure 14: Histoire naturelle de l'infection virale C

(D'après Ledinghen, 2002)

b. Complications :

❖ Complications intrahépatiques :

La cirrhose est une complication tardive et sévère de l'hépatite C. On estime qu'environ 20 % des malades atteints d'hépatite chronique C modérée ou sévère développeront une cirrhose en 20 ans. Elle est définie comme étant le stade ultime de développement de la fibrose hépatique. Sa vitesse de progression est influencée par de nombreux facteurs tels : l'âge, le sexe masculin, la consommation d'alcool, le déficit immunitaire, ainsi que certains facteurs génétiques. (53)

L'incidence annuelle du carcinome hépato-cellulaire (CHC) chez les patients ayant une cirrhose est de 1 à 4 % par an. De plus, il survient habituellement sur une cirrhose compensée et reste asymptomatique longtemps, ce qui justifie un dépistage systématique par échographie et dosage de l'alpha-fœtoprotéine tous les 6 mois. Le carcinome hépatocellulaire représente la principale cause de décès dans l'évolution de l'hépatite virale C. (54)

❖ Complications extrahépatiques :

Le tropisme du virus de l'hépatite C pour certaines cellules de l'organisme type lymphocytes B, T et des cellules de la lignée monocytaire explique la fréquence de ses manifestations extrahépatiques essentiellement immunologiques.

Le développement d'une cryoglobulinémie mixte (CM) est la manifestation extrahépatique la plus clairement liée au VHC. Elle sera décrite dans le deuxième chapitre de notre travail.

D'autres atteintes extra-hépatiques liées avec certitude au VHC ont été mises en évidence, il s'agit de l'asthénie, les arthro-myalgies, les syndromes secs, les porphyries cutanées tardives, les vascularites systémiques de type périartérite noueuse, les maladies lymphoprolifératives telles que le lymphome non hodgkinien, le prurit, le diabète non insulino-dépendant, les thrombopénies auto-immunes, etc. (Tableau 2)

<p>1. Atteint extra hépatiques liées au VHC :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cryoglobulinémie mixtes (36–55%) • Neuropathie périphériques (9–45%) • Néphropathies glomérulaires membrano–prolifératives (4–6%) • Fatigue (35–67%) • Arthralgies – myalgies (23–35%) • Syndrome secs (9–67%) • Production d'auto–anticorps : antinucléaires (17–41%), anti–cardiolipine (3–44%), anti–muscle lisse (9–40%), anti thyroglobuline (8–13%), anti–LKM1 (3–6%) • Vascularites systémiques de type périartérite noueuse (1–2%) • Lymphoprolifération malignes (0–39%) • Prurit (15–20) • Thrombopénies auto–immunes (10%) • Porphyries cutanées tardives (1–5%) • Diabète sucré (14–33%)
<p>2. Atteintes extra–hépatiques dont l'association au VHC parait fortuite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucoencéphalite multifocale progressive • Ulcère cornéen de Mooren • Polyradiculonévrite chronique • Erythème noueux • Fibrose pulmonaire
<p>3. Atteintes extra–hépatiques induites par l'interféron</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoïdose • Lichen • Vascularites cutanée • Dysthyroidie • Thrombopénie auto–immune

Tableau 2: Manifestations extrahépatiques associées au VHC avec leur prévalence au sein d'une population infectée. (55)

4. Diagnostic biologique :

Les outils virologiques sont indispensables à la prise en charge de l'hépatite C, à la fois pour le diagnostic de l'infection, la mise en place du traitement antiviral et le suivi de la réponse virologique au traitement.

Deux types de marqueurs permettent le diagnostic du VHC : les marqueurs indirects mettant en évidence les anticorps dirigés contre le virus produits en réponse à l'invasion de l'organisme, et les marqueurs directs mettant en évidence soit le virus lui-même, soit l'un de ses constituants.

⑩ Indications :

Une enquête réalisée par l'institut de veille sanitaire en 2004 avait permis de mettre en évidence qu'environ 43% des personnes infectées par le VHC dans la population générale ne connaissaient pas leur statut sérologique. Cette méconnaissance de l'infection entraîne chez ces malades une prise en charge souvent trop tardive à un stade avancé de la maladie.

Il est donc nécessaire de proposer et renforcer des stratégies de dépistage, afin de permettre un diagnostic plus précoce et donc d'instaurer le traitement antiviral le plus rapidement possible, dans l'optique de limiter l'évolution vers la cirrhose et le CHC. Cela permettrait également de limiter les risques de transmission du virus.

De ce fait, le diagnostic d'hépatite C doit être systématiquement proposé aux :

- ⑩ Enfants nés de mère infectées par le VHC / Bilan de grossesse
- ⑩ Patients hémodialysés chroniques
- ⑩ Patients nécessitant des transfusions sanguines répétées
- ⑩ Personnes ayant des antécédents de toxicomanie intraveineuse ou per nasale, ou ayant recours à des pratiques invasives telles les tatouages et piercings

- ⑩ Personnes ayant des antécédents d'acte invasif diagnostique ou thérapeutique (intervention chirurgicale, endoscopie, exploration endocavitaire, etc.)
- ⑩ Partenaires sexuels de malades séropositifs pour le VHC
- ⑩ Entourage proche d'une personne VHC positive
- ⑩ Personnes séropositives pour le VIH
- ⑩ Devant toute élévation inexplicée des enzymes hépatiques transaminases ou de g-GT
- ⑩ Devant un ictère inexplicé, une atteinte inexplicée de l'état général ou une asthénie persistante.

⑩ Marqueurs indirects :

Il s'agit de tests sérologiques mettant en évidence les anticorps dirigés contre des protéines structurales (protéine de capside) et non structurales du virus (protéines NS3, NS4, et NS5). Le diagnostic indirect d'hépatite C se fait en deux temps :

⑨ Test de de dépistage :

Il se fait par technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Ces tests de **troisième génération** permettent la détection d'anticorps dirigés contre un mélange de peptides synthétiques ou de protéines recombinantes correspondant aux protéines du VHC. La spécificité et la sensibilité de ces tests sont comprises entre 97 et 100 %.

(56)

- ⑩ En cas de test négatif et en l'absence d'exposition récente au virus du VHC, on conclura que la personne n'est pas infectée.
- ⑩ En cas de test positif, un deuxième contrôle de sérologie sera demandé sur un deuxième prélèvement, grâce à un test EIA (Enzym Immuno

Assay) mais en changeant de réactif. Si le deuxième prélèvement se révèle positif le patient est considéré comme ayant été ou étant infecté par le VHC, dans ce cas la recherche de l'ARN du VHC devra être réalisée sur le deuxième prélèvement.

Nous sommes actuellement aux tests de **quatrième génération**, qui sont des tests combinés permettant la détection simultanée de l'antigène de capsid du VHC et les anticorps anti-VHC. Cette détection simultanée permet de réduire la fenêtre sérologique d'une trentaine de joursn il trouve tout son intérêt chez les sujets immunodéprimés, hémodialysés et transplantés d'organes, chez qui les anticorps anti-VHC peuvent être absents en raison du déficit immunitaire. (133)

⑨ **Test de confirmation :**

Ces tests permettent de préciser le profil des anticorps anti-VHC dirigés contre différents antigènes du VHC par une technique d'immunoblot. Les tests RIBA (Recombinant Immunoblot Assay) sont actuellement de troisième génération et testent 4 protéines : en général la protéine de capsid et 3 protéines non structurales. Ces tests ont une meilleure spécificité que les tests ELISA. (134)

⑩ **Marqueurs directs :**

- **Détection de l'antigène de capsid du VHC :**

Il s'agit d'un test ELISA permettant de détecter et quantifier l'antigénémie du VHC. C'est un test rapide et simple mais moins sensible que les tests de troisième génération. En effet, un résultat positif permet de confirmer la présence du virus C, par contre, un résultat négatif ne permet pas d'éliminer une hépatite C avec un faible niveau de virémie. (135)

- **Détection de l'ARN du VHC :**

La méthode la plus utilisée est la PCR (polymerase chain reaction) avec amplification de la région 5' non codante. Ce test a une sensibilité très élevée, cependant de faux positifs peuvent exister, témoignant d'une contamination de l'échantillon lors du transport ou de la réalisation du test.

Cette méthode a été actuellement remplacée par les techniques de PCR « en temps réel ». Ces dernières sont plus sensibles, avec un seuil inférieur de détection de l'ordre de 10 à 15 unités internationales UI/mL.

- **Ⓢ Interprétation des marqueurs :**

On distingue quatre profils selon la présence ou l'absence des marqueurs viraux, à savoir les anticorps anti VHC et le génome viral.

- En cas d'absence des deux marqueurs, le diagnostic d'hépatite virale C est très peu probable.
- En cas de présence d'anticorps anti VHC et d'absence de génome viral, le diagnostic reste peu probable mais il est recommandé de rechercher ultérieurement l'ARN viral.
- En cas de présence du génome viral et d'absence de détection d'anticorps, le diagnostic d'hépatite C aigue est retenu, la séroconversion ultérieure confirmera le diagnostic.
- En cas de présence des deux, il sera difficile de distinguer entre hépatite aigue et exacerbation aigue d'une hépatite chronique.

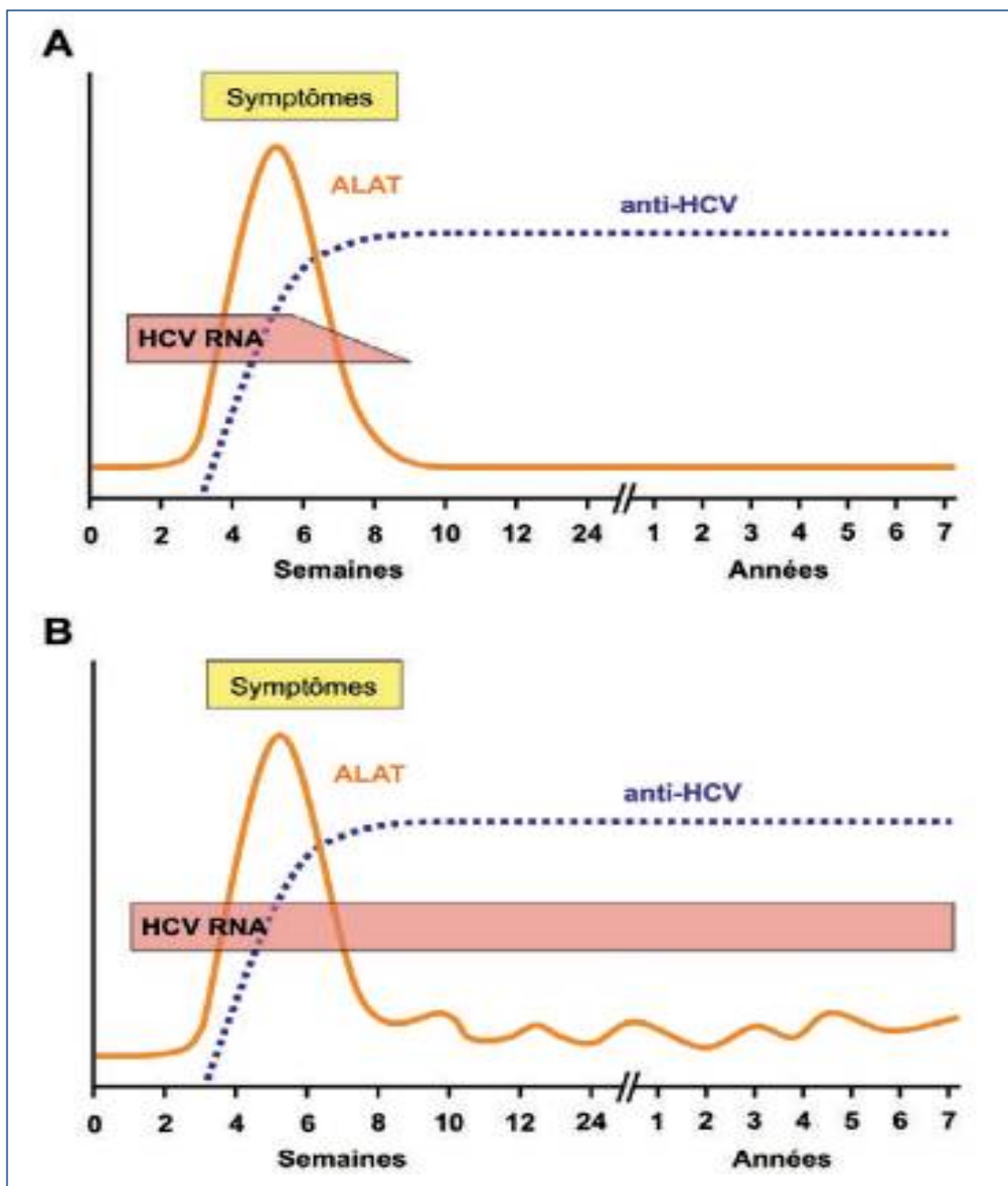


Figure 15: Profil virologique de l'hépatite C

(A) Hépatite C aiguë avec résolution spontanée.

(B) Hépatite C aiguë avec évolution vers l'hépatite C chronique.

(D'après D. Moradpour, B. Müllhaupt. *Hépatite C: épidémiologie, histoire naturelle et diagnostic*.

Rev Med Suisse 2015; volume 11. 896-901)

III. VIRUS DE L'HÉPATITE D :

Le VHD est un Virus défectif à ARN qui ne se se réplique qu'en présence du VHB et qui peut évoluer sous deux formes, la coinfection ou la surinfection.

1. Agent pathogène :

a. Taxonomie :

La classification du VHD, également appelé virus delta, est toujours en cours car il n'a pas encore été attaché à une famille de virus. Il appartient au genre *Deltavirus*, et est davantage lié aux viroïdes végétaux qu'aux agents pathogènes humains.

b. Structure :

Le virion de l'hépatite D est une petite particule sphérique d'environ 36 nm de diamètre. Il est composé d'une couche externe ou enveloppe qui dérive du VHB (Ag HBs) entourant une capsid sphérique, structure organisée en ribonucléoprotéines d'environ 19nm de diamètre. Cette dernière renferme les deux constituants spécifiques du VHD : le génome viral et les protéines delta. (57) La particule du VHD a donc une structure de chimère.

Deux protéines de 24 et 27Kd, codées par le génome viral, sont associées à l'ARN génomique dans la particule virale. Elles portent le nom d'antigène delta ou Ag-HD. Il est établi que la petite protéine (p24) active la réplication virale, alors que la grande (p27) l'inhibe. (58)

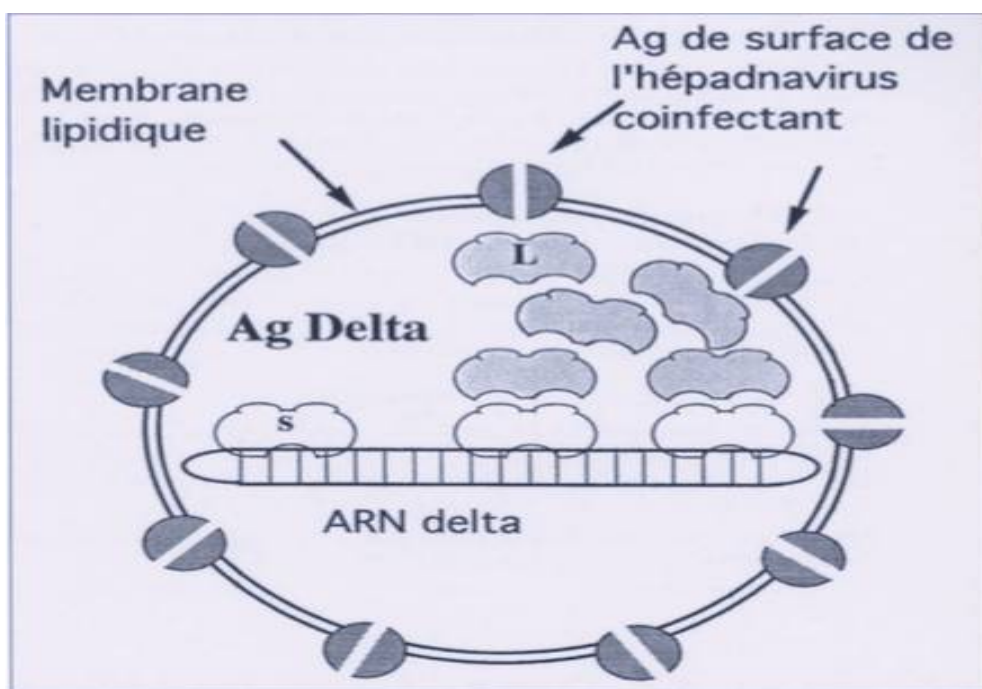


Figure 16: Structure de la particule virale du virus de l'hépatite D (59)

c. Organisation du génome :

Le génome du virus D, après dénaturation, a un ARN unique, enroulé et circulaire contenant 1676 à 1683 nucléotides, similaire aux génomes des virus végétaux. Il s'agit du plus petit génome connu des virus infectant les mammifères.

Le VHD possède une particularité d'appariement intramoléculaire de nucléotides qui lui confère une structure secondaire pseudo-double brin, en forme de bâtonnet.

d. Cycle de réplication : (59)

Avec une composition hybride et défectueuse, le VHD se présente biologiquement comme le seul agent satellite et sous-viral humain qui dépend exclusivement d'une fonction d'aide fournie par l'ADN du virus de l'hépatite B et son enveloppe respective de protéines (AgHBs), pour compléter son cycle biologique. Par conséquent, le VHD n'est pas un virus hépatotrope autonome.

Le cycle de réplication débute par l'adhérence et la pénétration du virion dans l'hépatocyte, ceci se fait grâce aux protéines d'enveloppe dérivées du VHB (figure 14 - 1)

L'ARN viral est ensuite transporté du cytoplasme vers le noyau, par l'intermédiaire de l'AgHD qui comporte un signal de localisation nucléaire. Ce transport est très important car l'enzyme utilisée pour la transcription et la réplication virale est localisée dans le noyau (figure 14 – 2 et 3)

En effet, l'ARN polymérase intervient pour transcrire l'ARN messager codant pour les protéines HD (p24 et p27) ainsi que pour former un ARN antigénomique qui servira de matrice pour la réplication de nouveaux transcrits de génome circulaire (figure 14 – 4)

L'ARNm est ensuite exporté vers le cytoplasme où il est traduit au niveau du réticulum endoplasmique avant de retourner au noyau avec la petite protéine delta afin de former de nouvelles ribonucléoprotéines (RNP) (figure 14 – 5 et 6)

Ces dernières sont exportées vers le cytoplasme où se fait l'association avec les protéines d'enveloppe du VHB afin de former de nouvelles particules virales (figure 14 – 7)

Les particules virales bourgeonnent finalement hors de l'hépatocyte via le complexe de Golgi pour réinfecter d'autres cellules. (figure 14 – 8 et 9).

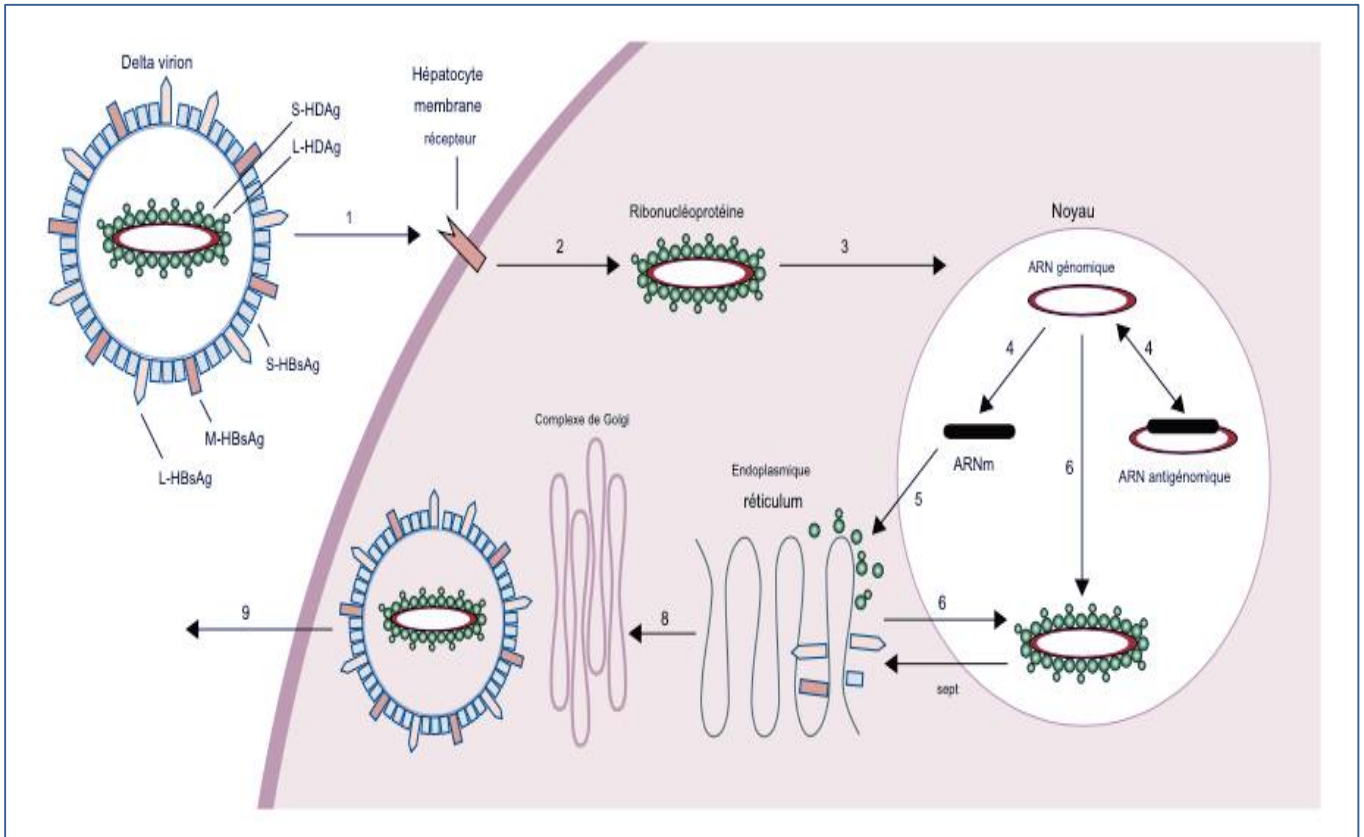


Figure 17: Représentation schématique du cycle de réplication du virus de l'hépatite D (60)

2. Epidémiologie :

Du fait que l'infection par l'agent delta ne peut se développer qu'en présence d'une infection préalable ou simultanée par le VHB, l'épidémiologie de l'infection par le VHD est superposable à celle du VHB.

a .Modes de transmission et facteurs favorisants :

Que ce soit en zone de forte ou de faible endémie, l'agent delta se transmet selon les mêmes voies que le VHB en raison de son association obligatoire avec ce dernier, à savoir : la voie parentérale par exposition à du sang ou à des liquides organiques infectés. Des tests chez les chimpanzés ont montré que seul un très petit inoculum suffit à transmettre l'infection. (60)

Facteurs de risque: co-infection aiguë VHB + HDV

transfusions sanguines et produits sanguins utilisant
des drogues injectables
tatouages
chirurgie dans les zones endémiques
Professionnels de la santé
promiscuité sexuelle
transmission verticale (toujours liée à l'infectiosité du VHB)

Facteurs de risque: surinfection aiguë à HDV chez les patients AgHBs

prisonniers consommateurs de drogues
injectables
hémophiles
patients hémodialysés
patients institutionnalisés
Professionnels de la santé
homosexuels, prostituées
résidents des zones endémiques contact
familial
nouveau-nés

Tableau 3: facteurs de risque de coinfection aiguë (VHB-VHD)
et de surinfection par VHD chez les patients atteints de VHB. (61)

b. Prévalence et répartition géographique : (62)

On estime globalement à environ 5% la proportion des porteurs d'AgHbs infectés par le VHD, toutefois, il existe quelques disparités de prévalence géographiques. On distingue :

- Les zones de forte endémie : l'agent delta est endémique en Europe du Sud, au proche et moyen orient, en Amérique du Sud, en Afrique et dans certains pays d'Asie.
- Les zones de faible endémie : telles l'Europe Occidentale, l'Europe du Nord, les Etats-Unis et le Canada. Dans ces pays, la prévalence de l'anti-HD chez les porteurs chroniques de l'Ag Hbs est de 0 à 4 %.

3. Pathogénie de l'infection :

a. Pouvoir pathogène :

Les mécanismes impliqués dans la pathogenèse du VHD sont encore mal connus. Des études histologiques ont suggéré un effet cytopathique direct, d'autres ont suggéré un mécanisme indirect, via une réponse immunitaire cellulaire T, comme pour le VHB.

L'infection par l'agent delta ne peut se produire qu'en cas d'une infection préalable ou concomitante par le VHB, ce dernier jouant alors un rôle de facilitateur (helper virus).

Deux situations sont donc à considérer :

- Infection simultanée par le virus B et l'agent delta (coinfection)
- Infection par l'agent delta chez un porteur chronique du VHB (surinfection)

b. Coinfection VHB/VHD :

La période d'incubation n'est pas connue chez l'homme. Elle dépend de la virulence de l'inoculum : un sérum hautement infectieux induit une hépatite avec apparition de l'Ag HD en 5 semaines.

Cliniquement, la coinfection se présente habituellement comme une infection aiguë par le VHB seul. Cependant, la sévérité de l'hépatite est souvent plus accrue, ainsi des épidémies d'hépatite fulminante ont été décrites en Inde et en Amérique du sud. (63)

Dans 25 % des cas, deux pics de transaminases sont observés mais ne semblent pas toujours en rapport avec une replication séquentielle des 2 virus.

L'évolution est souvent marquée par la résolution de l'hépatite après la phase aiguë, et à l'image de l'histoire naturelle du VHB, seuls 5% des patients co-infectés évoluent vers la chronicité.

c. Surinfection :

L'incubation n'est connue qu'en expérimentation animale, après inoculation de l'agent delta à des chimpanzés porteurs chroniques de AgHbs, l'antigène delta est détecté dans le foie 3 semaines après l'inoculation, et est suivi par une poussée d'hépatite avec apparition transitoire de l'Ag HD à de hautes concentrations dans le sang. (64)

Cliniquement, il se développe une hépatite aiguë symptomatique chez 50 à 70% des patients. L'évolution vers l'hépatite chronique active est également fréquente avec un risque de développement de cirrhose atteignant les 70% après 6ans d'évolution.

d. Complications hépatiques :

L'infection par le VHD est associée à un risque accru de cirrhose et à un développement précoce de carcinome hépatocellulaire. Une forte prolifération cellulaire associée à l'hépatite D suggère un potentiel oncogénique direct du VHD. Une surexpression de l'oncogène cellulaire c-myc est également évoquée mais reste controversée.

4. Diagnostic biologique :

Le diagnostic de l'infection au VHD est complexe, en raison de sa propre histoire naturelle et l'utilisation de plusieurs marqueurs viraux, à la fois du VHB et du VHD.

Les différents marqueurs du VHD ont pour but de différencier une coinfection d'une surinfection, de suivre l'évolution de la maladie vers la guérison ou la chronicité et de décider de la mise sous traitement du malade.

Marqueurs directs :

- Ag HD : recherché par Immunofluorescence directe sur coupes histologiques du foie ou dans le sérum par technique ELISA. Il s'agit d'un marqueur sérologique de l'infection aiguë, et marqueur tissulaire hépatique de la phase aiguë, fulminante et chronique.
- ARN du VHD : peut être détecté et quantifié dans le sérum du patient par technique d'amplification RT-PCR ou PCR en temps réel.

Marqueurs indirects :

- Ac anti HD type IgM : s'élève au cours de l'infection aiguë, mais surtout au cours des infections chroniques à des taux élevés, ou il représente un excellent marqueur d'infection active persistante.
- Ac anti HD type IgG : d'apparition tardive dans les formes aiguës, mais persiste au long court.

Ils sont recherchés par techniques immuno-enzymatiques, par immunocapture pour les IgM et par compétition entre les anticorps de référence et les anticorps totaux dans le sérum du patient.

a. Interprétation des marqueurs :

Ⓜ Co-infection :

Au cours d'une co-infection aiguë, le profil sérologique suggère une infection aiguë par le VHB, identifiant la fraction IgM anti-HBc, sans expression de l'antigénémie D. L'expression des marqueurs sérologiques du VHD se produira quatre à huit semaines après l'exposition, avec apparition initiale de l'ARN du VHD, suivie de l'Ag HD puis de la fraction IgM des Ac anti-HD. L'expression initiale du VHB provoque un pic plus élevé d'alaninaminotransférase (ALAT), le deuxième pic d'ALAT se produisant dans l'expression du VHD. (65)

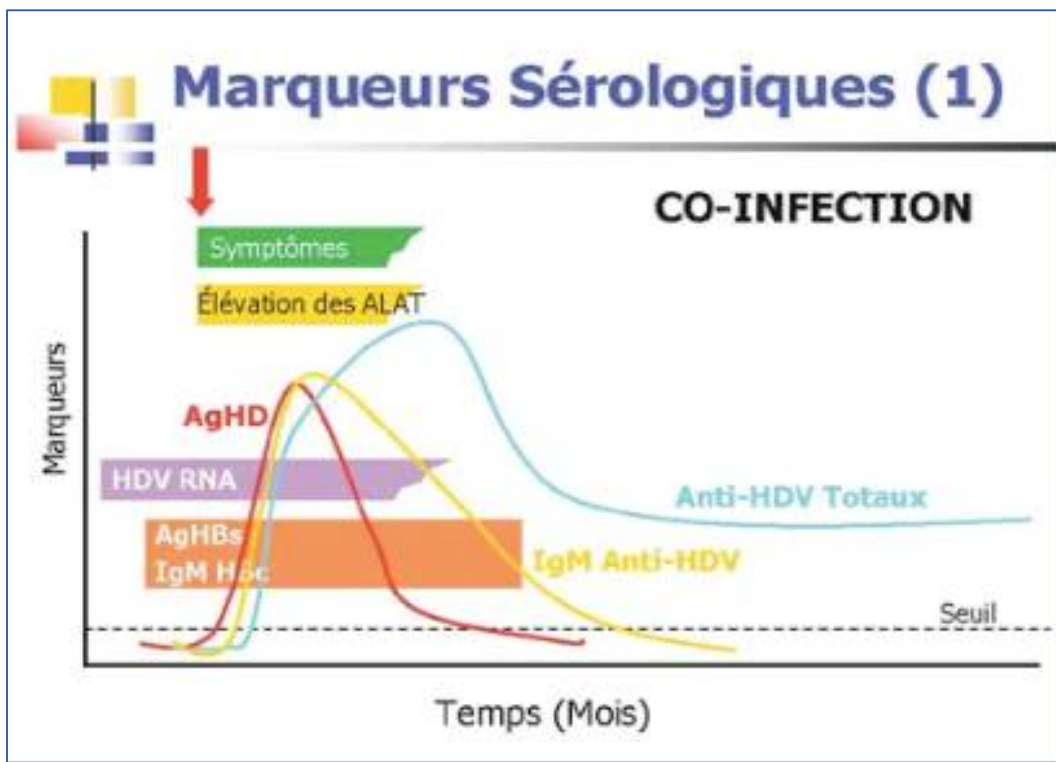


Figure 18: Evolution des marqueurs sérologiques au cours de la co-infection VHB et VHD

(D'après Dr E. Gordien, CHU Avicenne, Bobigny)

Ⓢ Surinfection :

Au cours de la surinfection, le diagnostic sérologique repose sur la détection de la fraction IgM anti-HD ou IgG anti-HD et la confirmation de la présence de l'Ag HD dans le tissu hépatique.

L'isolement de l'ARN du VHD dans le sérum ou le tissu hépatique, par des techniques d'hybridation moléculaire et PCR (Polymerase Chain Reaction), est important dans le diagnostic de l'hépatite chronique Delta et sa présence indique une infectivité élevée. (65)

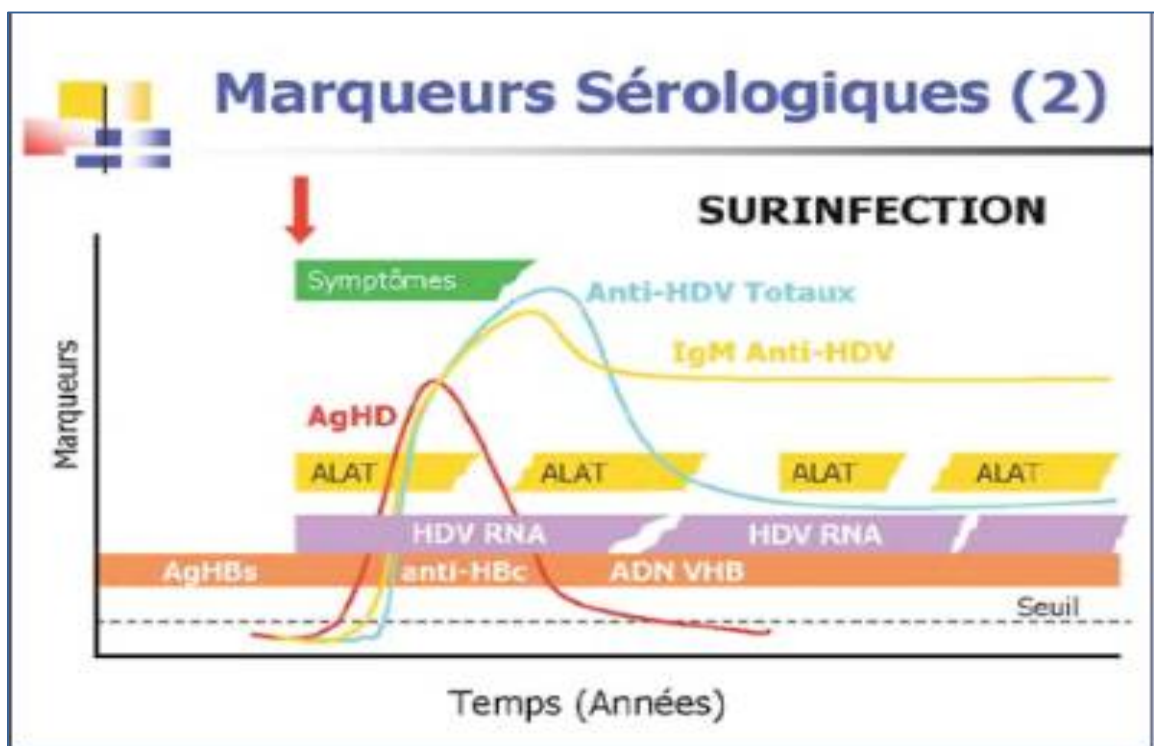
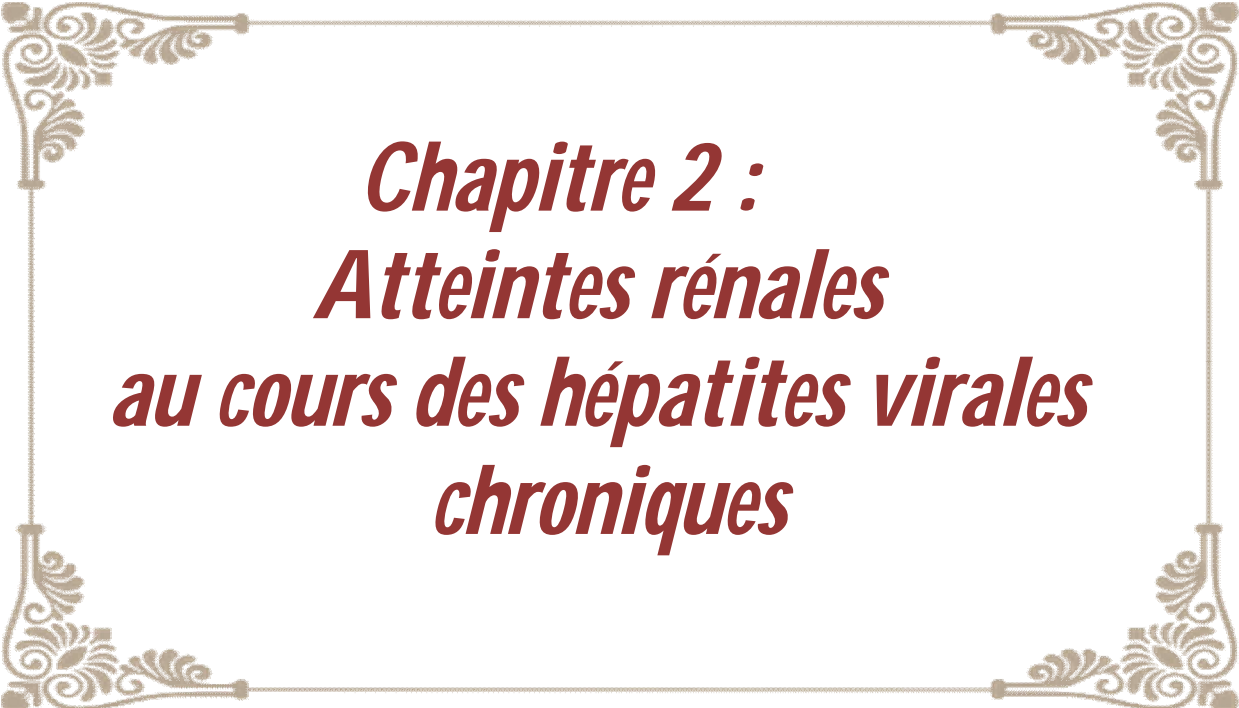


Figure 19: Evolution des marqueurs sérologiques au cours d'une surinfection au VHD chez un sujet porteur de VHB chronique

(D'après Dr E. Gordien, CHU Avicenne, Bobigny)



***Chapitre 2 :
Atteintes rénales
au cours des hépatites virales
chroniques***

I. RAPPEL :

1. Reins et appareil urinaire :

a. Description et situation :

Les reins sont des organes rétro-péritonéaux, au nombre de deux, situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, pesant chacun approximativement 150g.

Leurs dimensions sont d'environ 11 à 12 cm de longueur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur. Le rein droit est habituellement un peu plus bas et un peu plus petit que le rein gauche.

b. Structure :

Une capsule fibreuse et résistante entoure chaque rein. Le hile, quand à lui, est situé à l'intérieur du rein, il est constitué d'avant en arrière de la veine rénale, l'artère rénale puis le bassinet.

Une coupe sagittale des reins permet d'objectiver deux régions distinctes : une région externe d'environ 1 cm d'épaisseur, le cortex, entourant une région interne, la médullaire. Cette dernière est composée d'environ 12 pyramides de Malpighi, des structures coniques dont la base est située à la jonction corticomédullaire et le sommet forme une papille se projetant dans le bassinet.

Le bassinet est une structure en forme d'entonnoir constituée de calices mineurs et de calices majeurs. De la portion inférieure du bassinet, s'abouche l'uretère, qui se continue sur environ 30 cm en position rétropéritonéale et paravertébrale, avant de se terminer dans la vessie. L'urètre permet finalement d'excréter définitivement l'urine de la vessie vers l'extérieur de l'organisme.

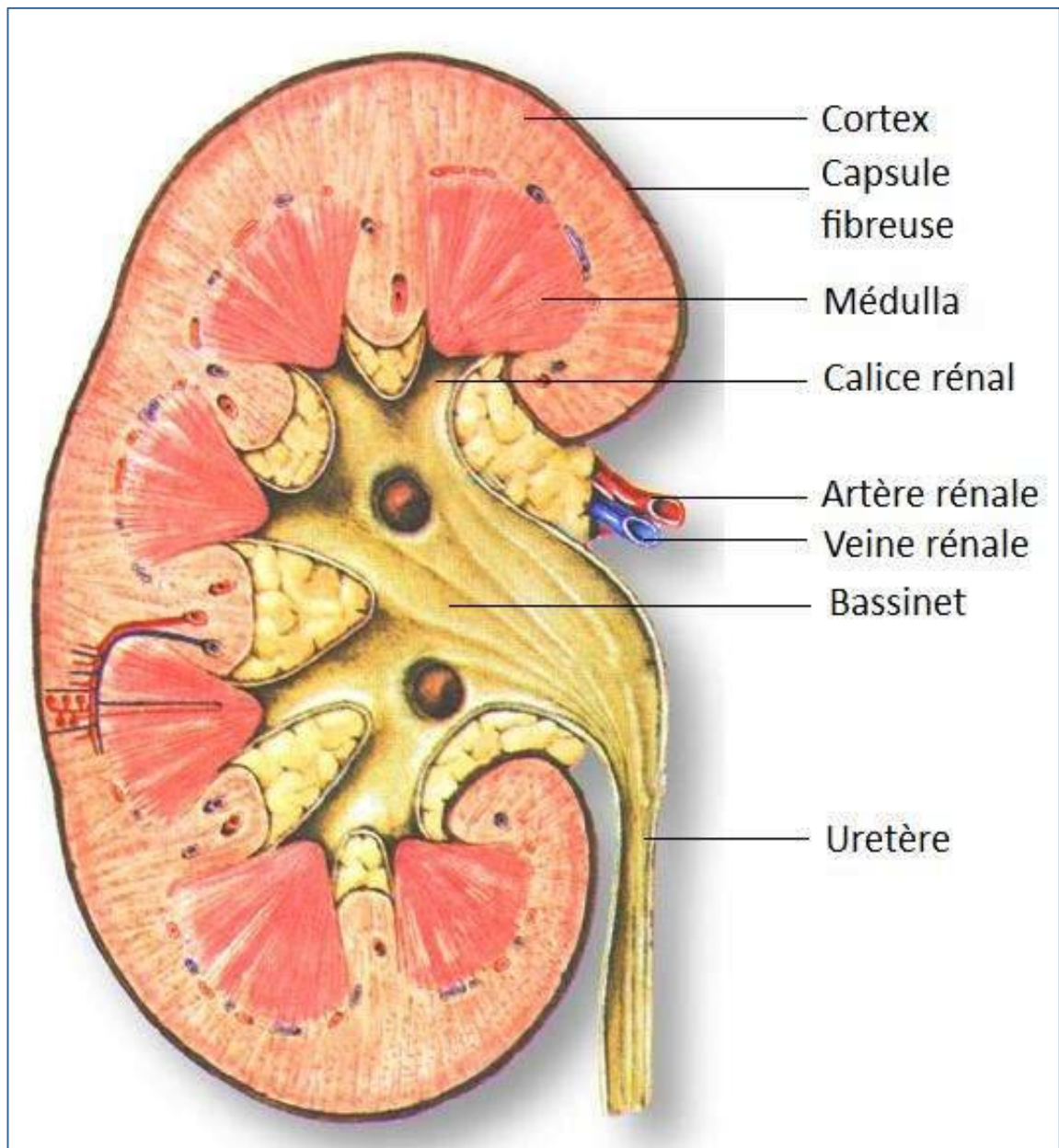


Figure 20: Représentation schématique d'une coupe transversale du rein objectivant ses principaux constituants. (66)

c. Physiologie :

Les reins assurent plusieurs fonctions essentielles dans l'organisme, dont :

- L'épuration et l'élimination des substances néfastes ou déchets de l'organisme, tels l'urée, la créatinine, l'acide urique ...
- le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique du milieu interne
- La sécrétion d'hormones telles l'érythropoétine (EPO) pour la stimulation de production de globules rouges par la moelle osseuse, la rénine jouant un rôle primordial dans la régulation de la pression artérielle sanguine, ainsi que la forme active de la vitamine D (1,25-dihydroxyvitamine D) nécessaire à l'absorption intestinale du calcium.

2. Unité fonctionnelle du rein : Le néphron :

a. Structure :

Chaque rein comprend environ 400 à 800 000 petites unités fonctionnelles, appelées néphrons. Un néphron normal commence par un filtre, le glomérule, au travers duquel se forme l'urine dite primitive. Celle-ci s'écoule dans le tubule, long et fin canal constitué de différents segments spécialisés.

Le passage à travers ces segments modifie considérablement le volume et la composition de l'ultrafiltrat glomérulaire, afin d'aboutir à l'urine définitive, et ceci par des phénomènes de sécrétion et réabsorption.

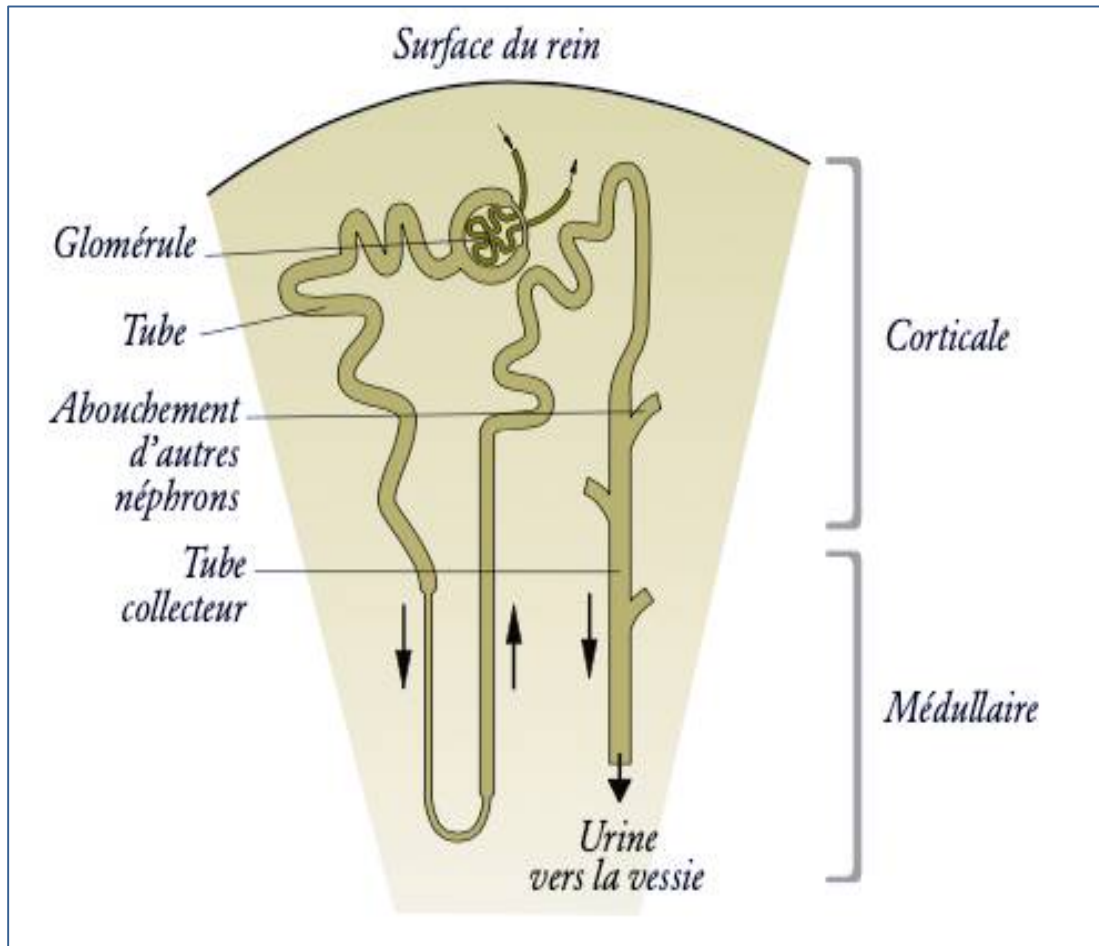


Figure 21: Représentation schématique de l'unité fonctionnelle du rein : le néphron, représenté par le glomérule en haut se continuant avec le tubule rénal. (66)

b. Le glomérule : (67)

Le glomérule, ou corpuscule rénal (de Malpighi), est un réseau de capillaires situé entre l'artériole afférente d'une part et l'artériole efférente de l'autre. Il est toujours placé dans le cortex rénal, logé au niveau d'une extrémité dilatée du tubule rénal. Le mésangium est la structure qui relie et qui supporte les capillaires et l'extrémité du tubule.

Quatre types de cellules constituent le glomérule :

- les cellules endothéliales de l'endothélium fenestré, qui bordent l'intérieur du réseau de capillaires dérivés de l'artériole afférente ;
- les cellules mésangiales, situées dans la région centrale du glomérule et entourées par une matrice mésangiale extracellulaire ;
- les cellules épithéliales viscérales, qui forment la couche viscérale ou interne de la capsule de Bowman, également appelées podocytes car elles sont dotées de petits prolongements cytoplasmiques en forme de pieds, les pédicelles ;
- et les cellules épithéliales pariétales, qui constituent la couche pariétale ou externe de la capsule de Bowman.

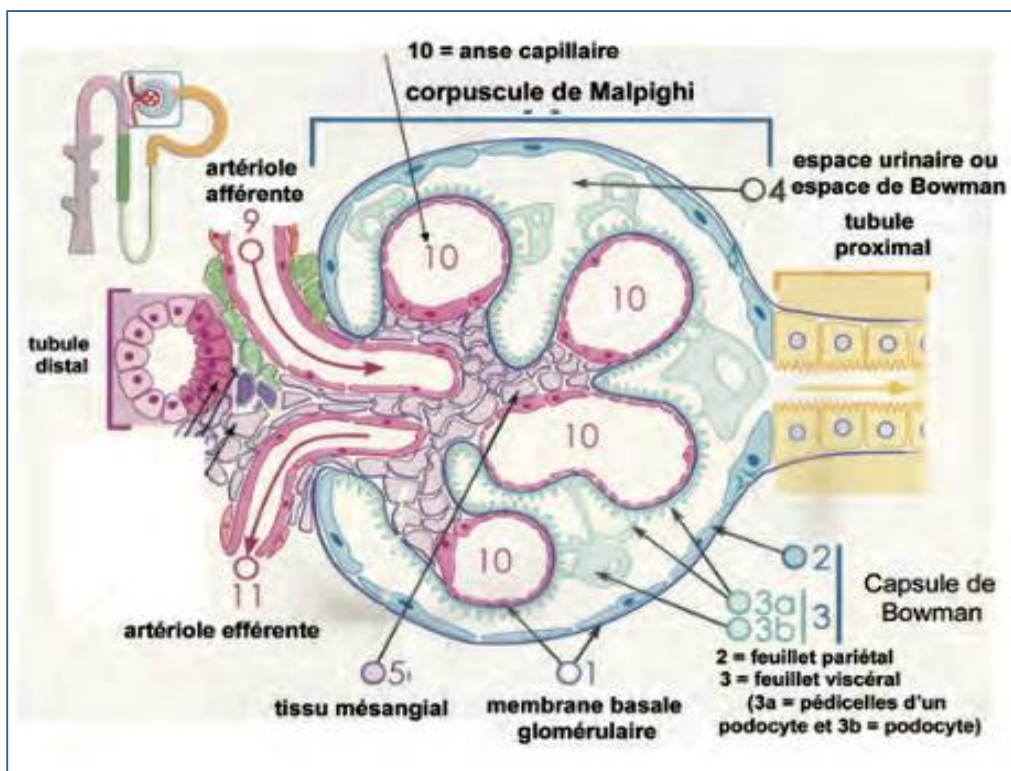


Figure 22: Représentation schématique du corpuscule glomérulaire permettant de voir ses composants internes. (68)

b. Le tubule : (67)

Le tubule fait suite au corpuscule de Malpighi et comporte différentes parties qui jouent différents rôles dans la transformation de la pré-urine glomérulaire en urine définitive. Il est tapissé d'une couche unique de cellules épithéliales qui servent de barrière entre l'intérieur de l'organisme et l'environnement extérieur que représente la lumière tubulaire.

Les différents segments constituant le tubule rénal sont :

- Le tube contourné proximal,
- l'anse de Henlé, constituée de deux branches fines : une branche descendante et une branche ascendante
- le tube contourné distal
- et le canal collecteur de Bellini qui aboutit à la papille rénale.

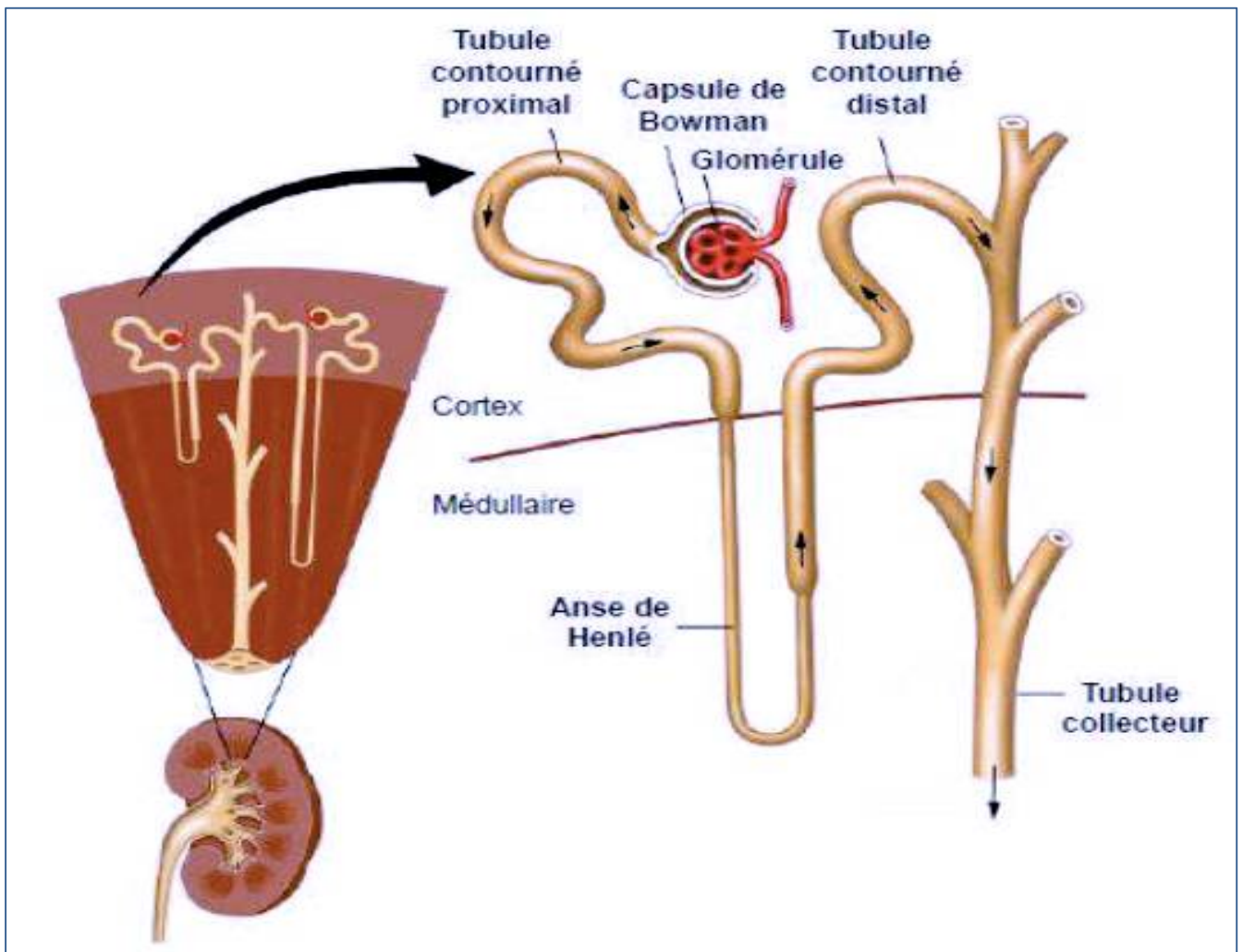


Figure 23: Représentation schématique du tubule rénal objectivant ses différentes parties

(Tiré de : Encyclopédie médico-chirurgicale de Néphrologie; science direct 2011)

II. HISTORIQUE :

En 1971, Combes et ses collègues ont été les premiers à rapporter l'association entre l'infection chronique par le VHB et les maladies glomérulaires. Le patient en question avait une hépatite chronique B liée à une transfusion sanguine, à la suite de laquelle il est devenu un porteur chronique d'antigène de surface du VHB (AgHBs). Un an plus tard, le patient a présenté un syndrome néphrotique secondaire à une néphropathie membraneuse (MN), l'Ag Hbs a été par la suite retrouvé au niveau de la paroi capillaire glomérulaire par immunofluorescence en microscopie optique. (69)

Depuis lors, plusieurs profils histologiques de glomérulopathies / glomérulonéphrites associées aux virus de l'hépatite chronique ont été rapportés. Il s'agit notamment de la glomérulonéphrite extra-membraneuse, de la glomérulonéphrite membranoproliférative (MPGN), de la néphropathie à immunoglobuline A (IgA) et de la hyalinose segmentaire focale (FSGS). Bien que n'étant pas une maladie glomérulaire en soi, la polyartérite noueuse, a historiquement eu une forte association avec le VHB.

III. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE RÉNALE :

Les données épidémiologiques, cliniques et immunologiques suggèrent une association causale entre le portage des virus de l'hépatite chronique et le développement de néphropathies (70)

Les mécanismes pathogéniques par lesquels les personnes atteintes d'une infection chronique par le VHB ou le VHC développent une néphropathie ne sont pas clairement définis, bien que des processus immunologiques liés au dépôt de complexes immuns aient été impliqués (71) , ainsi que des facteurs génétiques. (72).

En effet, il n'existe pas de modèle animal reproduisant les manifestations extrahépatiques observées au cours des infections par les virus de l'hépatite chronique. Toutefois, nous savons que la pathogénèse de ces atteintes fait intervenir des facteurs viraux d'un côté et l'hôte de l'autre.

De ce fait, quatre mécanismes principaux se distinguent pour expliquer cette atteinte rénale :

- Atteinte par effet cytopathique direct induit par le virus ;
- Atteinte par dépôt tissulaire de complexes immuns formés d'antigènes viraux et d'anticorps de l'hôte ;
- Atteinte par des mécanismes effecteurs immunologiques induits par le virus (immunité à médiation cellulaire lymphocytaire T ou anticorps) ;
- Et atteinte par effet indirect sur le tissu rénal médié par des cytokines ou des médiateurs induits par le virus.

1. Mécanisme de dépôts de complexes immuns :

Le mécanisme le plus largement accepté est le dépôt de complexes immuns. En effet, des études expérimentales chez l'animal faites par Germuth et al. (73) ont démontré que, lorsqu'un animal était exposé à un antigène étranger, la néphrite se développait en fonction de la proportion d'anticorps circulants. En l'absence d'anticorps, avec un antigène uniquement dans le sérum, il n'y avait pas de néphrite. Lorsque l'antigène persistait dans le sérum avec de faibles niveaux d'anticorps, une néphrite chronique avec des dépôts sous-épithéliaux se développait.

Différents antigènes du VHB, notamment l'antigène de surface (AgHBs), l'antigène d'enveloppe (AgHBe) et l'antigène de capsid (AgHBc) ont été mis en évidence dans les glomérules de patients atteints de glomérulonéphrite liée au VHB. (74)

On a émis l'hypothèse que le faible poids moléculaire de l'Ag HBe (3×10^5 Da) pourrait expliquer sa capacité à traverser la membrane basale glomérulaire et donc la formation de dépôts immunitaires sous-épithéliaux (75). L'association observée entre la rémission de la protéinurie et la clairance de l'Ag Hbe fournit également une preuve indirecte que l'antigène est impliqué dans la pathogenèse.

Le dépôt immunitaire se produit principalement dans la région sous-épithéliale mais peut également impliquer les zones mésangiales et parfois sous-endothéliales, selon la taille des antigènes et des complexes immuns. Ces complexes immuns activent alors la voie du complément, et les lésions glomérulaires se produisent via formation d'un complexe d'attaque membranaire ainsi que d'autres événements en aval tels : l'induction de protéases, les lésions d'oxydation et la perturbation du cytosquelette (76).

2. Role des médiateurs immunitaires :

La glomérulonéphrite associée aux virus de l'hépatite chronique peut en fait ne pas résulter des effets directs des virus, mais plutôt être le résultat final d'une anomalie immunologique sous-jacente ou d'une prédisposition génétique. Une production accrue de médiateurs circulants (tels que le facteur de nécrose tumorale, les interférons, l'IL-8 et / ou d'autres facteurs) chez des individus génétiquement prédisposés peut entraîner une augmentation de la perméabilité glomérulaire aux protéines plasmatiques. (77)

Des études ont également démontré que les porteurs chroniques du VHB et VHC ont un taux sanguin plus élevé de transforming growth factor-beta, un facteur de croissance impliqué dans la potentialisation de l'apoptose et de la fibrose rénale.

Ces données préliminaires suggèrent la présence de facteur (s) sérique (s) chez les porteurs chroniques du VHB et VHC, qui pourraient altérer la fonction des cellules rénales mais devraient néanmoins être confirmées.

3. Role de l'ADN viral :

Xin et al. (78) ont étudié l'impact et l'importance de l'ADN du VHB dans la pathogenèse de la néphropathie associée au VHB. Le tissu rénal de 43 enfants atteints de glomérulonéphrite associée au VHB a été examiné pour la détection d'ADN du VHB. Ce dernier a été identifié dans 41 des 43 cas (95,3%) et était généralement distribué dans le noyau et le cytoplasme des cellules épithéliales et mésangiales des glomérules ainsi qu'au niveau des cellules épithéliales des tubules rénaux.

La durée de la protéinurie chez les cas présentant l'ADN du VHB au niveau des tubules rénaux était également beaucoup plus longue que chez ceux sans ADN du VHB dans les tubules rénaux.

L'analyse impliquait donc que plus l'existence de l'ADN du VHB était étendue dans l'unité néphronique et le tissu interstitiel, plus la manifestation clinique était grave. Les auteurs ont également conclu que la persistance rénale du génome du VHB pouvait conduire à l'expression d'antigènes viraux dans ce tissu et provoquer une cytopathologie et des réponses immunitaires aberrantes.

4. Facteurs génétiques :

Afin de déterminer la base génétique du développement de ces atteintes, des auteurs ont enquêté sur 30 enfants présentant une glomérulonéphrite associée au VHB prouvée par biopsie.

Les fréquences des antigènes HLA de classe I et II des sujets de l'étude, comparativement aux témoins, qui étaient des donneurs de sang sains de la même population, ont montré une fréquence significativement accrue de HLA DQB1 * 0603.

Sur la base de la fréquence significative de ces antigènes de classe II (HLA DQB1 * 0603), une possible prédisposition génétique au développement de glomérulopathies liées aux virus de l'hépatite chronique a été proposée. (79)

IV. PRINCIPALES ATTEINTES RÉNALES AU COURS DES HÉPATITES CHRONIQUES :

<i>Type d'atteinte rénale</i>	<i>Néphropathie</i>	<i>Agent infectieux</i>
Fonctionnelle		
Syndrome hépatorénal organique		
Organique		
– Tubulo-interstitielle	– Nécrose tubulaire aiguë	
	– Néphrite interstitielle aiguë	VHA, VHC, hantavirus, CMV, EBV, adénovirus
– Glomérulaire	– Glomérulonéphrite extramembraneuse	VHB, VHC, VHE
	– Glomérulonéphrite membranoproliférative avec ou sans cryoglobulonémie	VHB, VHC, VHE VHC, VHB
	– Néphropathie à IgA (cirrhose associée)	
	– Diabète	
	– HSF (rare)	VHB, VHC
	– LGM (rare)	
	– Glomérulonéphrite extracapillaire	VHC, VHB
– Vasculaire	Périartérite noueuse	VHB, VHC, CMV, PVB19
	Microangiopathie thrombotique	VHC traitées par IFN α

Tableau 4: Différentes atteintes rénales au cours des hépatites virales (80)

1. Glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) :

a. Définition :

La GEM est la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique chez l'adulte. Il s'agit d'une néphropathie glomérulaire caractérisée par un épaissement des parois capillaires avec présence de dépôts immuns d'IgG et C3 sur le versant sous-épithélial de la membrane basale.

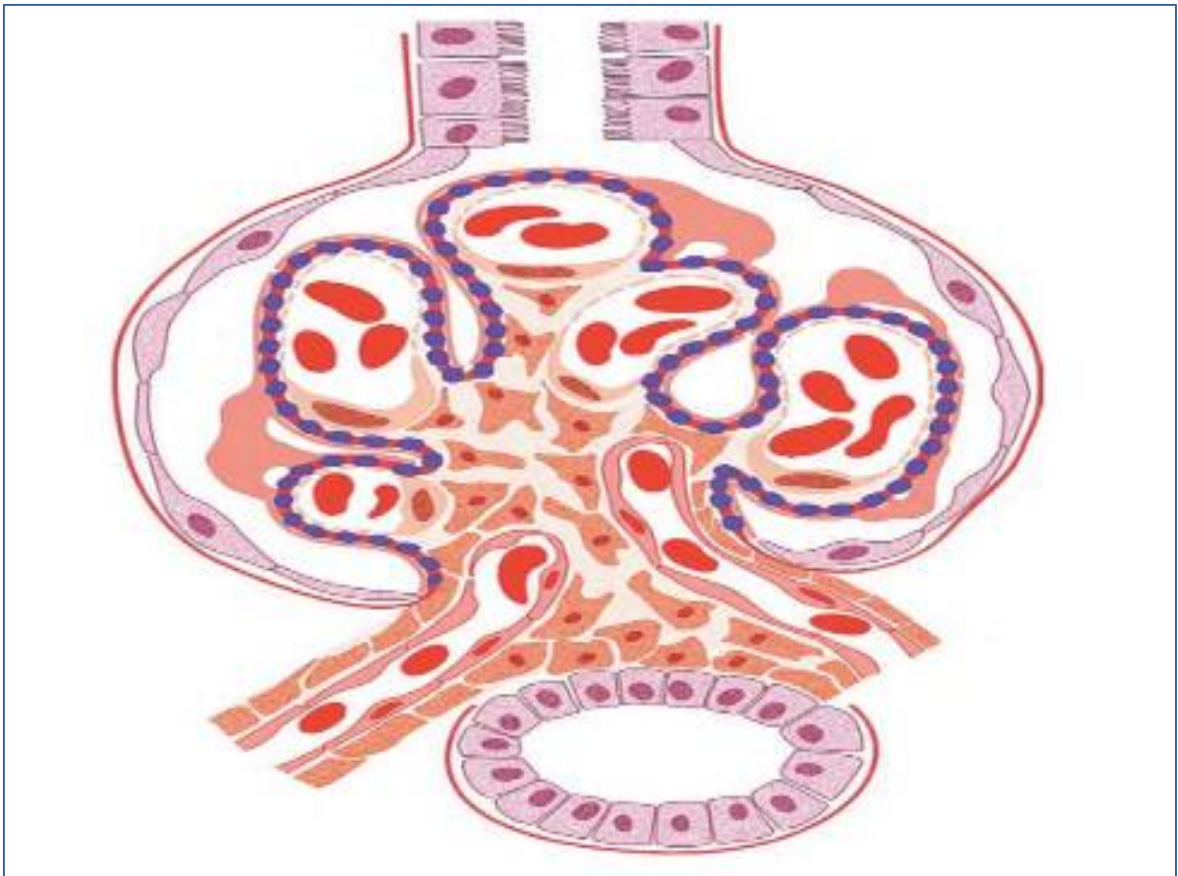


Figure 24: Représentation schématique des dépôts extramembraneux diffus au niveau de la membrane basale du glomérule. (28)

b. Epidémiologie :

L'incidence et la prévalence de la GEM restent difficiles à préciser puisque environ 25% des malades ont une protéinurie asymptomatique. Dans un registre de biopsies de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat de Janvier 2008 à Janvier 2012 se basant sur 130 biopsies rénales, la GEM a représenté 12,3% des glomérulonéphrites primitives (80)

La maladie peut se voir à tout âge, avec un pic d'incidence entre 30 et 50ans, elle touche les deux sexes avec une prédominance masculine, le sexe ratio homme-femme étant de 2,1. (81)

c. Etiologies :

La GEM est primitive (ou idiopathique) dans 80% des cas, cette forme auto-immune est en rapport avec des anticorps dirigés contre un antigène de la membrane des podocytes, le récepteur de la phospholipase A2 (M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R). Des anticorps contre un autre antigène, THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing 7A), sont trouvés chez environ 3 % des patients. La cause de la formation de ces anticorps n'est pas connue. Cependant, une prédisposition génétique et des associations avec certains gènes HLA ont été mis en évidence.

La GEM peut néanmoins être secondaire à certaines affections dans 15 à 20% des cas. Il s'agit d'autres maladies auto-immunes, de néoplasies, d'agents toxiques ou d'agents infectieux notamment les virus de l'hépatite B et C.

Causes auto-immunes :	Lupus érythémateux systémique, arthrite rhumatoïde, dermatomyosite, spondylarthrite ankylosante ,sclérose systémique ,myasthénie grave, pemphigoïde bulleuse ,thyroïdite auto-immune ,syndrome de Sjogren, artérite temporale ,maladie de Crohn et RCH ,maladie du greffon contre l'hôte
Infections :	Hépatite B et C ,VIH ,syphilis ,paludisme, bilharziose, schistosomiase ,kyste hydatique ,lèpre,filariose ,endocardite,endocardite enterococcale
Néoplasies :	. Carcinomateuses :Poumon seins, système digestif (Colon, estomac, oesophage) ,rein ,ovaire ,prostate ,oropharynx . Non carcinomateuses : Lymphomes ,leucémie chronique lymphoïde, mélanome ,adénome hépatique ,hyperplasie Angiolymphatique ,neuroblastome , schwannome, Ganglioneurome surrénalien
Médicaments / Toxiques :	. Sels d'or ,pénicillamine ,captopril, AINS et anti-cox2 Trimethadione ,clopidogrel ,mercure ,mithium ,hydrocarbures
Autres causes :	.Diabète sucré, sarcoïdose, drépanocytose, cirrhose biliaire primitive, syndrome de Guillain Barré , maladie de Weber-Christian ,dermatite herpétiforme ,vascularite urticarienne, GEM après transplantation rénale

Tableau 5: Les étiologies reconnues de la GEM secondaire. (82)

d. Présentation clinique :

La GEM s'installe typiquement d'une manière insidieuse. Ses manifestations cliniques sont représentées essentiellement par des oedèmes diffus avec prise de poids, une protéinurie le plus souvent de type néphrotique, associée à une hématurie microscopique, parfois macroscopique. Une hypertension artérielle existe dans 25 % des cas. L'insuffisance rénale est inhabituelle au stade de début. (83)

e. Biologie :

Le bilan biologique objective une protéinurie abondante le plus souvent de type néphrotique, elle est non sélective et constituée d'une grande proportion d'immunoglobulines. L'hypoalbuminémie, l'hyperlipidémie et l'hypovitaminose D sont habituellement retrouvés du fait du syndrome néphrotique.

Hormis les signes biologiques habituels de l'infection chronique par le VHB, on retrouve une baisse des fractions C3 et C4 du complément. Des complexes immuns circulants contenant soit l'antigène HBs soit l'antigène HBe sont mis en évidence dans 80 % des cas.

f. Anatomie pathologique :

L'examen anatomo-pathologique permet de poser le diagnostic positif de GEM, cette dernière est caractérisée par des lésions variables dans le temps, témoignant d'un processus évolutif.

Il s'agit d'une glomérulopathie non proliférative, caractérisée par un épaissement diffus et uniforme de la paroi du capillaire glomérulaire secondaire à la présence de dépôts extramembraneux, lui conférant un aspect rigide.

ⓐ Microscopie optique :

À un stade précoce de la maladie, ces dépôts ne sont évidents à la microscopie optique (MO) que par une apparence plus rigide de la paroi capillaire, sans dépôts visibles. (Figure 21)

La progression de la maladie est marquée par l'apparition des spicules sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire. La MBG va réagir en absorbant ces spicules donnant à la fin un aspect en chainettes. (Figure 22)

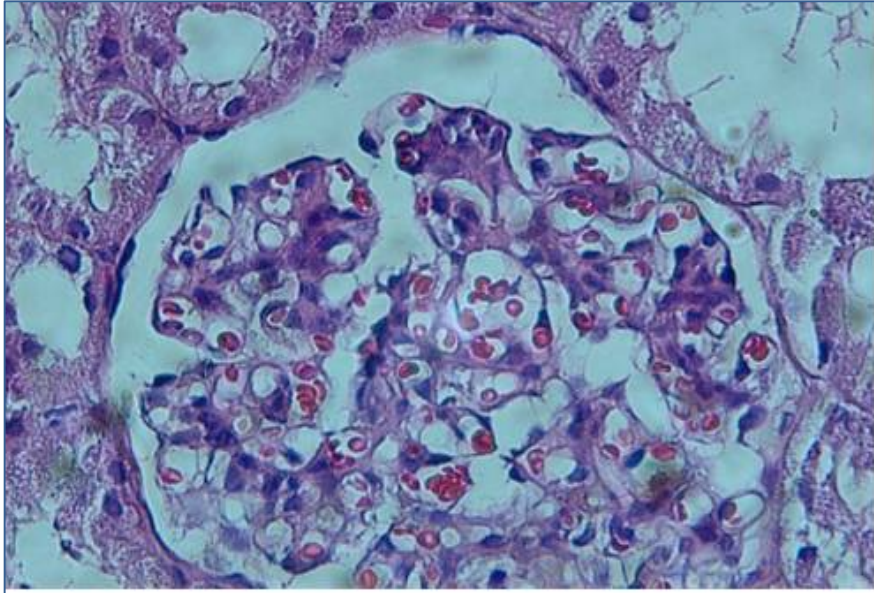


Figure 25: Aspect subnormal des glomérules avec un léger épaissement de la membrane basale glomérulaire (x400).

[Service d'anatomie-pathologie, CHU Mohamed VI de Marrakech]

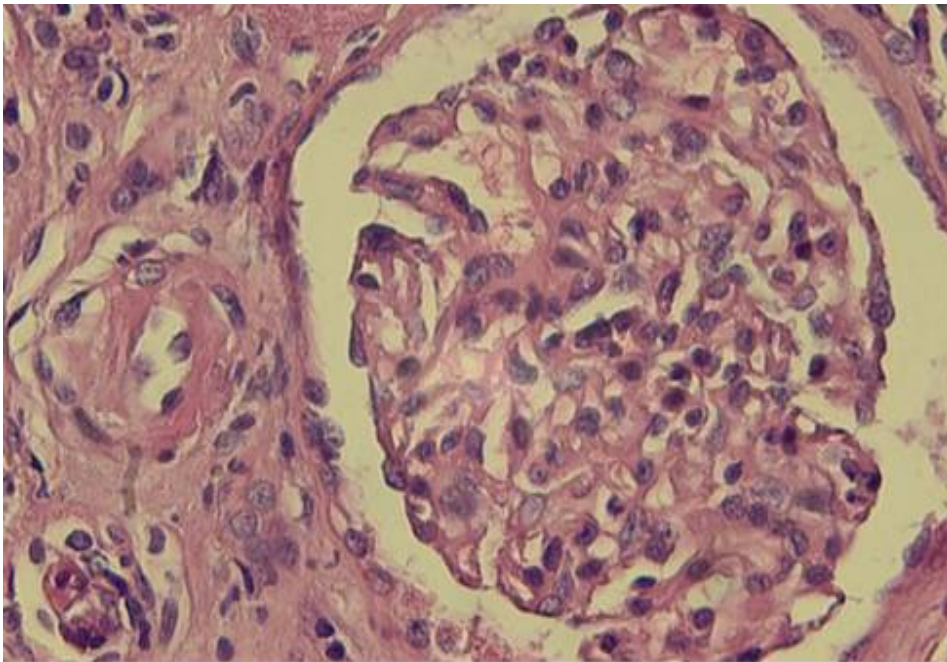


Figure 26: Epaissement de la membrane basale glomérulaire au niveau du versant externe HE (x400)

[Service d'anatomie-pathologie, CHU Mohamed VI de Marrakech]

Au cours de la GEM secondaire à une infection par le VHB ou VHC, aux signes classiques de GEM, s'ajoutent des signes plus spécifiques, à savoir : une prolifération modérée des cellules mésangiales, selon une topographie segmentaire et focale, et la présence fréquente de dépôts immuns non seulement en position sous-épithéliale mais également dans le mésangium et dans la paroi capillaire, en position sous-endothéliale.

⑩ Immunofluorescence :

L'immunofluorescence est plus sensible que la microscopie optique et la microscopie électronique pour la détection des dépôts extra-membraneux, ces derniers sont visualisés comme une fixation granulaire, diffuse et uniforme le long de la paroi capillaire.

L'immunoglobuline prédominante est l'Ig G, elle est retrouvée dans 100% des cas. La fraction C3 du complément est retrouvée dans 85% des cas. Les dépôts mésangiaux sont typiquement présents dans la GEM secondaire. Les sous-classes d'IgG orientent également le pathologiste, ainsi la présence des sous-classes 2 et 3 orientent vers les GEM secondaires. La présence du C1q est également un indicateur du VHB.

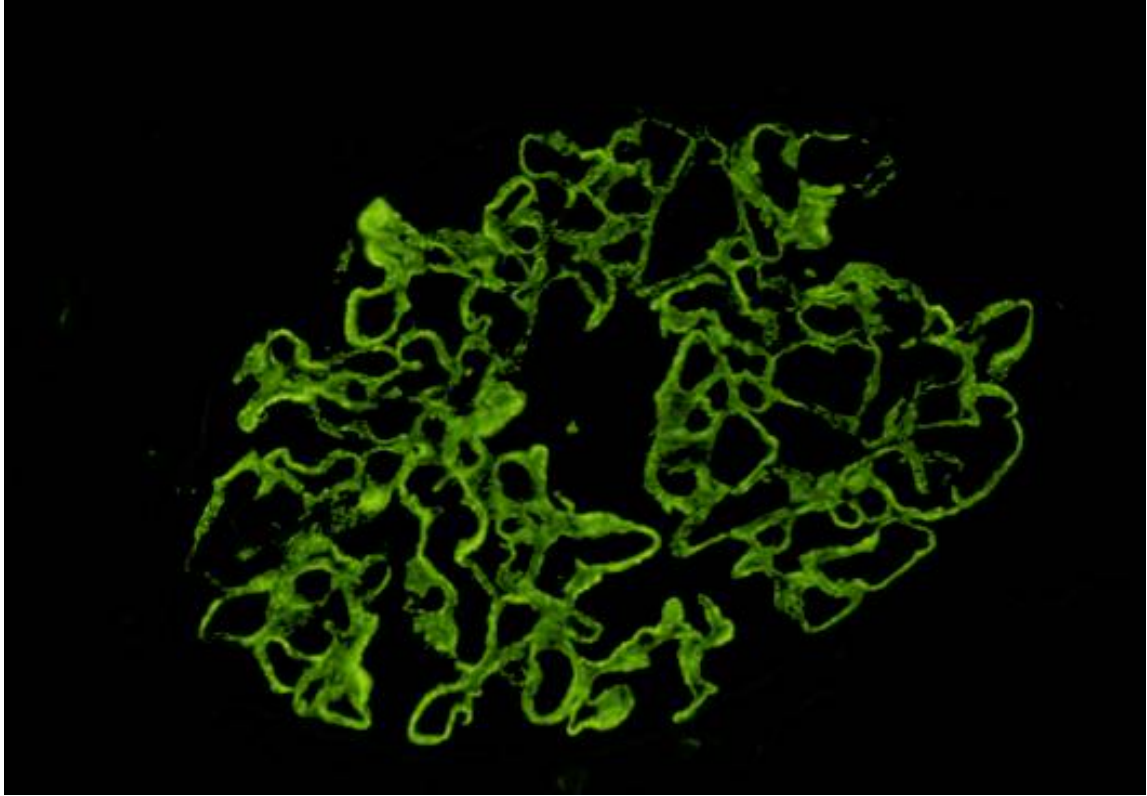


Figure 27: Examen d'un glomérule en immunofluorescence à l'aide d'anticorps dirigés contre la chaîne gamma des immunoglobulines permettant de mettre en évidence des dépôts granuleux d'IgG sur le versant externe de la MBG. (75)

g. Traitement :

Le principal facteur pronostic d'évolution vers une insuffisance rénale terminale au cours d'une GEM est l'existence d'une protéinurie de fort débit (supérieure à 5 g/24 h) pendant plus de 6 mois, les objectifs du traitement sont donc la réduction de la protéinurie ainsi que la conservation de la fonction rénale.

Il est important de différencier entre une GEM primitive et secondaire afin d'établir un traitement adapté. En effet, les formes secondaires répondent généralement au traitement spécifique de l'étiologie, tandis que les formes primitives requièrent un schéma thérapeutique plus poussé.

En raison du taux élevé des rémissions spontanées, les traitements spécifiques, à savoir : les agents alkylants, les inhibiteurs de la calcineurine et les immunoglobulines intraveineuses, ne doivent être introduits qu'après 6 mois, voire 1 an d'évolution de la maladie, sauf en cas de dégradation rapide de la fonction rénale. (84)

En effet, la majorité des auteurs préconisent un traitement antiprotéinurique non spécifique en première intention. Ce traitement antiprotéinurique comporte un bloqueur du système rénine-angiotensine (type inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste de l'angiotensine II (ARA2)) à la dose maximale efficace avec un objectif tensionnel inférieur à 130/80 mm Hg.

Un régime pauvre en sel à moins de 6g par jour, associé à un traitement diurétique est également préconisé afin de traiter l'oedème et de promouvoir l'effet des antiprotéinuriques. (85)

Il s'y associe un traitement hypolipémiant par statines avec un objectif de LDL cholestérol inférieur à 1 g/L, et un traitement anticoagulant efficace en cas de complication thromboembolique associée et/ou d'une hypoalbuminémie inférieure à 20 g/L ou 25 g/L. L'apport protidique doit être maintenu normal chez ces patients en raison de la fuite urinaire massive. (86)

h. Evolution :

L'évolution de la GEM est très variable. Certains patients non traités présentent une rémission partielle voire complète alors que d'autres évoluent progressivement vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Toutefois, on admet que globalement, la survie rénale est de l'ordre de 90 % à 5 ans et de 65 % à 10 ans. (87)

Cette évolution est influencée par certains facteurs pronostiques, notamment le sexe, l'âge, la présence d'une insuffisance rénale, la protéinurie, l'obtention ou non de la rémission et les lésions histologiques rénales. En effet, le sexe féminin est beaucoup plus associé aux rémissions spontanées et à une faible vitesse de progression de la maladie. Les enfants sont également considérés comme ayant un bon pronostic avec une survie rénale à 10 ans de 90%.

2. Glomérulonéphrite membrano-proliférative : GNMP

a. Définition :

Les glomérulonéphrites membranoprolifératives constituent un ensemble de glomérulonéphrites caractérisées par une prolifération avec hypercellularité mésangiale, une augmentation de la matrice mésangiale, un épaissement et une duplication de la membrane basale glomérulaire ainsi qu'une augmentation du nombre de lobules au sein du glomérule. (88)

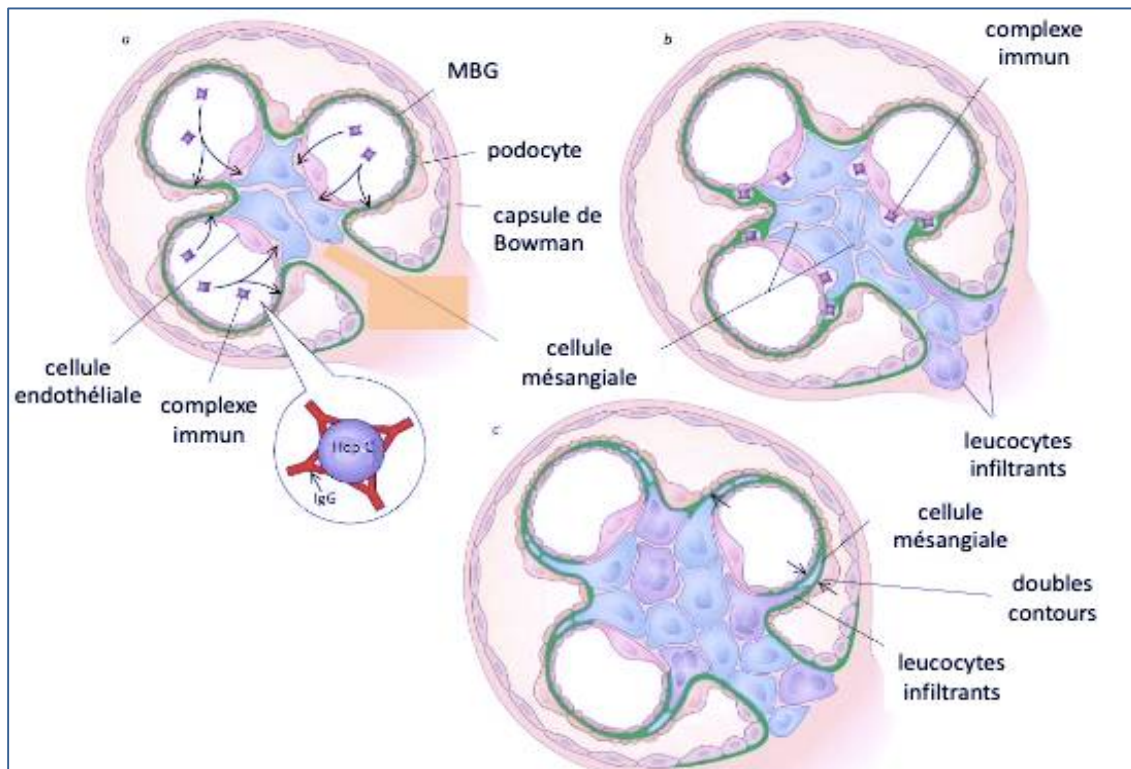


Figure 28: Représentation schématique des glomérules rénaux au cours de la GNMP (89)

b. Épidémiologie :

La GNMP est une cause rare de néphrite chronique qui touche en premier lieu les enfants et les jeunes adultes, avec un pic maximal entre 6 et 30 ans. Son incidence est actuellement autour de 0.2/100 000/an. Cette incidence a connu une diminution significative ces derniers vingt ans dans les pays industrialisés, ce qui peut être interprété comme la conséquence de l'amélioration des conditions d'hygiène, ainsi que l'antibiothérapie systématique effectuée précocement dans les infections rhinopharyngées aiguës streptococciques ou non.

L'incidence de la GNMP chez les patients ayant un syndrome néphrotique est de 7% chez l'adulte et de 4 à 8% chez l'enfant (90)

c. Formes physiopathologiques et étiologies :

Les GNMP ont longtemps été classées en trois sous-types sur la base des caractéristiques anatomopathologiques en IF et en ME :

- ⑩ GNMP de type I caractérisée par des dépôts d'immunoglobulines et de complément en position endomembraneuse
- ⑩ GNMP de type II caractérisée par des dépôts de C3 et des dépôts denses en microscopie électronique, d'où l'appellation « maladie des dépôts denses » (dense deposits disease [DDD]) dans la membrane basale glomérulaire
- ⑩ GNMP de type III caractérisée par des dépôts d'immunoglobulines et de complément en position endo et extramembraneuse. (Figure 25)

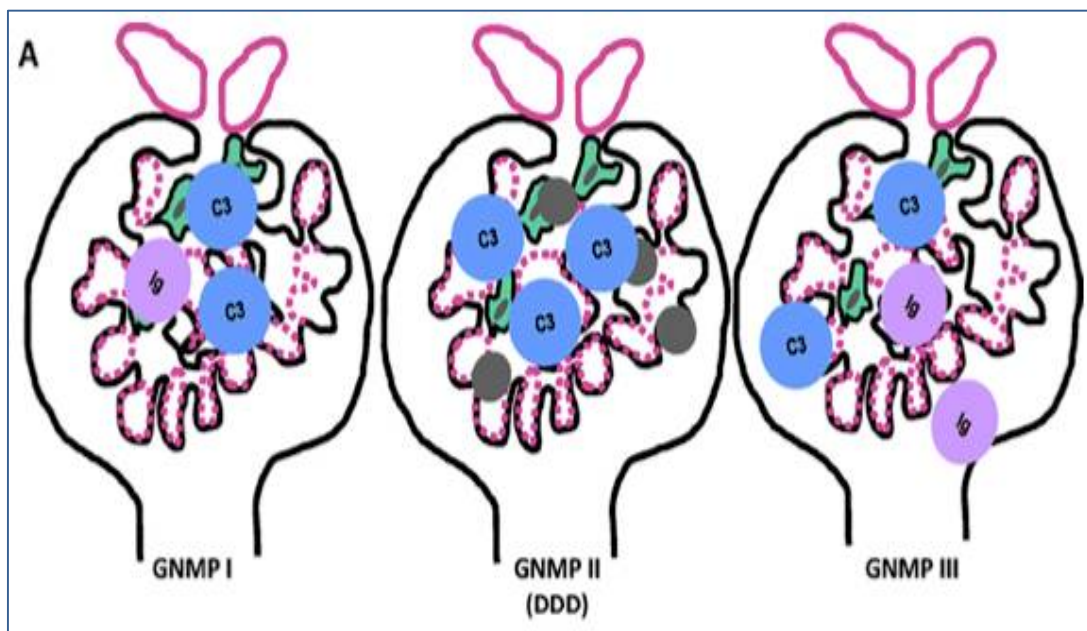


Figure 29: Représentation de la classification classique des GNMP objectivant ses trois types (91)

Une nouvelle classification physiopathologique subdivise la GNMP en des formes médiées par des complexes immuns et des formes médiées par le complément. (92)

Les complexes immuns dérivent d'un stimulus chronique qui active la voie classique et entraînent des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines et de C3 à l'immunofluorescence. La présence de dépôts isolés de C3 en immunofluorescence, en l'absence d'immunoglobulines, caractérise la glomérulopathie à C3 due à une dysrégulation de la voie alterne du complément. (Tableau 5)

L'infection chronique par le VHC demeure la principale cause de GNMP infectieuse (93), qu'elle soit ou non accompagnée du développement d'une cryoglobulinémie. Dans une moindre mesure maintenant, l'hépatite chronique B et plus récemment l'infection chronique par l'hépatite E sont d'autres causes possibles de GNMP avec ou sans cryoglobulinémie.

Classification	Etiologies associées
GNMP PRIMITIVE :	Idiopathique
GNMP SECONDAIRES:	
• Maladies infectieuses :	Virales (hépatite C, hépatite B, HIV); Bactériennes (néphrite de shunt, abcès viscéraux, endocardite); Protozoaires (malaria, schistosomiasis, lèpre).
• Maladies auto Immunes :	Lupus érythémateux systémique, cryoglobulinémie mixte, sclérodermie, syndrome de Sjogren, vascularite urticarienne hypocomplémentémique.
• Gammopathies monoclonales:	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée, myélome multiple, lymphome à cellules B, leucémie lymphocytaire chronique, macroglobulinémie de Waldenström.
• Hépatopathies chroniques:	Hépatite chronique, cirrhose, déficit en alpha 1 antitrypsine.
• Autres :	Tumeurs d'organes solides, fibrose kystique, sarcoïdose, drépanocytose, syndrome hémolytique et urémique, glomérulopathie du transplant, drogues (héroïne, alpha interféron)
GLOMERULOPATHIE C3	
• Maladie des dépôts denses (anciennement GNMP de type II):	Dysrégulation de la voie alterne du complément -facteur C3 néphritique (lipodystrophie partielle, drusen rétinien) -auto-anticorps anti facteur B -dysfonction du facteur H (héréditaire ou acquise)
• Glomérulonéphrite à C3 :	Dysrégulation de la voie alterne du complément -facteur C3 néphritique -mutations des protéines régulatrices du complément (facteur H, facteur I, membrane cofactor protein).

Tableau 6: Nouvelle classification des GNMP et ses principales étiologies. (94)

e. Présentation clinico-biologique :

Sur le plan clinique, les différents types de GNMP ne peuvent être individualisés.

Le tableau est fait dans 50% d'un syndrome néphrotique impur d'installation progressive, associant œdèmes diffus, protéinurie, hypertension artérielle +/- Insuffisance rénale.

Il peut s'agir dans 25 % des cas, d'un syndrome néphritique aigu typique, faisant suite à une infection otorhinolaryngologique. La persistance d'une hypocomplémentémie associée à une protéinurie et une hématurie au-delà de la huitième semaine est évocatrice de la GNMP, comparativement à la glomérulonéphrite post-streptococcique, qui peut avoir le même tableau.

Une autre présentation insidieuse est celle d'une hypertension artérielle, d'abord modérée puis plus difficile à contrôler tandis que la protéinurie et l'hématurie microscopique restent très modérées. De même, une GNMP peut être découverte devant une insuffisance rénale chronique de degré variable.

f. Anatomopathologie :

ⓐ Microscopie optique :

Le type I est caractérisé au MO par trois éléments principaux :

- La prolifération des cellules mésangiales avec augmentation de la substance mésangiale: c'est dans ce type qu'elle est la plus abondante,
- L'interposition mésangiale entre la lamina densa et l'endothélium donnant un aspect en double contour à la membrane basale
- La présence de dépôts à la fois mésangiaux et sous-endothéliaux. (Figure 26)

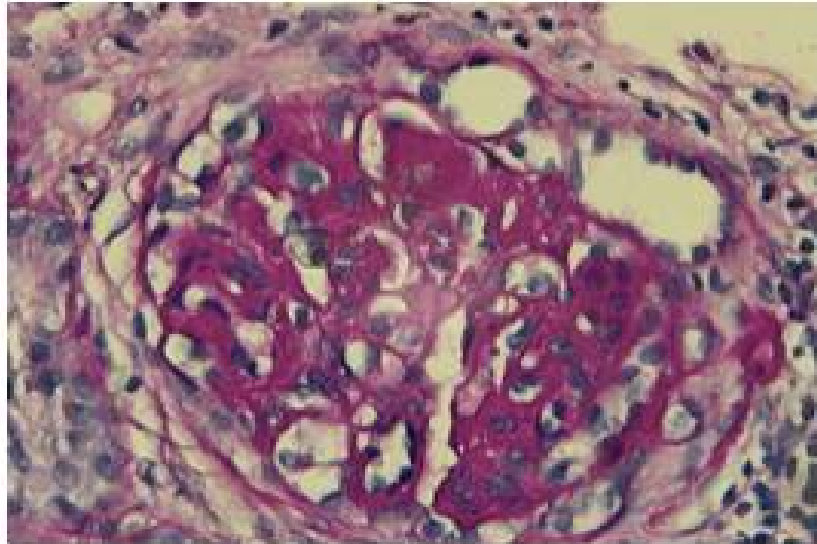


Figure 30: GNMP de type I en MO montrant une prolifération et un épaississement des parois capillaires avec aspect lobulaire
(service d'anatomopathologie, CHU Med VI , Marrakech)

Le type II est caractérisé par un marqueur principal : un épaississement rubané, éosinophile, réfringent des membranes basales. C'est au niveau des capillaires glomérulaires qu'il est le plus net, mais on peut aussi le mettre en évidence au niveau de la capsule de Bowman et dans les membranes basales tubulaires.

Le type III regroupe des aspects qui, en MO, pourraient être classés de type I, mais qui montrent, en microscopie électronique, des zones de rupture de la membrane basale. Ces interruptions sont dues à une importante accumulation, à l'intérieur de la membrane basale, de dépôts granulaires. Ils sont associés à des dépôts endo et extramembraneux. Ainsi, dans son ensemble, la membrane basale apparaît épaissie, irrégulière, inhomogène, avec des dépôts irrégulièrement incorporés en son sein.

Ⓜ Immunofluorescence :

L'examen en IF permet de déterminer la composition des dépôts.

Dans le type I, elle est très hétérogène, les dépôts sont à la fois périphériques, dessinant le pourtour des lobules, et à un degré moindre, mésangiaux (95) . Dans la plupart des cas, ces dépôts contiennent des immunoglobulines et des fractions du complément C1q, C3, C4. (Figure 27)

Dans le type II, l'aspect est homogène, et il est caractérisé par une fixation quasi exclusive du sérum anti-C3 : celle-ci est faible, linéaire, continue ou discontinue le long des parois capillaires, et très brillante au contraire dans le mésangium, formant des nodules assez volumineux. (Figure 28)

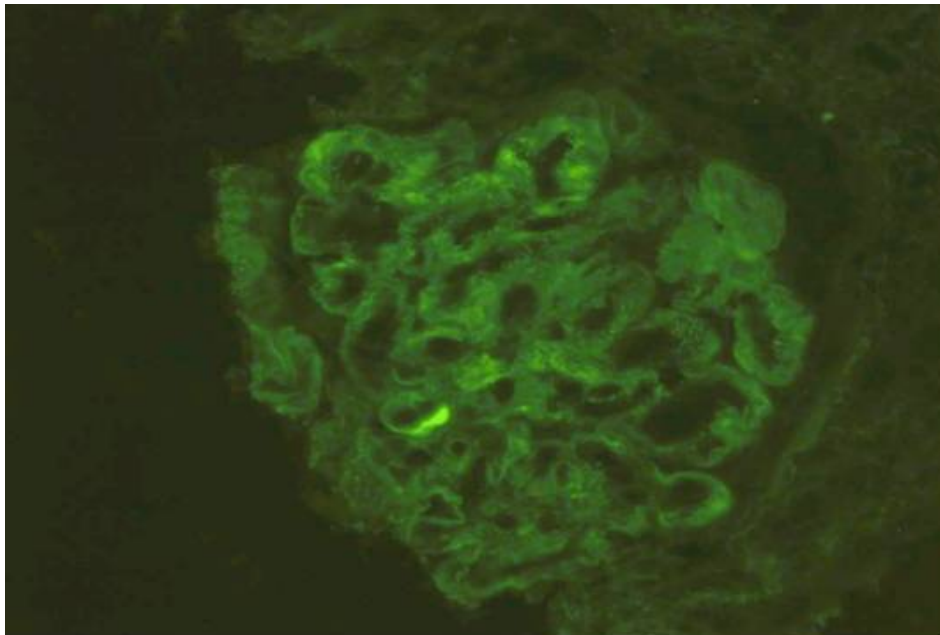


Figure 31: GNMP de type I en IF, Fixation des Ig G sur des dépôts périphériques, irrégulière d'une anse à l'autre.

(*Service d'anatomopathologie , CHU Med VI Marrakech*)

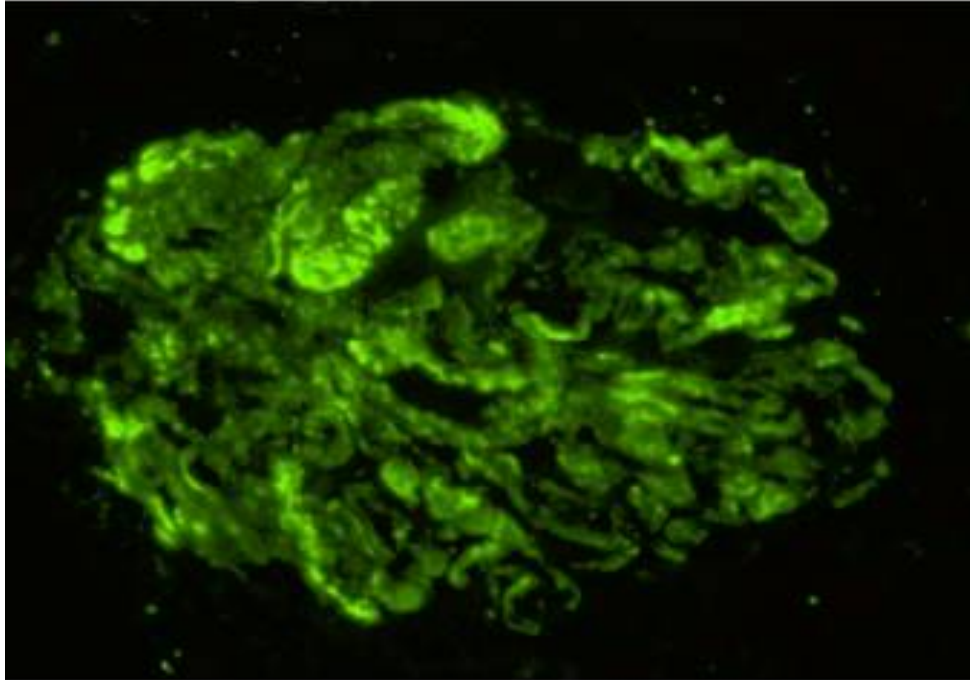


Figure 32: GNMP de type II en IF objectivant une fixation faible et discontinue sur les parois capillaires glomérulaires et les membranes basales tubulaires du C3
(Service d'anatomopathologie, CHU Med VI Marrakech)

Dans le type III, les dépôts de C3 prédominent, ils sont retrouvés sur toute la surface glomérulaire, autant au niveau des parois capillaires que dans le mésangium. Des dépôts d'immunoglobulines G sont rarement rencontrés et toujours en petite quantité. Clq et C4 sont généralement absents.

g. Traitement :

Le traitement des GNMP est loin d'être parfaitement codifié. Il repose en première intention sur la recherche des étiologies secondaires qui relèvent d'un traitement étiologique. Le traitement symptomatique, tout aussi important que le traitement spécifique de la GNMP, est similaire aux autres formes de maladies rénales protéinuriques. (94)

Le traitement des GNMP d'origine virale repose essentiellement sur l'éradication virale complète. Le traitement antiviral n'est, cela-dit, pas toujours suffisamment rapide et/ou actif pour venir à bout des manifestations rénales, surtout au cours des GNMP secondaires à une cryoglobulinémie par infection au VHC. Dans ce cas, l'éradication des complexes immuns par échanges plasmatiques et l'éradication du clone B lymphocytaire, s'avèrent être des axes thérapeutiques essentiels.

⑩ **Traitement antiviral :**

Avant l'ère des antiviraux spécifiques, des rémissions rénales étaient observées après traitement du VHC. Cela dit, ces traitements, à base d'interféron pégylé et de ribavirine, étaient bien souvent mal tolérés au cours de l'insuffisance rénale chronique. (96)

Les progrès récents du traitement antiviral ont révolutionné le pronostic. En effet, les antiprotéases de première génération (télaprévir) ont été utilisés chez des patients atteints de Cryo-VHC dans une étude prospective ouverte en association avec l'interféron pégylé alpha (Peg-IFN α) et la ribavirine. Ils ont permis une diminution nette du taux de cryoglobulinémie en 24 semaines, avec une disparition de la plupart des symptômes cliniques de la maladie. Malheureusement, près de la moitié des patients ont présenté des effets secondaires, et près de 30 % des patients n'ont pas répondu au traitement. (97) (98)

Il y a à l'heure actuelle encore peu de données concernant les antiviraux de deuxième génération tels le daclatasvir ou le sofosbuvir, qui en plus d'avoir un excellent profil de tolérance et une meilleure efficacité, permettent de n'utiliser ni le Peg-IFN α , ni la ribavirine.

⑩ Eradication du clone B :

L'autre axe du traitement est l'éradication du clone B. Les stéroïdes seuls sont délétères et les immunosuppresseurs non spécifiques comme le cyclophosphamide ou l'azathioprine sont souvent mal tolérés (99). En revanche, le rituximab, qui cible directement le clone B, a une efficacité rapide et importante au cours des Cryo-VHC, bien qu'entraînant transitoirement une recrudescence de la réplication virale C. Le Rituximab a également été utilisé avec succès au cours des GNMP associées au VHC résistantes aux antiviraux (100) et il a permis une disparition plus durable des manifestations rénales.

⑩ Eradication des complexes immuns :

Enfin, le dernier axe du traitement repose sur l'éradication rapide des complexes immuns grâce aux échanges plasmatiques. Le traitement par échanges plasmatiques est en effet recommandé en cas de manifestations systémiques ou rénales graves, et doit obligatoirement être accompagné d'un traitement immunosuppresseur par rituximab afin d'éviter tout effet rebond lors de l'arrêt du traitement. Bien que n'ayant pas d'effet en traitement prolongé, les échanges plasmatiques sont très utiles en combinaison avec le traitement antiviral. (97)

h. Evolution :

Dans la littérature, le pronostic rénal des GNMP est dans l'ensemble défavorable.

En effet, elles sont associées à une détérioration chronique de la fonction rénale conduisant à l'insuffisance rénale terminale en moins de 10 ans chez 50 à 84 % des cas. Le facteur pronostique majeur étant la présence d'une insuffisance rénale. (101)

Selon une étude de Yilmaz et al (102) , la présence d'un syndrome néphrotique en cas de GNMP s'associe à un mauvais pronostic. Par ailleurs, une étude de Chauvet (103) avait objectivé que l'absence du traitement immunosuppresseur ou néphroprotecteur ou la présence de dépôts extramembraneux ou de lésions vasculaires s'accompagnent d'une évolution sévère de la maladie.

3. Périartérite noueuse : PAN

a. Définition :

La périartérite noueuse est définie comme une vasculite nécrosante touchant les vaisseaux de moyen et petit calibre, et dont les manifestations cliniques découlent de l'ischémie puis de l'infarctus des tissus et organes touchés. (104)

Bien que décrite pour la première fois en 1866 par Kussmaul et Maier (105), il a fallu attendre jusqu'en 1970 pour que l'association PAN – VHB soit établie.

b. Epidémiologie :

La PAN est une maladie peu commune mais non rare. Dans une étude qui s'est intéressée exclusivement aux formes prouvées histologiquement, il a été estimé que l'incidence annuelle de la maladie était de 0.7 pour 100 000 habitants. (104). Elle touche de manière égale l'homme et la femme, sans distinction de sexe ou d'âge, même si l'on observe un pic entre 40 et 60 ans.

La relation étroite entre la PAN et le VHB a été démontrée dans la série de Guilleven et Lhote (106), où l'exposition au VHB avant le développement de vaccination a été documentée dans 60% des cas. Ceci-dit, le développement de vaccins contre le VHB et son administration aux populations à risque a permis de réduire de manière significative l'incidence de la PAN-VHB, et la proportion des PAN qui est associée à une infection par le VHB est passée de 30% au début des années 70 à 7% au début des années 2000. (107)

La prévalence du VHC chez les patients atteints de PAN est nettement plus faible, variant de 5 à 12%. (108)

c. Etiologies :

L'étiologie de la PAN est le plus souvent inconnue, cela-dit, certains virus (notamment le VHB) ou des bactéries (dont les streptocoques) peuvent constituer des facteurs déclenchant ou entretenant l'inflammation vasculaire. En effet, l'intervention d'agents infectieux fut confortée par la démonstration en 1970 du rôle du VHB dans la genèse d'une PAN (106), puis confirmée par de nombreuses études. (109)

L'association entre VHC et périartérite noueuse, quant à elle, est peu fréquente et sa physiopathologie reste encore à débattre. (110)

Quelques cas d'infection par le parvovirus B19 ont également été décrits, mais sans qu'aucune étude n'objective clairement ce lien. Des cas sporadiques d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine et le cytomégalovirus ont également été rapportés. (111) (112)

En dehors des causes infectieuses, quelques observations de PAN ont été décrites dans un contexte de néoplasie et d'hémopathie maligne. L'association la mieux documentée concerne la leucémie à tricholeucocytes.

d. Présentation clinique :

La PAN liée au VHB réalise une forme en tous points comparable à une PAN typique. La symptomatologie apparaît le plus souvent de façon aiguë, durant les mois suivant l'infection par le VHB. Il est difficile d'identifier la date précise du contagement, toutefois, lorsque celle-ci est datée, elle se situe aux alentours de 4 mois. L'hépatite virale est généralement absente à ce stade, ou se limite à une légère élévation des transaminases.

Comme cité auparavant, tous les symptômes sont comparables à ceux que l'on observe dans les PAN sans VHB. Ils sont essentiellement représentés par des signes généraux associées à des signes en rapport avec l'atteinte d'organes spécifiques.

Le tableau clinique de début est bruyant, classiquement la fièvre est au premier plan, quasi constante et élevée, associée à une altération de l'état général associant : asthénie, anorexie, et parfois amaigrissement. (113)

Les manifestations cutanées sont également présentes chez la majorité des patients. Les plus typiques d'entre elles sont des nouures sous cutanées, bleuâtres, douloureuses et localisées au niveau de la face d'extension des membres. D'autres manifestations ont été décrites, parmi elles : le livédo réticulaire touchant les extrémités, le rash purpurique, le syndrome de raynaud, la nécrose cutanée ainsi que des lésions de vascularite non spécifiques. (113)

Les manifestations musculaires sont fréquentes, elles intéressent plus de 2 cas sur 3, et sont secondaires à l'ischémie musculaire. Les myalgies sont souvent intenses, résistantes aux antalgiques et parfois invalidantes clouant le patient au lit. Elles sont diffuses ou localisées, spontanées ou déclenchées par la pression. Quelques cas d'amyotrophie ont également été décrits. Elle reflète la perte de poids, qui peut être supérieure à 20kg. (114)

L'atteinte neurologique peut intéresser l'ensemble du système nerveux, tant au niveau central qu'au niveau des nerfs périphériques. Son incidence diffère d'un auteur à l'autre, elle se situe généralement entre 15 et 50%. Il s'agit essentiellement de neuropathie périphérique à type de mono ou multinévrite distale sensitivomotrice. Plus rarement peuvent se voir : convulsions, méningite lymphocytaire, hémorragie méningée, paralysie des nerfs crâniens, et accidents vasculaires cérébraux. (115) (116)

Les signes digestifs sont fréquents et souvent sévères, elles touchent 10 à 40% des cas selon les auteurs (117) et sont le reflet de l'ischémie provoquée au niveau de l'artère mésentérique ainsi que les autres artères innervant les viscères abdominaux. Les douleurs abdominales, souvent accompagnées de nausées / vomissements, sont

parfois très violentes, pouvant même mimer une urgence chirurgicale. Cela dit, la perforation intestinale ne survient qu'exceptionnellement. Les autres organes peuvent également être atteints à savoir : le pancréas (hyperamylasémie, hyperamylasurie), la vésicule biliaire et le foie (élévation des transaminases). (115) (113)

L'atteinte rénale, quant-à-elle, réalise deux formes en fonction du type d'atteinte : la PAN systémique classique et la PAN microscopique ou PAM.


	<p><u>CRITÈRES DE CLASSIFICATION ACR DE LA PAN 1990</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Amaigrissement > 4kg• Livedo reticularis• Douleur ou sensibilité testiculaire• Mono- ou polyneuropathie• TA diastolique > 90 mm Hg• Élévation urémie ou créatininémie• Marqueurs du virus de l'hépatite B• Biopsie d'artère de petit ou moyen calibre : PNN <p>3 sur 10 critères doivent être présents chez patient avec vascularite</p> <p><i>Lightfoot RW Jr. Arthritis Rheum 1990</i></p>
---	---

Tableau 7: Critères de l'American College of Rheumatology (ACR), 1990 pour le diagnostic de la périartérite noueuse
(D'après Lightfoot RW Jr. Arthritis Rheum 1990)

⑩ PAN macroscopique « classique » :

Cette forme ne touche pas les capillaires glomérulaires eux-mêmes, mais plutôt les artères de moyen calibre en amont. Il en résulte des glomérules rénaux très ischémiques ainsi qu'une hypertension artérielle parfois sévère. (118)

Elle se traduit cliniquement par des œdèmes déclives, une protéinurie généralement minime, une hématurie, une insuffisance rénale d'installation rapide et le plus souvent oligoanurique, ainsi qu'une hypertension artérielle d'évolution souvent maligne. (119)

⑩ PAN microscopique « PAM » :

Cette forme est caractérisée par une glomérulonéphrite nécrosante extracapillaire, dite aussi rapidement progressive. Elle peut être pauci-symptomatique d'où l'intérêt de rechercher systématiquement une hématurie microscopique et/ou une protéinurie chez les patients atteints de PAN, même quand la fonction rénale est normale. À l'inverse, l'insuffisance rénale peut être sévère d'emblée et nécessiter l'hémodialyse.

L'atteinte cardiaque survient dans près de 40% des cas. Toutefois, les chiffres varient énormément d'une série à l'autre (119) (117). Les lésions myocardiques sont essentiellement secondaires à une vasculite des artéioles coronaires, l'autre mécanisme étant une atteinte indirecte par le biais de l'HTA maligne. (120)

Les signes cliniques sont volontiers banaux, qu'il s'agisse de douleurs thoraciques atypiques, de palpitations ou de dyspnée, toutefois, une évolution vers l'insuffisance cardiaque est possible au stade tardif de la maladie.

La tachycardie sinusale est souvent le signe initial de l'atteinte cardiaque. D'autres anomalies aspécifiques peuvent également être notées sur l'électrocardiogramme (ECG), telles que les troubles de repolarisation. La coronarographie est généralement normale malgré l'atteinte coronaire. Toutefois, des lésions des gros troncs coronaires existent, apparaissant parfois comme une coronarite nodulaire. (121)

c. Biologie :

La plupart des patients atteints de PAN ont un syndrome inflammatoire biologique : élévation de la VS et CRP, hyperleucocytose (au dépens des neutrophiles, plus rarement les éosinophiles) et une anémie normochrome, normocytaire, arégénérative.

Il y a lieu de chercher les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles « ANCA », ces derniers, quand ils sont présents à des taux élevés font craindre une périartérite microscopique (122). Ils ont alors une fluorescence de type périnucléaire (p-ANCA) et sont dirigés spécifiquement contre la myéloperoxydase (MPO); toutefois, une fluorescence de type cytoplasmique (c-ANCA), avec spécificité anti-PR3 (protéïnase 3) peut rarement se voir.

Des sérologies à la recherche d'une hépatite B et/ou d'une hépatite C sont dans tous les cas nécessaires vu l'association fréquente de ces affections avec la PAN et surtout que le traitement d'une PAN associée à une hépatite B ou une hépatite C diffère par certains plans du traitement de la PAN cryptogénétique.

d. Anatomopathologie :

L'examen histologique sur biopsie demeure l'examen essentiel sur lequel repose le diagnostic de périartérite noueuse. La biopsie doit être effectuée dans une zone cliniquement et/ou électrophysiologiquement atteinte. Le nerf et le muscle sont de ce fait les sites de biopsies les plus fréquents. En ce qui concerne la biopsie cutanée, elle devra être profonde, emportant l'hypoderme, et réalisée sur une zone de purpura infiltré ou d'un nodule sous-cutané. La biopsie d'autres organes résulte soit d'un geste chirurgical (biopsie d'un organe profond, examen histologique d'une pièce opératoire) soit d'un examen orienté par une pathologie d'organe (rein, synoviale).

L'examen histologique objective des lésions d'âges différents coexistant avec des vaisseaux intacts. Ces lésions sont segmentaires et focales, avec une localisation préférentielle au niveau des bifurcations artérielles. La présence d'anévrismes est hautement spécifique de la PAN. (113)

⑩ Au stade initial :

On observe un épaissement des parois vasculaires, particulièrement l'intima et la média, avec œdème et nécrose fibrinoïde, avec parfois destruction de la limitante élastique interne. Il s'y associe un infiltrat inflammatoire fait majoritairement de polynucléaires neutrophiles avec quelques éosinophiles et lymphocytes. L'inflammation est majoritairement artériolaire mais peut déborder légèrement sur le pannicule adipeux adjacent ou le derme profond avec un infiltrat inflammatoire qui est là majoritairement lymphocytaire.

⑩ A un stade évolué :

L'infiltrat inflammatoire est majoritairement mononucléé, principalement lymphocytaire. La destruction de la limitante élastique interne peut être responsable de la formation de micro-anévrismes. En surface, on peut observer une nécrose ou une ulcération épidermique secondaire à des thromboses artériolaires. (123)

L'immunofluorescence directe a permis quant-à-elle de mettre en évidence la présence de dépôts d'Ig M (à l'exclusion des IgG et IgA), de C3 et de fibrine, au niveau des vaisseaux du derme profond, superficiel ou les deux à la fois. Elle ne permet toutefois pas de distinguer l'atteinte cutanée de l'atteinte systémique, les dépôts ayant été retrouvés dans les deux cas, et suggère plutôt le rôle des complexes immuns dans la pathogénie de l'affection. (124)

e. Traitement :

La PAN est une vascularite inflammatoire à localisation multiviscérale et de pronostic potentiellement grave en l'absence de prise en charge rapide. Un large éventail thérapeutique se révèle dès lors nécessaire. Toute prescription doit cependant prendre en considération l'équilibre entre les bénéfices et les risques encourus.

Durant plusieurs décennies, la PAN a été traitée par des corticoïdes et des immunosuppresseurs, qu'elle soit ou non d'origine virale. Ce traitement « standard » était souvent efficace à court terme sur la vascularite (125), cependant les études ont prouvé qu'il perpétuait l'infection en stimulant la réplication virale et empêchant la séroconversion. Ce qui a pour conséquence l'évolution vers l'hépatite chronique et donc la progression vers ses complications redoutables : la cirrhose et, à plus long terme, le cancer du foie (126).

Sur la base de ces données, une approche thérapeutique différente et spécifique se révèle nécessaire pour les PAN liées au VHB. Des protocoles ont alors vu le jour, combinant les corticoïdes, les échanges plasmatiques et les antiviraux. La stratégie thérapeutique selon certains auteurs est la suivante: Corticothérapie initiale à fortes doses et de durée brève (ne dépassant pas deux semaines) permettant de contrôler les manifestations les plus sévères de la vascularite, puis arrêt brutal des corticoïdes facilitant la séroconversion ; Il s'en suit alors l'adjonction d'échanges plasmatiques combinés aux antiviraux (126). Cette combinaison est à même de guérir la PAN chez près de 72% des patients, et d'obtenir une séroconversion HBeAg/anti-HBe dans la moitié des cas. (127)

Les corticoïdes sont administrés à raison de 1mg/Kg/j de Prednisolone durant 7 jours avec dégression progressive jusqu'à arrêt complet.

Les échanges plasmatiques, au vu de leur rôle d'éliminer les complexes immuns circulants, sont prescrits systématiquement à raison de **trois à quatre échanges par semaine durant 3 à 4 semaines**. Ensuite, ils sont espacés puis interrompus lorsque la PAN est en rémission, c'est-à-dire au bout de **2 mois environ**.

Les antiviraux, quant-à-eux, ont été successivement testés au fil des années.

⑩ **La vidarabine** était le premier antiviral indiqué lors de PAN liées au virus de l'hépatite B. Elle est administrée en association avec la plasmaphérèse, à la dose de 15mg/kg/jour pendant une semaine, puis 7,5 mg/kg/j pendant les 2 semaines suivantes . Ce traitement était efficace mais, en raison de sa toxicité neurologique et hématologique, il n'est aujourd'hui plus commercialisé sous forme intraveineuse. (128)

⑩ **L'interféron alpha** est devenu ensuite, le traitement de référence des hépatites virales B associées aux PAN. Il est administré à la dose de 3 millions d'unités, 3 fois par semaine jusqu'à séroconversion (128). Les résultats obtenus étaient nettement meilleurs que ceux observés avec la vidarabine. Dans un essai prospectif (129), il a été rapporté une séroconversion Hbe/anti-HBe chez 66 % des patients et une séroconversion HBs/anti-HBs chez 50 % d'entre eux. Le nombre de rechutes est rare et s'élève à 5,6 %. L'interféron est habituellement bien toléré, ses principaux effets secondaires sont classiquement : l'asthénie, les arthro-myalgies, parfois une hypothyroïdie responsable d'asthénie. Ce qui peut rendre difficile l'interprétation de l'amélioration thérapeutique de la maladie.

⑩ **La lamivudine** a plus récemment été testée. Dix malades ont été inclus dans une étude prospective (non publiée) comprenant 100 mg/jour de lamivudine. Les résultats obtenus sont excellents avec 9 guérisons et 1 décès. Chez 6 malades, il y a eu séroconversion Hbe/anti-Hbe. La tolérance de la lamivudine est meilleure que celle de l'interféron, et elle est prescrite par voie orale. Elle est cependant contre-indiquée chez les patients atteints de pancréatite. L'évolution à court et long terme montre le faible taux de rechutes des patients traités selon cette stratégie 2.

Une fois le traitement achevé, le clinicien se trouve confronté à 2 situations différentes :

- ⑩ Guérison de la PAN avec séroconversion. Dans ce cas, à priori, il n'y aura plus de rechute. Il n'est donc pas nécessaire de proposer un autre traitement sinon celui des séquelles de la PAN;
- ⑩ Guérison de la PAN mais persistance d'une répllication virale. On entre alors dans le cadre du traitement des hépatites chroniques persistantes et, indépendamment de la PAN, d'autres stratégies thérapeutiques antivirales peuvent être proposées.

f. Evolution et pronostic :

Le taux de survie à un an des patients atteints de PAN associée au VHB (70%) est sensiblement inférieur à celui des patients sans infection virale B (85%).
(130)

Mais c'est au niveau de la survie au long terme que la différence se marque nettement plus, et ceci pour deux raisons :

- ⑩ La première est le pourcentage plus élevé de récurrences. En effet, en l'absence de séroconversion, le maintien des conditions étiopathogéniques infectieuses perpétue le cercle vicieux de la vascularite.
- ⑩ La deuxième est liée au traitement. En effet, si l'administration des corticoïdes et immunosupresseurs a un effet bénéfique initial sur les lésions inflammatoires vasculaires, elle a également pour conséquence de pérenniser l'infection par le VHB et donc de conduire, in fine, à ses complications redoutables d'hépatopathie chronique, cirrhose et cancer du foie. (130)



***Chapitre 3 :
Prévention***

Les hépatites virales chroniques restent un sujet de préoccupation majeure dans notre pays, elles sont considérées comme un problème de santé publique en raison de leur prévalence, leur risque non négligeable de passage à la chronicité ainsi que les complications redoutables qu'elles engendrent, qu'elles soient hépatiques ou extra-hépatiques. L'atteinte rénale n'en n'est certainement pas des moindres. En effet, la prévalence des anticorps anti-VHC, chez les hémodialysés, varie de 10 à 50 %. Au Maroc, cette prévalence est estimée à 32% selon le registre national Maroc Greffe Dialyse « MAGREDIAL » (136)

Alors que le VHB fait l'objet d'une prévention spécifique par la vaccination, le VHC pose encore, en hygiène hospitalière, des problèmes analogues à ceux soulevés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en raison de l'indisponibilité d'une technique d'immunoprophylaxie. Plusieurs méthodes de prévention « non spécifique » s'imposent alors afin de contrer ce fléau, essentiellement chez cette population à très haut risque : les hémodialysés et insuffisants rénaux chroniques.

I. MESURES NON SPÉCIFIQUES :

Dans le centre d'hémodialyse du CHU Ibn Sina de Rabat, la prévalence du VHC est de 53,3 %, soit 70 fois plus importante que dans la population générale (137). Les facteurs de risque de séroconversion les plus importants sont l'ancienneté de l'hémodialyse et le nombre total de culots globulaires transfusés. D'autres facteurs ont été mis en valeur par l'étude multicentrique DOPPS, tels le sexe masculin, le diabète, la race noire et l'abus d'alcool. Ces données nous incitent à une meilleure application de règles de prophylaxie, les plus importantes étant :

- ⑩ la réduction du nombre de transfusions sanguine, grace à l'utilisation d'érythropoïétine recombinante humaine dans la prise en charge de l'anémie de l'insuffisant rénal,

- ⑩ l'observation de mesures d'hygiène strictes concernant les soins et l'environnement par le personnel médical, paramédical et les patients,
- ⑩ l'isolement des malades séropositifs, avec des générateurs dédiés,
- ⑩ L'encouragement à **la dialyse péritonéale et la dialyse à domicile, la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C et B étant beaucoup plus faible dans ces deux cas, (138)**
- ⑩ **L'encouragement à la transplantation rénale dans la mesure du possible afin de réduire le plus possible la durée d'hémodialyse,**
- ⑩ Le dépistage systématique de l'hépatite B et C à l'entrée du centre de dialyse, et de manière répétée chez les patients.

a. Mesures d'hygiène :

- **La formation continue** : Cette formation axée sur les mécanismes de prévention des infections nosocomiales, ne doit pas uniquement concerner le personnel médical et paramédical, mais aussi et surtout les patients et les visiteurs des centres d'hémodialyse.

- **L'hygiène des mains** : Cette mesure peut paraître acquise, cependant dans un travail publié par Arenas (140), il a été constaté que moins de 25% du personnel se lavait les mains avant le contact avec le patient, et moins de 40% après. Le personnel médical doit formellement se laver les mains avant et après contact avec le patient ou n'importe quel équipement dans la station d'hémodialyse (générateur, fauteuil ou connexion murale). Il doit aussi utiliser des gants jetables pour soigner un hémodialysé chronique ou pour toucher un matériel potentiellement contaminé; ces gants doivent être enlevés en quittant la station. Les patients, quant-à-eux, doivent nettoyer leurs mains en arrivant et en quittant la station d'hémodialyse.

- La gestion d'équipement, des médicaments, des surfaces et des déchets :

- ⑩ Le matériel à usage unique de dialyse doit être éliminé après une et une seule utilisation.
- ⑩ Le matériel non jetable doit être désinfecté après chaque utilisation.
- ⑩ Le matériel non jetable difficilement stérilisable devrait être dédié à un seul patient.
- ⑩ L'usage multiple de médicaments entre les patients doit être proscrit.
- ⑩ Les médicaments nécessitant une dilution doivent être préparés dans un espace réservé et amenés séparément pour chaque patient.
- ⑩ Après chaque séance, toutes les surfaces externes potentiellement contaminées doivent être nettoyées par un désinfectant contenant au moins 500 p.p.m. d'hypochlorite.
- ⑩ Les aiguilles doivent être éliminées dans un contenant fermé incassable et non ouvrable.
- ⑩ Le circuit extracorporel doit être mis dans un sac spécifique avant de le transporter en dehors de la station de dialyse.

- La gestion des générateurs : Il est recommandé d'utiliser un filtre entre le moniteur et le circuit extracorporel avec liaison étanche. Le moniteur de pression doit être changé dès que le filtre est mouillé. Toutes manœuvres qui endommagent le filtre, telles les aspirations à l'aiguille du piège veineux, augmentent le risque de passage du sang à l'intérieur du générateur, et doivent être évitées dans la mesure du possible.

b. Isolement :

La stratégie d'isolement associée à l'amélioration de l'hygiène a prouvé son efficacité pour limiter la transmission du VHB et du VHC dans les centres d'hémodialyse (141). Cette stratégie est d'autant plus rationnelle qu'il n'existe, à l'heure actuelle, pas de vaccin contre le VHC. A ce sujet on peut se demander si on doit isoler le patient ou le générateur :

- ⑩ Un isolement complet par secteur (patients/générateurs/ personnel) a permis de réduire des chaînes de transmission, mais il pose à l'évidence des problèmes économiques et logistiques.
- ⑩ L'utilisation de générateurs dédiés pourrait être envisagée si la contamination interne des générateurs était un mécanisme fréquent de transmission, ce qui n'est pas le cas.
- ⑩ En revanche, l'organisation de séances de dialyse en fonction du statut sérologique des patients pourrait en théorie réduire la transmission croisée de patient à patient, mécanisme essentiel de la transmission nosocomiale.

Yang (142) a essayé de répondre à ces questions en menant une étude intéressante sur 325 patients avec trois secteurs : un secteur sans isolement, un secteur avec générateur et espace dédiés pour les patients HVC+ mais dans la même salle, et un troisième où les patients HVC+ étaient complètement isolés dans une autre salle. Après 4 mois, de nouvelles séroconversions ont été notées chez 7 patients du secteur 1, 2 patients dans le secteur 2 et aucune dans le secteur 3. Ceci démontre que l'isolement des patients HVC+ dans des salles est beaucoup plus efficace que l'utilisation de générateurs dédiés.

c. Surveillance biologique :

Les hémodialysés chroniques doivent être testés pour le VHC à l'initiation de l'hémodialyse ou lors du transfert d'une autre unité d'hémodialyse. Concernant la technique, il est recommandé de commencer dans les unités de basse prévalence virale, par un test immuno-enzymatique suivi en cas de positivité par un test moléculaire à la recherche de l'ARN du VHC. Dans les unités où la prévalence VHC est élevée, un test moléculaire doit être envisagé d'emblée. Pour le suivi, il est conseillé de re-tester tous les 6 à 12 mois par test immuno-enzymatique les patients négatifs pour le VHC et de réaliser un test moléculaire devant tout patient présentant une élévation inexplicée des transaminases hépatiques.

II. MESURES SPÉCIFIQUES : LA VACCINATION

1. Interet ;

Le risque de développer une hépatite virale B après un accident exposant au sang est estimée à 30 % en milieu de soins, il devient alors impératif de proposer une stratégie vaccinale contre le VHB, allant de pair avec le respect des mesures d'hygiène, principalement aux populations à risque. Le vaccin représente le pilier de la prévention contre l'hépatite B. Il s'agit en fait du premier vaccin qui puisse diminuer l'incidence d'un cancer, en l'occurrence, l'hépatocarcinome. (144)

La vaccination universelle contre le VHB a été adoptée aux Etats-Unis en 1991, et le taux d'immunisation a atteint 86% en 1996. Dans les zones endémiques, la vaccination permet de diminuer le taux de portage dans la population (145). Chez l'enfant à terme, la vaccination en période néonatale permet d'atteindre un taux de séroprotection de 95%. (146)

Au MAROC, la vaccination contre le VHB a été introduite en juillet 1999. Depuis son lancement, les taux de vaccination atteints sont assez élevés. Cependant, et suite aux recommandations de l'Assemblée de l'OMS, qui a eu lieu à Fès en 2010, il a été recommandé à tous les pays de la Région de l'Afrique du Nord et de la Méditerranée Orientale, d'avancer l'âge d'administration de ce vaccin chez les nouveau-nés durant les 24 premières heures après la naissance, afin de prévenir la transmission verticale périnatale du virus de la mère au nouveau-né.

2. Schéma vaccinal :

a. Schéma pédiatrique :

Le schéma pédiatrique classiquement utilisé dans notre pays est le suivant :
Une première dose de vaccin monovalent, administrée à la naissance, de préférence dans les 24 premières heures de vie, qui devra être suivie d'une des deux options suivantes :

- une série de 3 doses, la première à la naissance, et la deuxième et la troisième (vaccin monovalent ou associé) en même temps que les première et troisième doses du vaccin DTC ;
 - ou une série de 4 doses, la première, suivie de 3 doses de vaccin monovalent ou associé, généralement administrées avec les autres vaccins systématiques du nourrisson. Cette stratégie est peut-être plus coûteuse, mais elle est plus simple à mettre en œuvre sur le plan programmatique.
- (147)

Chez la population à risque :

Il n'est pas nécessaire d'administrer une dose de rappel de vaccin anti-VHB dans le cadre des programmes de vaccination systématique pour tous les adultes. Il s'agit notamment des sujets de moins de 25ans et ayant bénéficié de 3 ou 4 doses préalables.

Cependant, lorsque la vaccination est pratiquée chez une personne âgée de 25 ans ou plus, ou bien appartenant à une population à haut risque d'exposition, notamment les professionnels de la santé, quel que soit le nombre d'injections reçues, si l'on ne dispose pas de résultat, même ancien, d'un dosage des Ac anti-HBs montrant une valeur supérieure à 10 mUI/ml, le rappel à 5 ans doit être effectué, suivi d'un contrôle sérologique un à deux mois plus tard. Ce contrôle va permettre de documenter le statut immunitaire du sujet : répondeur ou non.

- ⑩ Si le taux d'Ac anti-HBs est supérieur ou égal à 10 mUI/ml, aucun rappel n'est à prévoir.
- ⑩ Si, par contre, le taux est inférieur à ce seuil, le médecin de travail procédera à l'évaluation de l'opportunité de doses additionnelles, sans excéder un nombre de 6 injections au total (y compris les 3 injections de la première série vaccinale).

Cette stratégie de contrôle de l'immunité est appliquée aussi bien chez les personnes vaccinées après l'âge de 25 ans que chez les personnes à haut risque d'exposition. (148)

b. Chez les hémodialysés chroniques :

Chez les patients hémodialysés, le risque d'infection virale est prévisible et assez élevé, compte tenu du déficit immunitaire induit par l'insuffisance rénale, de l'utilisation d'un même appareil pour plusieurs malades dont la désinfection totale est très difficile voire impossible, ainsi que du risque secondaire au non-respect des règles d'hygiène.

Ce risque infectieux non négligeable, intéressant essentiellement le VHC, mais aussi à moindre prévalence le VHB, augmente avec la durée de l'hémodialyse. En effet, les données les plus récentes publiées dans DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) (149) montrent que la prévalence moyenne de l'hépatite C varie entre 2,7 et 22,2 % tandis que celle du VHB se situe entre 1,63 et 15 % au sein de cette population.

La prévention se situe à plusieurs niveaux, à côté des mesures d'hygiène décrites précédemment, la vaccination anti-VHB devra être proposée à tous les sujets développant une insuffisance rénale. Même si tout déficit immunitaire, incluant l'insuffisance rénale, un âge supérieur à 40 ans ou le sexe masculin, diminuent l'immunogénicité de la vaccination, son indication est maintenue car elle permet la protection d'environ 70 % des hémodialysés.

Aucun cas d'infection chronique par le VHB n'a été rapporté après vaccination, même chez les malades non répondeurs. Ceci suggère que malgré l'absence de réponse sérologique efficace, une protection du risque d'infection chronique reste possible. (150)

La vaccination de cette tranche s'effectue selon quatre injections intradéltoïdiennes en primovaccination, à administrer à 0, 1, 2 et 6 mois, le plus tôt possible au cours de l'insuffisance rénale, suivies d'un rappel à un an. Les doses vaccinales sont de 40 µg par injection i.m. (intradéltoïdienne), renforcées par rapport à ce qui est habituellement proposé dans la population générale (1 ml contenant 10 à 20 µg d'AgHBs pour l'Engerix B®). La répétition des injections lors de la primovaccination chez les hémodialysés ainsi que le renforcement des doses antigéniques, permettent d'augmenter de 10 à 20 % l'efficacité vaccinale. (151)

Ces mesures permettent d'obtenir un taux entre 50 et 80% de séroconversion chez les adultes dialysés contre 90% des adultes immunocompétents. Un contrôle annuel des taux sanguins d'anticorps est à prévoir ensuite avec administration d'un rappel en cas de diminution de ces taux (< 10 mUI/mL).

Tableau 2.IV : Schémas de vaccination contre l'hépatite B						
Situation	Age à la 1 ^{re} dose	Schéma temporel (0 étant le moment de la 1 ^{re} dose)	Dosage	Nombre total de Doses (minimum-maximum)	Vaccin	
Prématuré de moins de 2kg la naissance	<1mois de vie	0/1/6 ou 0/1/2/6 mois	Pédiatrique	3-6	1)Vaccin monovalent pour toutes les doses ou 2)Vaccin monovalent pour les 2 premières doses et combiné pour la 3 ^{ème} dose (et la 4 ^{ème} , le cas échéant) 1)Vaccin monovalent pour toutes les doses ou 2)Vaccin monovalent pour la première dose (si avant l'âge de 6 semaines) et combiné (dès l'âge de 6 semaines) pour les doses suivantes si elles coïncident avec les autres vaccinations de routine	
	>1mois de vie (mère AgHBs négative)	0/1-2/6 ou 0/2/4/12 Mois	Pédiatrique	3-6		
Nouveau-né à terme et prématuré de >2kg la naissance	< 1 mois de vie	0/1/6 mois	Pédiatrique	3-6	1)Vaccin monovalent pour toutes les doses ou 2) Vaccin monovalent pour les 2 premières doses et combiné pour la 3 ^{ème} dose	
Nourrisson et enfant jusqu'à 24 mois	>1mois de vie (mère AgHBs négative)	0/1-2/6 ou 0/2/4/12-24 ou 0/1/2/12 mois	Pédiatrique	3-6	1)Vaccin monovalent pour toutes les doses ou 2)vaccin monovalent pour la première dose (si avant l'âge de 6 semaines) et combiné (dès l'âge de 6 semaines) pour les doses suivantes si elles coïncident avec les autres vaccinations de routine	
Enfant	1-10 ans	0/1/6 mois 0/6 mois	Pédiatrique	3-6	Vaccin monovalent	
				2-3	Vaccin combiné	
Adolescent	11-15 ans	0/1/6 mois 0/6 mois	Pédiatrique	3-6	Vaccin monovalent	
			Adulte	2-6	1) Vaccin monovalent, si ce schéma correspond aux indications du fabricant ou 2) combiné	
Adulte	>16 ans	0/1/6 mois	Adulte	3-6	1) Vaccin monovalent ou 2) combiné	

Tableau 8: Shéma de vaccination contre le VHB (147)



Que ce soit par leur fréquence, leur grand polymorphisme clinique rendant difficile leur diagnostic, ou par leur gravité potentielle liée au risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire, les hépatites virales chroniques représentent un véritable problème de santé publique à l'échelle mondiale.

Les virus responsables, au nombre de trois : virus B, C et D, ne sont pas directement cytopathiques pour les hépatocytes, mais engendrent, en réalité, une réponse immunitaire de la part de l'hôte, en particulier via les lymphocytes T cytotoxiques, à l'origine des dommages hépatocellulaires.

Ce sont ces mécanismes immunopathologiques qui sont, en grande partie, responsables des diverses manifestations extra-hépatiques des virus de l'hépatite chronique. L'atteinte rénale en est un exemple assez particulier. En effet, malgré la prévalence relativement peu fréquente de ces atteintes, leur diagnostic n'en reste pas moins important. Ceci en raison de la grande morbi-mortalité engendrée par cette association, ainsi que la nécessité d'introduire un traitement spécifique antiviral allant de pair avec les autres thérapeutiques d'atteinte rénale, afin d'obtenir des résultats pronostiques satisfaisants.

Le VHB se manifestait autrefois essentiellement par la périartérite noueuse. Actuellement, il se présente au niveau rénal sous la forme de glomérulonéphrites, avec des types histologiques divers, essentiellement la glomérulonéphrite extra-membraneuse et la glomérulonéphrite membrano-proliférative. Dans le cas du VHC, l'atteinte glomérulaire survient principalement dans le cadre d'une cryoglobulinémie mixte de type 2 ou 3.

Par ailleurs, les hépatites virales chroniques ne représentent pas seulement des causes d'atteinte rénale, mais également des facteurs de complication chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale et de transplantation rénale. En effet, ces patients ont un risque accru de contracter le VHB et surtout le VHC, en

raison de leur exposition fréquente au sang lors de transfusions, ou de leur exposition à du matériel médical contaminé pendant l'hémodialyse ou au moment d'une transplantation rénale. Le dépistage ainsi qu'une attention particulière aux précautions de contrôle de l'infection sont donc obligatoires pour les unités de dialyse afin de prévenir la propagation de l'hépatite virale C et B.

En conclusion, le dépistage de l'atteinte rénale chez les patients porteurs d'hépatite virale chronique, et inversement la recherche d'une infection à VHC et VHB en cas d'atteinte glomérulaire, doivent être systématiques afin d'établir une stratégie thérapeutique spécifique associée à un traitement anti-viral qui permettrait de contrôler la maladie rénale.



RÉSUMÉ

Titre : Hépatites virales chroniques et atteinte rénale

Auteur : HAMIDI Mariyam

Rapporteur : Professeur DOBLALI Taoufik

Mots-clés : Hépatites virales chroniques, VHB, VHC, VHD, atteinte rénale.

Les hépatites virales chroniques constituent un problème de santé publique majeur, aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. Les virus responsables de cette affection sont au nombre de trois, il s'agit des virus des hépatites B, C et D.

L'histoire naturelle de ces derniers est assez polymorphe, et diffère en fonction du moment où ils ont été contractés ainsi que de la réponse immunitaire de l'hôte.

Outre l'atteinte purement hépatique représentée par l'hépatite, la cirrhose, et le carcinome hépato-cellulaire, ces virus hépatotropes peuvent causer des manifestations extra-hépatiques diverses, en particulier rénales. Celles-ci sont certes rares, mais peuvent être au premier plan de l'infection engendrant une morbi-mortalité non négligeable.

La cryoglobulinémie associée au VHC est un exemple pertinent en ce sens, d'autres glomérulopathies ont été décrites dans la littérature, dont la glomérulonéphrite extra-membraneuse et la glomérulonéphrite membrano-proliférative. Une atteinte vasculitique sévère à tropisme rénal important a également fait l'objet de notre travail, il s'agit de la périartérite noueuse liée au VHB.

Cela-dit, la rareté des cas, la variabilité de l'histopathologie rénale de ces atteintes ainsi que l'hétérogénéité de leur évolution, constituent des défis pour les études cliniques et entraînent une incertitude quant à la gestion thérapeutique optimale de ces complications rénales. La prévention de la propagation des hépatites virales chroniques devient alors une nécessité, d'autant plus prioritaire chez une tranche de population à risque : Les insuffisants rénaux et les hémodialysés chroniques.

SUMMARY

Title : Chronic viral hepatitis and kidney diseases

Author : HAMIDI Mariyam

Doctoral supervisor : Professor DOBLALI Taoufik

Keys words : Chronic viral hepatitis, hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis D virus, kidney diseases.

Chronic viral hepatitis is a major public health problem in both industrialized and developing countries. There are three viruses responsible for this condition: B, C and D.

The natural history of these viruses is quite polymorphic, and differs according to the time when they were contracted as well as the immune response of the host.

In addition to the purely hepatic damage represented by hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, these hepatotropic viruses can cause various extra-hepatic manifestations, in particular renal. These are certainly rare, but can be at the forefront of the infection generating a significant morbi-mortality.

HCV-associated cryoglobulinemia is a relevant example in this sense, other glomerulopathies have been described in the literature, including extra-membranous glomerulonephritis and membrano-proliferative glomeronephritis. A severe vasculitic disease with an important renal tropism has also been the subject of our work, namely HBV-related periarteritis nodosa.

However, the rarity of cases, the variability of the renal histopathology of these diseases, and the heterogeneity of their clinical course, all constitute challenges for clinical studies and lead to uncertainty regarding the optimal therapeutic management of these renal complications. The prevention of the spread of chronic viral hepatitis becomes a necessity, especially in a population at risk: chronic renal disease patients and hemodialysis patients.

ملخص

العنوان : التهاب الكبد الفيروسي المزمن وتلف الكلى

المؤلف : الحميدي مريم

المقرر : الأستاذ دويلالي توفيق

الكلمات الأساسية : التهاب الكبد الفيروسي المزمن, فيروس التهاب الكبد سي, فيروس التهاب الكبد دلتا

التهاب الكبد الفيروسي المزمن هو مشكلة صحية عامة رئيسية ، سواء في البلدان الصناعية أو النامية . هناك

B و C و D ثلاثة فيروسات مسؤولة عن هذه الحالة وهي فيروسات

إن التاريخ الطبيعي لهذه الفيروسات متعدد الأشكال تمامًا ، ويختلف اعتمادًا على وقت اكتسابها

إضافة إلى الاستجابة المناعية للمضيف .

بالإضافة إلى الضرر الكبدي المتمثل في التهاب الكبد وتليف الكبد والسرطان الخلوي الكبدي ، يمكن أن تسبب هذه

الفيروسات مظاهر مختلفة خارج الكبد ، خاصة في الكلى. هذه الإصابات نادرة بالتأكيد ، ولكنها يمكن أن تكون في طبيعة

العدوى و تسبب المراضة والوفيات بشكل كبير.

الغلوبولينات الباردة المرتبطة بفيروس التهاب الكبد C هي مثال ذو صلة وثيقة بهذا المعنى ، وقد تم وصف

اعتلالات كبيبات أخرى في الأدبيات ، بما في ذلك التهاب كبيبات الكلى خارج الغشاء والتهاب كبيبات الكلى التكاثري

الغشائي. كان التورط الوعائي الشديد مع التروبيز الكلوي الكبير موضوع عملنا أيضًا ، أي التهاب حوائط الشرايين العقدي

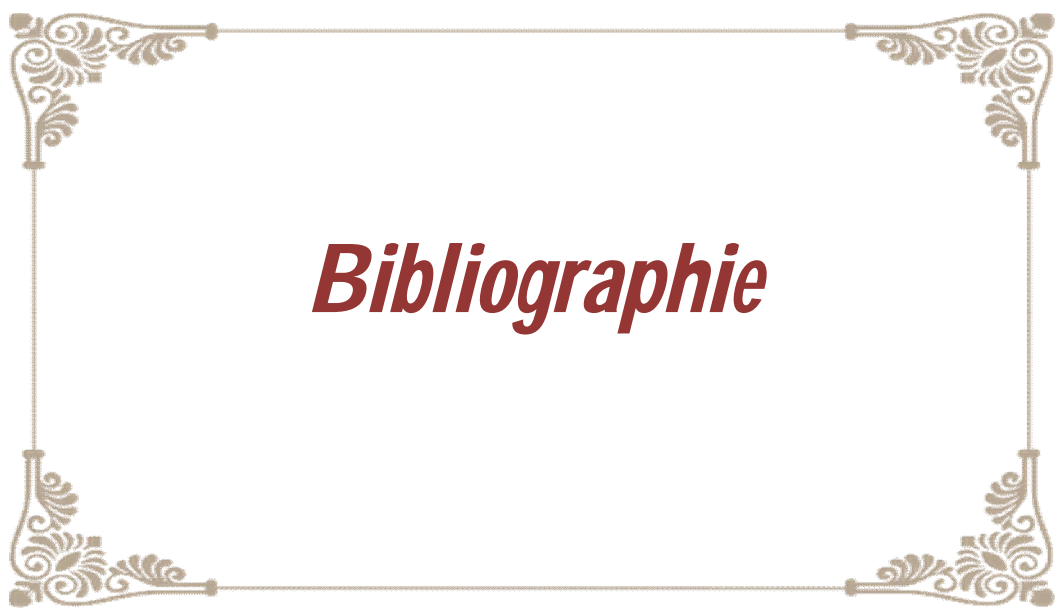
المرتبط بفيروس التهاب الكبد B.

ومع ذلك ، فإن ندرة الحالات ، وتنوع التشريح المرضي الكلوي لهذه الاضطرابات وكذلك عدم تجانس تطورها ،

تشكل تحديات للدراسات السريرية وتسبب عدم اليقين بشأن الإدارة العلاجية المثلى لهذه المضاعفات الكلوية. عندئذ يصبح

منع انتشار التهاب الكبد الفيروسي المزمن ضرورة ، مع إعطاء الأولوية القصوى لشريحة من السكان المعرضين للخطر:

مرضى القصور الكلوي وغسيل الكلى المزمن.



- [1] **Philippe Halfon, Stanislas Pol, Marc Boulière, Patrice Cacoub**, les génotypes du virus de l'hépatite B: implications cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 : 1005- 1012.
- [2] **A. Wagner, F. Denis, S. Ranger-Rogez, V. Loustaud-Ratti, S. Alain**, Génotypes du virus de l'hépatite B revue générale et analyses prospectives. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* 2004 ; 19 : 330- 342.
- [3] **T. Doblali, L. Louzi, H. L'kassmi** «L'hépatite B en pratique » Revue de médecine Pratique N°54 Mars 2016 p 21-26.
- [4] **A. Wagner, F. Denis, S. Ranger-Rogez, V. Loustaud-Ratti, S. Alain**. Hepatitis B virus genotypes. Revue générale et analyses prospectives. 2004. Disponible sur : www.sciencedirect.com
- [5] **F. Zoulim, A. Kay, P. Merle, C. Trépo**. Virologie de l'hépatite B. . EMC (Elsevier SAS, Paris), Hépatologie, 7-015-B-30, 2006.
- [6] **Lucifora J**. Etude de la réplication du virus de l'hépatite B et de la réponse intracellulaire à l'infection virale. Thèse de Biologie cellulaire: Lyon 2008;300p.
- [7] **SEEGER C, WILLIAM S. MASON**. **Hepatitis B** Virus Biology. *MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY REVIEWS*, Mar. 2000, p. 51–68
- [8] **Zoulim F, Kay A, Merle P, Trépo C**. Virologie de l'hépatite B. EMC – Hépatologie. Elsevier SAS 2006;1(3):1-19.
- [9] **Seeger C, Mason WS**. **Hepatitis B** virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64:51-68.
- [10] **Buisson Y**. Les virus des hépatites A et E. In *Les virus transmissibles par le sang*. Ouvrage collectif (textes réunis par Jean Jaques Le frère), collection dirigée par Pascale Briand. *Selection Medecine Sciences* 1996;95-104.

- [11] **Alter MJ, Margolis HS.** The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *Med Clin North Am* 1990;74: 1529–1541
- [12] **O. Paccoud.** Infection par le virus de l'hépatite B : histoire naturelle, manifestations cliniques et principes thérapeutique. *La revue de médecine interne*, 40 (2019) 590-598. doi:10.1016/j.revmed.2019.03.333
- [13] Organisation mondiale de la santé. Hépatite B. 19 juillet 2019; Disponible sur : www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
- [14] **Brian J. McMahon.** The Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *HEPATOLOGY*, Vol. 49, No. 5, Suppl., 2009
- [15] **Fattovich G, Bortolotti F, Donato F.** Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology* 48 (2008) 335–352.
- [16] **Trepo C, Chan HLY, Lok A.** Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014;384:2053-63
- [17] **McMahon BJ, Alward WI, Hall DB, Heyward WI, Bender TR, Francis DP.** 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
- [18] **Lavanchy D.** hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current emerging prevention and control measures. *J viral Hepat* 2004;11:97-107
- [19] European association for the study of the liver. Electronic address : easloffice@easloffice.eu, European association for the study of the liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* Aout 2017;67 (2):370-98
- [20] **Weinberg JI, Andress LL, Smith CI, Weick S, Nichols JE, Garcia G et al.** Survival in chronic hepatitis B. *Ann intern med.* 1984;101:613-16

- [21] **Antoine Hadengue 1, Francesco Negro 1, Mauro Pirovino.** Complications de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. *Soz.- Präventivmed* 1998; 43 Suppl1: 92-94
- [22] **Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS.** Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus , a prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;1129-33
- [23] **B. Terrier, P. Cacoub. Hepatitis B virus,** extrahepatic immunologic manifestations and risk of viral reactivation. *La Revue de médecine interne* 32 (2011) 622–627
- [24] **Cacoub P, Terrier B.** Hepatitis B-related autoimmune manifestations. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:125-37
- [25] **J.-M. Pawlotsky.** Virologic techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B. *Gastroentérologie clinique et biologique* 32 (2008) S56-S63
- [26] **Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebig EW, et al.** Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003;43:788-98.
- [27] **Pawlotsky JM.** Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:1554-68.
- [28] **Jia-Horng Kao.** Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2(4), 553–562 (2008)
- [29] **Huang YW, Lin CL, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS.** Valeur de l'indice seuil plus élevée de l'anticorps d'immunoglobuline M contre l'antigène de base de l'hépatite B chez les patients taiwanais atteints d'hépatite B. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 21, 859–862 (2006).

- [30] **Chevrier MC, St-Louis M, Perreault J et coll.** Détection et caractérisation du virus de l'hépatite B chez les donneurs de sang réactifs aux antigènes de base anti-hépatite B au Québec avec un test interne de test d'acide nucléique. *Transfusion* 47, 1794-1802 (2007).
- [31] **Kenny S.** les infections virales chez l'hémodialysé chronique : hépatite B et C. thèse de Médecine : Rabat 2018;166p
- [32] **Deny P, Nicolas J-C.** Diagnostic virologique d'une hépatite virale B. *Revue française des laboratoires*. Décembre 1998;N°307:121
- [33] **Mammette A.** Virologie médicale. Lyon: Presses universitaires de Lyon; 2002.
- [34] **Houghton M, Weiner A, Han J, kuo G, choo QL.** Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991; 14: 381-8
- [35] **Simmonds P, Becher B, Bukh J et al;** ICTV Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. *J Gen Virol*. 2017;98(1):2-3.
- [36] **Bukh J.** **The history of hepatitis C virus (HCV):** Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol*. 2016;65:S2-21.
- [37] **Honda M, Beard MR, Ping LH, Lemon SM.** A phylogenetically conserved stem-loop structure at the 5' border of the internal ribosome entry site of hepatitis C virus is required for cap-independent viral translation. *J Virol* 1999 ; 73 : 1165-74.
- [38] **Moradpour D, Penin F, Rice CM.** Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5:453–63.

- [39] **PAWLOTSKY J.M., CHEVALIEZ S., Mc HUTCHISON J.G.** The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Reviews in basic and clinical gastroenterology*, 2007, 132 : 1979-1998.
- [40] **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.
- [41] **Dubuisson J, Hsu HH, Cheung RC, Greenberg HB, Russell DG, Rice CM.** **Formation and intracellular** localization of hepatitis C virus envelope glycoprotein complexes expressed by recombinant vaccinia and Sindbis viruses. *J Virol* 1994 ; 68 : 6147-60.
- [42] **Ishido S, Fujita T, Hotta H.** Complex formation of NS5B with NS3 and NS4A proteins of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ; 244 : 35-40.
- [43] **Craggs JK, Ball JK, Thomson BJ, Irving WL, Grabowska AM.** Development of a strand-specific RT-PCR based assay to detect the replicative form of hepatitis C virus RNA . *J virol methods* 2001;94:111-20.
- [44] **Hussy P, Langen H, Mous J, Jacobsen H.** **Hepatitis C** virus core protein: carboxy- terminal boundaries of two processed species suggest cleavage by a signal peptide peptidase. *Virology* 1996 ; 224 : 93-104.
- [45] **Nelson KE, Donahue JG, Munoz A, Cohen ND, Ness PM, Teague A et al.** Transmission of retroviruses from seronegative donors by transfusion during cardiac Surgery. A multicenter study of HIV- 1 and HTLV-I/II infections. *Ann Intern Med* 1992; 117 (7): 554-559.

- [46] **E. Delarocque-Astagneau, J. Pillonel, H. de Valk, A. Perra, S. Laperche, J.C. Desenclos.** Les modes de transmission du virus de l'hépatite C : approches méthodologiques *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2006, 54 : 1S5- 1S14
- [47] **Cavalheiro NP.** Review : Sexual transmission of hepatitis C. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 2007, Vol. 49, No. 5, p. 271- 277.
- [48] **Pembrey L, Newell ML, Tovo PA.** The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol* 2005; 43 (3): 515- 525.
- [49] **Organisation mondiale de la Santé.** Hépatite C. Brochure N 164, Genève: OMS, 2004, disponible en ligne sur <http://www.who.int/fr/>
- [50] **Clinical Microbiology and Infection** a2011 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, *CMI*, 17, 107–115
- [51] **P Miaillhes, C.** Trépo. L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite. *MCd Ma1 Infect* 2000 ; 30 Suppl I : 8- 13
- [52] **MARCELLIN P., ASSELAH T., BOYER N.** Histoire naturelle de l'hépatite C. In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 69-94.
- [53] **Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL, et al.** Long term mortality after transfusion associated NANB hepatitis. *N Engl J Med* 1992 : 327 : 1906-11.
- [54] **Di Bisceglie AM.** Hepatitis C. *Lancet* 1998 ; 351 : 351-5.
- [55] **CACOUB P., TERRIER B., SENE D.** Manifestations extra-hépatiques liées au virus de l'hépatite C. In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 295-308

- [56] **S. Chevaliez.** Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Journal de Biologie Médicale / Volume 3-Numéro 10 / Juill-Sept 2014
- [57] **Wang KS, Choo QL, Weiner AJ et al.** Structure, séquence et expression du génome viral de l'hépatite delta (delta). La nature 1986; 323: 508–14.
- [58] **Rizzeto M, Canese MG, Aricó S, Crivelli C, Trepo C, Bonino F, VermeG.** Détection par immunofluorescence d'un nouveau système antigène / anticorps (Delta / anti-Delta) associé au virus de l'hépatite B dans le foie et le sérum des porteurs de l'Ag HBs. GUT 18: 997-1003, 1977
- [59] **P DENY, J.-C. NICOLAS, H. POINSOT et V. MARECHAL.** Le virus de l'hépatite D : un modèle original de réplication virale. Revue française des laboratoires, avri1996, N ° 283
- [60] **Sarah AHughes,** HeinerWedemeyer, PhillipMHarrison. Virus de l'hépatite delta. www.thelancet.com Vol 378 2 juillet 2011
- [61] **José Carlos Ferraz da Fonseca. Hépatite D.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 35 (2): 181-190, mars-avril 2002.
- [62] **N. KODJOH, C. BUFFET. L'AGENT DELTA, VIRUS DE L'HEPATITE D** Propriétés physico-chimiques, structure, pouvoir pathogène Données pathogéniques et épidémiologiques. Médecine d'Afrique Noire : 1991, 38 (4)
- [63] **CARREDA F., ROSSI E., D'ARMINIO MONFORTE A.. and all.** Hepatitis B virus associated coinfection and superinfection with delta agent : indistinguishable disease with different outcome. J. INF. DIS., 1385, 151 : 925 - 928.
- [64] **RIZZETTO M., CANEZE M.G., GERIN J. L. and all.** Transmission or the hepatitis B virus associated delta antigen to chimpanzees J. INF. DIS., 1980, 141, (5) : 590 - 602.

- [65] **Negro F, Rizzetto M.** Diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite delta. *Journal of Hepatology* 22: 136-139, 1995.
- [66] **PR. ERIC ALAMARTINE. LA NÉPHROPATHIE à IgA OU MALADIE DE BERGER.** Conception graphique et illustrations. Avril 2009.
- [67] **André G.** Physiologie des reins et des liquides corporels. Editions MultiMondes 2005.
- [68] **Bernard L.** Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2013 - N°451*
- [69] **Combes B, Shorey J, Barrera A et al.** Glomérulonéphrite avec dépôt de complexes antigène-anticorps d'Australie dans la membrane basale glomérulaire. *Lancette*.1971; 2(7718): 234-237
- [70] **Vehaskari VM, Robson AM:** Proteinuria; in Eldelmann CM Jr, Bernstein J, Meadow SR, Spitzer A, Travis LB (eds): *Pediatric Kidney Diseases*, ed 2. Boston, Little Brown, 1992, pp 531–551.
- [71] **Couser WG, Salant DJ:** In situ immune complex formation and glomerular injury. *Kidney Int* 1980;17:1–13.
- [72] **Thursz MR, Kwiatkowski D, Allsopp CEM, Greenwood BM, Thomas HC, Hill AVS:** Association between the MHC class II allele and clearance of hepatitis virus in the Gambia. *N Engl J Med* 1995;332:1543–1546.
- [73] **Germuth FG, Rodriguez E, Lorelle CA:** Passive immune complex glomerulonephritis in mice: Models for various lesions found in human disease. II. Low avidity complexes and diffuse proliferative glomerulonephritis with subepithelial deposits. *Lab Invest* 1979;41: 366–372.

- [74] **Chen L, Wu C, Fan X, et al.**: Replication and infectivity of hepatitis B virus in HBV-related glomerulonephritis. *Int J Infect Dis* 2009, 13:394–398.
- [75] **Takekoshi Y, Tochimaru H, Nagata Y, Itami N**: Immunopathogenic mechanisms of hepatitis B virus-related glomerulopathy. *Kidney Int* 1991, Suppl 35:S34–S39.
- [76] **Saito A**, Pietromonaco S, Ito AK. complete cloning and sequencing of rat gp 330/megalin, a distinctive member of the low density lipoprotein receptor gene family *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91; 9725- 9729
- [77] **Hladunec R, Troyanov S, Calafati J et al**, The natural history of non-nephrotic membranous nephropathy patient *clin J Am soc nephrol*. 2009 ;4 :1417-1422].
- [78] **Dahan K**. Physiopathologie, démarche diagnostique et avancées thérapeutiques dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses. *Rev Med Interne* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j>.
- [79] **Colin D. Short and Netar P. Mallick**, Membranous Nephropathy, Chapter 63, *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*, 7th edition (2001).
- [80] **H. François, C. Mussini, S. Ferlicot**, HÉPATITES VIRALES ET REIN. *Traité de néphrologie*.
- [81] **Y. Wang, G.P. Wang, B.M. Li and Q.K. Chen**. Clinicopathological analysis of idiopathic membranous nephropathy in young adults. *Genetics and Molecular Research* 14 (2): 4541-4548 (2015).
- [82] **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group**. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 139–274.

- [83] **Laurence Beck David Salant** . Membranous nephropathy .schrier's Diseases of kidney 2013 (51): 1398 _1413. In 9th Edition of wolters Kluwer
- [84] **Nangaku M, Couser MG**: Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. Clin Exp Nephrol 2005, 9:183–191.
- [85] **Johnson RJ, Couser WG**: Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenic and therapeutic considerations. Kidney Int 1990;37:663–676.
- [86] **Xin YH, Li JF, Yue EZ, Fanh YS, Xu RZ, Mu YG**: In situ hybridisation of hepatitis B DNA in hepatitis B-associated glomerulonephritis. Pediatr Nephrol 1998;12:117–120.
- [87] **Bhimma R, Hammond MG, Coovadia HM, Adhikari M, Connolly CA**: HLA class I and II in black children with hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. Kidney Int 2002;61:1510–1515.
- [88] **G Le Mao, A Modesto-Segonds, L Rostaing**. Glomérulonéphrites membranoprolifératives. Encycl Méd Chir Néphrologie-Urologie, 18-037-B-10,2003,11p.
- [89] **A. Karras**. Glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP). Néphrologie – HEGP Paris
- [90] **Aysun C , altik Yilmaz, Ozlem Aydog, Sare Gufem Akyuz, Mehmet Bulbl**. The relation between treatment and prognosis of childhood membranoproliferative glomerulonephritis. Ren Fail, 2014; 36(8): 1221–1225

- [91] **F. Fakhouri · C. Kandel-Aznar.** Les glomérulonéphrites membranoprolifératives primitives : quelques considérations cliniques à propos d'un cas. *Méd. Intensive Réa* (2017) 26:456-463
- [92] **a-Sethi S , Fervenza FC.** Membranoproliferative glomerulonephritis- a new look at an old entity. *N Eng J Med.*2012 ,366:1119-1131.
- [93] **Michael AF, McLean RH.** Preuves de l'activation de la voie alterne au cours des glomérulonéphrites. In : Hamburger J, Crosnier J, Funck-Brentano JL éd. *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker.* Paris : Flammarion, 1974 : 101-115
- [94] **Jefferson JA, Palma-diaz M, Alpers CE.** Membranoproliferative glomerulonephritis and dense deposit disease. In *schier's disease of the kidney.* Wolters kluwer ed.2013; 50 : 1380-1398.
- [95] **Bariety J, Druet P, Loirat P, Lagrue G.** Les glomérulonéphrites pariétoprolifératives. Étude histopathologique en microscopie optique, électronique et en immunohistochimie de 49 cas. *Corrélations anatomocliniques.* *Pathol Biol* 1971 ; 19 : 259-283
- [96] **Liu CH, Kao JH.** Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(2) : 228-39.
- [97] **Cacoub P, Terrier B, Saadoun D.** Hepatitis C virus-induced vasculitis : therapeutic options. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1) : 24-30.
- [98] **Saadoun D, Resche-Rigon M, Pol S, et al.** Peg-IFN α Ribavirin/Protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J Hepatol*, 2015, 62(1) : 24-30.

- [99] **Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al.** Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1995, 47(2) : 618-23.
- [100] **Terrier B, Saadoun D, Sène D, et al.** Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis : a long-term followup study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(8) : 2531-40.
- [101] **APPEL GB, COOK HT, HAGEMAN G et al.** Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease) : an update. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16 : 1392-1403
- [102] **Aysun C Altik Yilmaz, Ozlem Aydog, Sare Gulferm Akyuz, Mehmet Bulbul.** The relation between treatment and prognosis of childhood membranoproliferative glomerulonephritis *Ren Fail*, 2014; 36(8): 1221–1225
- [103] **Sophie Chauvet, Aude servais, Veronique Fermeaux-bachi.** Glomérulopathies à C3. 2013 association société de néphrologie.
- [104] **Hughes LB, Bridges SL.** Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis: etiologic and diagnostic considerations. *Current Rheumatology Reports* 2002;4:75-82.
- [105] **Kussmaul A, Mayer K.** Ueber eine nicht bisher beschriebene eigentümliche Arterienerkrankung (Periarteritis Nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med* 1866;1:484-518.
- [106] **Trépo C, Thiovlet J.** Antigen Australia, hépatite à virus et périartérite noueuse. *Presse Med* 1970 ; 78 : 1575

- [107] **Trepo C, Guillevin L.** Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun* 2001; 16: 269-74.
- [108] **Quint L, Deny P, Guillevin L et al.** Hepatitis virus in patients with polyarteritis nodosa. Prevalence in 38 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:253-257
- [109] **Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E et al.** Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome and impact of treatments in 115 patients. *Medicine* 2005
- [110] **I. Bertchansky , I. Chaze , P. Perney , H. Donnadiou-Rigole** Périartérite noueuse et hépatite virale C *La Revue de Médecine Interne*, June 2013, Volume 34, Supplement 1, Page A131
- [111] **Finkel TH, Torok TJ, Ferguson PJ, et al.** Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotizing vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent ?. *Lancet* 1994 ; 343 : 1255-8.
- [112] **M. Leruez-Ville, A. Laugé, F. Morinet, L. Guillevin, P. Dény** Polyarteritis nodosa and parvovirus B19 *The Lancet*, 23 July 1994, Volume 344, Issue 8917, Pages 263-264
- [113] **Richard Mouy** La périartérite noueuse de l'enfant *mt pédiatrie* 2011 ; 14 (5-6) : 362-70
- [114] **L. Guillevin,P.Cohen** Périartérite noueuse : caractéristiques cliniques,pronostic et traitement *Ann. Med. Interne*, 2000 151, n° 3, pp. 184-192

- [115] **Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, Marks SD, Pilkington CA, Roebuck DJ, Klein NJ, Brogan PA.** Systemic Polyarteritis Nodosa in the Young: A Single-Center experience Over Thirty-Two Years *Arthritis Rheum.* 2013 Sep;65(9):2476-85
- [116] **Mondal R, Sarkar S, Pal P, Nandi M, Hazra A, Sabui TK.** Childhood Polyarteritis Nodosa: A Prospective Multicentre Study from Eastern India *Indian J Pediatr.* 2014 Apr;81(4):371-374
- [117] **Falcini F, La Torre F, Vittadello F, Rigante D, Martini G, Corona F, Buoncompagni A, Alessio M, Cortis E, Insalaco A, MagniManzoni S, Breda L, Matucci-Cerinic M, Zulian F.** Clinical overview and outcome in a cohort of children with polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 May-Jun;32(3 Suppl 82):S134-7
- [118] **A. Bensman, T. Ulinski** Atteinte rénale des maladies systémiques *Archives de Pédiatrie*, June 2006, Volume 13, Issue 6, Pages 601-603
- [119] **Ozen S, Anton J, Arisoy J, et al.** Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children *The Journal of Pediatrics*, October 2004, Volume 145, Issue 4, Pages 517-522
- [120] **Schrader ML, Hochman JS, Bulkley BH** 1985.
- [121] **Holsinger D, Osmundson P,** Edwards J 1962
- [122] **DavidJ Gocke, Konrad Hsu,** Councilman Morgan, Stephano Bombardieri, Michael Lockshin, CharlesL Christian association between polyarteritis ans australi antigen *The Lancet*, 5 December 1970, Volume 296, Issue 7684, Pages 1149- 1153

- [123] **O. Harou, L. Depaepe, B. Balme** Périartérite noueuse Annales de Dermatologie et de Vénérologie, February 2014, Volume 141, Issue 2, Pages 153-155
- [124] **Morgan AJ , Schwartz RA** Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review Int J Dermatol. 2010 Jul;49(7):750-6.
- [125] **Guillevin L, Fechner J, Godeau P et al.** Périartérite noueuse: étude clinique et thérapeutique de 126 patients suivis durant 23 ans. Ann Med Interne (Paris) 1985; 136: 6-12.
- [126] **Loïc Guillevin** Comment traiter une vascularite nécrosante ? La Presse Médicale, October 2012, Volume 41, Issue 10, Pages 1024- 1030
- [127] **Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E et al.** Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome and impact of treatments in 115 patients. Medicine 2005 :sous presse
- [128] **Pascal Cohen, Loïc Guillevin** Vascularites associées aux infections virales La Presse Médicale, November 2004, Volume 33, Issue 19, Part 2, Pages 1371–1384
- [129] **Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F et al.** Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. Ann Rheum Dis 1994; 53: 334-7.
- [130] **G.Demolin, J.Delwaide, M.Van severin.** PÉRIARTÉRITE NOUEUSE EN RELATION AVEC UNE HÉPATITE B. Rev med liege 1999 ; 54 ; 12 : 921-924
- [131] **Pontisso et al., 1989; Glebe et al., 2003**
- [132] **Gerlich et al., 1993; Hughson, 1995; Lu X et al., 2004**

- [133] **DHUMEAUX D**, « Prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou C », 2014
- [134] **PAWLOTSKY JM**. Marqueurs virologiques de l'hépatite C et utilisation des tests. In : PAWLOTSKY JM., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 143-157
- [135] **CHEVALIEZ S**. Nouveaux outils pour le diagnostic et le suivi des hépatites virales chroniques. Revue Francophone des Laboratoires. Elsevier Masson SAS 2011. Supplément au n° 429
- [136] **Registre Magredial (Maroc greffe et Dialyse). www.smn.ma**
- [137] **L. BENAMAR, H. RHOU, F. EZZAITOUNI, N. KOUIDER, N. OUZEDDOUN, R. BAYAHYA, L. BALAFREJ**. HEPATITE VIRALE C CHEZ LES HEMODIALYSES CHRONIQUES AU CHU DE RABAT PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE. Médecine du Maghreb 2001 n°89
- [138] **DURAND P. Y., CHANLIAU J., GAMBERONI J., HESTIN D. , KESSLER M**. Prevalence and epidemiology of hepatitis C infection in patients on peritoneal dialysis in France. Adv Perit Dial. 1996, 12p, 167-70
- [139] **Benjelloun S, Bahboubi B, Sekkat S, Bennani A, Hda N, Benslimane A**. Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups. Res Virol 1996;147:247–55.
- [140] **M. Dolores Arenas^{1,3,4}, José Sanchez-Paya² , Guillermina Barril⁵ , Juan Garcia-Valdecasas⁶ , Jose Luis Gorriz⁷ , Antonio Soriano³ , Andres Antolin⁸ , José Lacueva⁹ , Sergio Garcia¹¹, Ana Sirvent⁴ , Mario Espinosa¹² and Manuel Angoso**. A multicentric survey of the practice of hand hygiene in haemodialysis units: factors affecting compliance. Nephrol Dial Transplant (2005) 20: 1164–1171

- [141] **TOKARS JI, MILLER ER, ALTER MJ, ARDUINO MJ.** National surveillance of dialysis associated
- [142] **Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, Naguib M, Venkateshappa CK, Uzzaman W, Mulhim KA:** Impact of dedicated space, dialysis equipment, and nursing staff on the transmission of hepatitis C virus in a hemodialysis unit of the Middle East. *Am J Infect Control* 2003; 31: 26–33
- [143] **Del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, et al.** Ten-year neonatal hepatitis B, vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine*. 1997;(15):1624–1630.
- [144] **Mutimer D., Pillay D., Dragon E., Tang H., Ahmed M., O'donnell K., Shaw J., Burroughs N., Rand D., Cane P., Martin B., Buchan S., Boxall E., Barmat S., Gutekunst K., McMaster P., Elias E.** – High pre-treatment serum hepatitis B virus titre predicts failure of lamivudine prophylaxis and graft re-infection after liver transplantation. *J Hepatol* 30: 715-721, 1999.
- [145] **Chang M.H., Chen C.J., Lai M.S., Hsu H.M., Wu T.C., Kong M.S., Linag D.C., Shau W.Y., Chen D.S.** – Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 336: 1855-1859, 1997
- [146] **Losonsky G.A., Wasserman S.S., Stephens I., Mahoney F., Armstrong P., Gumpper K., Dulkerian S., West D.J., Gewolb I.H.** – Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics* 103: 1999.
- [147] **M.Bouskraoui,** Guide marocain de vaccinologie, 2eme édition
- [148] **C.Peryrethon,** Hépatite B : Prévention, réparation. *Arch Mal Prof Env* 2005

- [149] **Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al.** Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65(6):2335–42
- [150] **Pol S. Hépatites B**, hémodialyse et transplantation rénale : prévention et traitements. 5e Journée d'actualités en hépatogastroentérologie Paris 1999.
- [151] **Jungers P, Devillier P, Salomon H et al.** Randomised placebo-controlled trial of recombinant interleukin-2 in chronic uraemic patients who are non-responders to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1994;344:856-7.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانح من ضميري وشر في جا علا صحة مرضي هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 121

سنة : 2021

التهاب الكبد الفيروسي المزمن وتلف الكلي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة مريم الحميدي

المزادة في 01 يونيو 1994 بالخميسات

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : التهاب الكبد الفيروسي المزمن؛ فيروس التهاب الكبد سي؛
فيروس التهاب الكبد دلتا

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد توفيق دوبلالي

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد ياسر بوسليمان

عضو

أستاذ في علم السموم

السيد مراد بوشريق

أستاذ في علم الطفيليات والفطريات