



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



Année: 2020

Thèse N°: 07

CAUSES INFECTIEUSES DE L'ICTERE FEBRILE : CLINIQUE ET MICROBIOLOGIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2020

PAR

Madame Soilha ISMAEL MOGNE DAHO

Née le 04 Juin 1990 à Moroni (Comores)

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Ictère; Fièvre; Virus; Hépatite ; Vaccin

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Sakina EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
عَلَيْهِ
الْعَظِيمِ



MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - 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 ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

DECEMBRE 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENS Aid Younes

Pathologie Chirurgicale



JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

DECEMBRE 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Neurologie

JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENS OUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +*
Directeur du Médicament

DECEMBRE 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

MARS 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

MARS 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

MARS 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Doyen de FMPT



Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

DECEMBRE 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

NOVEMBRE 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
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

Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique



Directeur Hôp. Ar-razi Salé

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

DECEMBRE 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

ORL
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'EnfantsRabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation



Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

DECEMBRE 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale



JANVIER 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

JANVIER 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
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. HANAFI Sidi Mohamed*
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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

DECEMBRE 2006

Pr SAIR Khalid

OCTOBRE 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique



Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

DECEMBRE 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

MARS 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra

Ophthalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophthalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie

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 *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 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. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

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
 Pneumo-Phtisiologie

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



DECEMBRE 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

MAI 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss *

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL KHATTABI Abdessadek *

Médecine Interne

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Pr. MEHSSANI Jamal *

Psychiatrie

Pr. RAISSOUNI Maha *

Cardiologie

** Enseignants Militaires*

FEVRIER 2013

Pr.AHID Samir

Pharmacologie

Pr.AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr.AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation

Pr.AWAB Almahdi

Anesthésie Réanimation

Pr.BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie Réanimation

Pr.BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr.BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr.BENNANA Ahmed*

Informatique Pharmaceutique

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Anesthésie Réanimation

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Néphrologie

Pr.BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

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.EL FATEMI NIZARE

Neuro-chirurgie

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr.EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique



Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali*

Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie



AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *
MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

ORL



PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
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*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

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

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

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

Dermatologie
Rhumatologie

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



Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

** Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	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. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines





DEDICACES

À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspirée

Qui m'a guidée dans le bon chemin

Je Vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour Votre Clémence et Miséricorde

À
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées
Royales*

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelhamid HDA

Professeur en Cardiologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin colonel major

El Mehdi ZBIR

Professeur en Cardiologie

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed ABBAR

Professeur d'urologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

BOULAHYA Abdellatif

Professeur de Chirurgie Cardio – Vasculaire

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*



A

Monsieur le Médecin Colonel TAOUFIQ AMEZIANE

Professeur de Médecine Interne

Directeur de l'E.R.S.S.M

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragée

Je dédie cette thèse à

Au Nom d'Allah, Le Tout Miséricordieux, Le Très Miséricordieux

Alhamdoulilah, Alhamdoulilah, Alhamdoulilah,

Tout d'abord, je dédie mon travail et je rends Grâce à Allah par qui tout a commencé et par qui tout fini.

Je te témoigne ma reconnaissance et ma satisfaction, de m'avoir permis aujourd'hui d'aboutir à ce travail qui a été difficile mais instructif, car il nous est facile de lire que d'écrire.

Béni soit celui dans la Main de qui est la Royauté, l'Omniscient, l'Omnipotent.

A mon cher pays les Comores

Ma plus grande fierté est de porter haut tes couleurs partout où je suis.

Puisse Allah me donner la grâce et la force afin de toujours t'honorer et participer à ton développement.

A son excellence Monsieur AZALI Assoumani

Chef suprême des Forces Armées Comorienne

En témoignage de notre grand respect, notre profonde considération et sincère admiration.

A Monsieur le colonel Issouf Idjihadi

Chef d'Etat-Major de l'Armée National de Développement

En témoignage de notre respect et de notre considération.

A Monsieur le Colonel Cheick Mohamed Abdallah

Conseiller Défense et Sécurité a l'assemblée national

Il serait difficile de trouver des mots pour exprimer ma gratitude pour votre soutien et vos conseils avisées qui nous ont conduit vers ce jour important.

En témoignage de notre respect et de notre considération.

A Monsieur le colonel Naoufal boina

Directeur du Service de Santé Militaire des Armées des Comores

En témoignage de notre respect et de notre considération.

A ma seconde patrie, le Royaume du Maroc

Merci de m'avoir accueillie et formé dans ce beau pays. Je suis honoré, merci pour tous

A ceux qui me sont les plus chers :

Mes Parents : MOGNE DAHO Ismaël & SAID GAMA O Moïnaeche

Tout d'abord je tenais à vous remercier d'avoir été de très Bon et Merveilleux Parents pour moi ainsi que mes frères et sœurs. Vous avez toujours été Bienveillant, Généreux et Disponible pour nous.

Je tenais aussi à vous remercier de l'Amour que j'ai toujours reçu, de l'Education et des Valeurs que vous m'avez transmises, de votre Présence, de votre Soutien, des Encouragements et d'avoir cru en moi durant toute ces années. J'espère vous avoir rendu fière (s) aujourd'hui.

A Papa : Vous êtes mon Bouclier, ma Force et ma Détermination. Vous m'avez toujours incité à travailler dur car rien n'est acquis et pour cela il faut y croire et se donner les moyens. Sachez que ce que vous avez accompli de par votre parcours, me rend tellement fière de vous et me pousse à être la meilleure pour ne pas vous décevoir. Merci d'être un papa aimant, juste et bon.

A Maman : vous êtes ma lumière, mon rayon de soleil, ma joie de vivre. Je voulais vous dire merci d'avoir été une mère adorable, gentille, humble, souriante, battante et toujours à l'écoute. Sachez maman que vous êtes tout ce que j'aimerais devenir plus tard une femme, une épouse et une mère. Merci d'être une merveilleuse et aimante maman.

Je vous dédie ce travail en espérant avoir été à la hauteur de vos attentes et espérances.

Je vous AIME très fort et que Dieu vous bénisse à tous jamais.

A mes Frères et Soeurs

Je suis heureuse de vous avoir dans ma vie, d'avoir grandi et reçu cet amour fraternel à l'infini. Malgré la distance, vous m'avez toujours soutenue, vous aviez été à l'écoute, vous m'avez motivé durant ce long parcours et J'espère vous avoir rendu fière aujourd'hui.

Les mots me manquent pour exprimer tout l'amour que j'aie pour vous et à quel point vous me manquez. Que Dieu vous guide, vous bénisse et raffermisse nos liens fraternels à tout jamais.

A mes grandes sœurs Anissa et Abharia, merci de m'avoir offert le plus beau cadeau du monde "être tata" de magnifique neveux et nièce et j'espère très prochainement vous voir. Continuez à être des femmes fortes et battantes.

A mes petits frères Abdoukarim, Mounir et ishab, je suis très fière de vous et j'espère que vous arriveriez aussi à vos objectifs prochains.

A ma petite chipie et petite sœur Marahaba, je suis très fière de toi et j'espère incha Allah que tu seras un très grand ingénieur en imagerie médicale.

A mes neveux et nièce Samia, Khawam, Khadir

Je suis très contente de vous avoir dans ma vie, mes petits bébés d'amour, et il me hâte de vous prendre dans mes bras et vous dire à quel point je vous aime énormément. Je dédie aussi ce travail à ce bébé qui arrive et que j'espère pouvoir le prendre dans mes bras très prochainement.

Tata "My baby" vous Adore.

A ma tante Mariama SAID SOILIH

Je tenais à vous remercier d'avoir été une tante formidable, plus qu'une tante vous avez été une mère pour moi. Je suis reconnaissant des efforts que vous avez fournis depuis ma tendre enfance et que j'espère de tout cœur que je vous aie rendu fier.

Je t'aime ma 2ème maman

A mes grands-pères CHANFI Mogue Daho et GAMAO Saïd

J'aurais aimé aujourd'hui partager ce jour avec vous et vous voir sourire et être fier de mon travail mais malheureusement Dieu en a décidé autrement. Sachez que je pense et prie pour vous.

Reposez en paix et que les portes du paradis vous soient grandement ouvertes.

A mes grands-mères Riama ABDALLAH, Maoulida ABDALLAH, Marahaba

Vous êtes des mamies formidables, aimantes, drôles et très généreuses. Sachez que je vous aime beaucoup et j'espère vous avoir rendue fier.

A ma mamie Marahaba que j' n'ai pu la de chance de connaître et que j'aurais aimé avoir eu la chance de la prendre dans mes bras et lui dire que papa et nous l'aimons beaucoup et qu'elle nous manque. Repose en paix et que les portes du Paradis te soient grandement ouvertes.

A la famille CHANFI

Je vous dédie ce travail et témoigne mon plus grand respect et j'espère que mes petites frères et sœurs donneront le meilleur d'eux mêmes et qu'ils continueront à nous rendre fières. Merci pour le soutien, pour vos appels, et pour vos encouragements toutes ces années.

A mes promos de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire 2009

Ca été un plaisir de vous rencontrer, de partager ces moments de joie et de galère. Puisse Dieu nous permettre de porter haut les couleurs de nos pays et qu'il raffermisse nos liens et nous guide.

Dédicace spéciale au puissant chef promo Sissoko, à Abdoul Hafizou, à Cissé, à Gloria, à Stevens, à Mariama, à Youssouf. Merci encore pour l'amour que vous m'avez toujours porté, vous avez rendu mon séjour au Maroc agréable et j'espère pouvoir vous revoir le plus tôt possible Incha Allah.

A toute la communauté comorienne de l'ERSSM

A mes anciens Commandant Charaf, Capitaine Elamine Boinaidi, Capitaine Mbechezi Mohamed Soihiri, Lieutenant Fahardine Mourchid, Capitaine Daniel

A mes promos : Mariama Abdoul Bastoi, Youssouf Ibrahim Madi

A mes jeunes : Ahamada, Kaissoiria, Assudine, En-ichat, Samra, Anniati, Azad, Zaynaba, Ahamadi, Chamssidine, Nadjmi, Assumani, Aicha.

Puisse Dieu nous guider, raffermir nos liens et porter haut les couleurs de notre pays.

A toute la communauté des pays amis de l'ERSSM

Merci de m'avoir bien accueillie et rendu mon séjour au Royaume agréable. J'espère pouvoir vous revoir très prochainement. Puisse Dieu nous guider et raffermir nos liens

A mes anciens pays amis de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire

Capitaine Ibrahim, Lieutenant Sany, Capitaine Wilfried, lieutenant Donald, Lieutenant Michael, Ancienne Armelle, Ancienne Eliada, Ancienne Nogaëlle, Ancien Joseph, Ancien Stéphane, Ancien Lillyan, Ancien Samir

A mes jeunes de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire

Renée, Onka, Hamissou, Ouattara, Sara, Ouattara, Ferniot

A mon très cher ami ABOU MKANDRA Dhouaibi

Je tenais à te remercier d'avoir été un très bon et meilleur ami pendant ces 8 longues années et de supporter tous mes retards et caprices. J'espère que cette amitié perdurera aussi longtemps que nous resterons vivants (vivants). Que Dieu nous guide et raffermisse nos liens Incha Allah

A mes collègues et ami(es)

Hadad, Ramatoulie, Abdoukarim, Hafsa, Kamilia, Ghada, Ichraq, Oumaima, Abir, Rouchdat, Faysoil

En témoignage de mon grand respect et ma profonde considération

A tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à la réalisation de ce travail

Je vous le dédie



REMERCIEMENTS

A mon maitre et président de thèse
Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI
Professeur de Microbiologie

Je fus profondément touché par la gentillesse et la spontanéité de votre accueil dans votre service.

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

Votre compétence et votre gentillesse ont toujours suscité grande estime.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et mes sincères remerciements.

A mon maitre et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Yassine SEKHSOUKH
Professeur de Microbiologie

J'ai eu le privilège de vous avoir comme enseignant et encadrant.

Votre sérieux, votre compétence, votre disponibilité et votre sens du devoir m'ont énormément marqué.

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner mon respect et ma profonde gratitude

A mon maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse.

Je suis très reconnaissante de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger mon travail.

Veillez croire, cher maitre, à l'assurance de mon respect et ma considération.

A mon maitre et juge de thèse

Madame le Professeur Saida TELLAL

Professeur en Biochimie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en vous intéressant à notre travail et en acceptant de le juger.

Nous restons très émus de l'amabilité et la gentillesse avec laquelle vous nous avez accueillis

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre grand respect et ma profonde admiration.

A mon maitre et juge de thèse

Madame le Professeur Sakina EL HAMZAOUI

Professeur en Microbiologie

L'honneur que vous nous faites ne fait que renforcer notre estime pour vous. Nous restons très touchés par la gentillesse avec laquelle vous nous avez accueillis.

Que ce travail soit un témoignage de notre considération et notre profonde gratitude.



***LISTE
DES ABREVIATIONS***

Abréviations

Ac anti-HBc	: Anticorps anti-HBc
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AES	: Accident d'exposition au sang
AFP	: Alpha-foetoprotéine
Ag C	: Antigène capsidique
AgHBc	: Antigène HBc
AgHBe	: Antigène HBe
AgHBs	: Antigène de surface, Antigène HBs
AgHD	: Antigène HD
ALAT	: Alanine aminotransférase
AMM	: Autorisation de la mise en marché
APR	: Aspartate
APRI	: Aspartate aminotransférase to Platelet Ratio Index
ARN	: Acide ribonucléique
ASAT	: Aspartate aminotransférases
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
CMV	: Cytomégalovirus
CMVH	: Cytomégalovirus Humain
CPO	: Cholangiographie post-opératoire
CPRE	: La cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique
CTH	: Cholangiographie transhépatique
DK	: Drain de Kher
EDTA	: Éthylènediaminetétraacétique

ELISA	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
ETC	: Extraction trans-cystique
FIB-4	: Fibro Index IV
GCV	: Ganciclovir
GGT	: Gamma glutamyl transférases
HTA	: Hypertension artérielle
IFN	: Interferon-alpha
IgG	: Les immunoglobulines de type G
IgM	: Les immunoglobulines de type M
IgT	: les immunoglobulines totales
IME	: immuno-microscopie électronique
IMSO	: Incision médiane sous ombilicale
INNTI	: Inhibiteur non nucléosidique de transcriptase inverse
INTI	: Inhibiteur nucléosidique de transcriptase inverse
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
ISCD	: Incision sous costale droite
LB	: Lithiase biliaire
LBA	: Lavage broncho-alvéolaire
LEC	: lithiotripsie extracorporelle
LIC	: lithiotripsie intracorporelle
LM	: Lithiotrie mécanique
LVBP	: Lithiase de la voie biliaire principale
MAT	: Test de microagglutination
MGG	: MayGrünwald-Giemsa
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé

PAL	: Phosphatases alcalines
PBF	: Ponction biopsie du foie
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PVVIH	: Personnes vivant avec le VIH
RAI	: Research of irregular antibodies
RT-PCR	: <i>Reverse Transcriptase PCR</i>
SE	: Sphinctérotomie endoscopique
SMSO	: Sphincterotomie avec macrodilatation du sphincter d'Oddi
TCA	: Temps de céphaline activé
TDR	: Détection de l'antigène par test rapide
TP	: Taux de prothrombine
VBP	: Voie biliaire principale
VGCV	: Valganciclovir
VHA	: Hépatite virale A
VHB	: Hépatite virale B
VHC	: Hépatite virale C
VHD	: Hépatite virale D
VHE	: Hépatite virale E
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine
VP	: Veine porte



***LISTE
DES ILLUSTRATIONS***

Liste des figures

Figure 1: Rapport du foie	4
Figure 2: Segmentation hépatique	5
Figure 3: Vascularisation du foie	5
Figure 4: Vue antérieur et inférieur montrant la morphologie hépatique	8
Figure 5: Vue antérieure du foie	10
Figure 6: Vue antéro-inférieur du foie	10
Figure 7: Segmentation hépatique	13
Figure 8: Différentes dispositions des artères hépatiques	15
Figure 9: Constitution de la veine porte	18
Figure 10: Vésicule biliaire et conduit biliaires extra-hépatiques	20
Figure 11: Schématisation du lobule hépatique	21
Figure 12: Hépatocyte	23
Figure 13: Espace porte avec une branche de la veine porte (vp), de l'artère hépatique (ah) et un conduit biliaire inter lobulaire (cb). Les hépatocytes situés entre les deux traits noirs sont les hépatocytes de la lame bordante	23
Figure 14: Cycle d'infection de la leptospirose	39
Figure 15: Différents modes de transmissions du VIH	42
Figure 16: Impact de la leptospirose en termes de nombre d'années de vie corrigé du facteur d'invalidité (DALYs) pour 100 000 habitants	56
Figure 17: Séroprévalence du CMV chez les femmes en âge de procréer (rectangles) et prévalence de l'infection congénitale à CMV (cercles) D'après Cannon et Manicklal	59
Figure 18: Prévalence des anti CMV type Ig G chez la population hémodialysée	60
Figure 19: Prévalence des anti CMV type IgM chez la population hémodialysée	60
Figure 20: Distribution des cas de VIH/SIDA notifiés par région au Maroc, période 2005-2011	62
Figure 21: Ictère associé à une atteinte hémorragique (hématome orbitaire spontané)	74
Figure 22: Paralysie faciale chez un patient porteur de leptospirose	74

Figure 23: Transmission materno-fœtale du cytomégalovirus	77
Figure 24: Cinétique des marqueurs virologiques dans le sérum au cours d'une hépatite B aiguë	92
Figure 25: Cinétique des marqueurs virologiques dans le sérum au cours d'une hépatite B chronique	92
Figure 26: Algorithme du diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC).....	100
Figure 27: Mise en évidence bactériologique des spirochètes (leptospira) en microscope à fond noir dans les urines	103
Figure 28: Antigénémie du cytomégalovirus (CMV). Observation, au faible (A) et fort (B) grossissement, des noyaux de polynucléaires exprimant l'antigène pp65 du CMV en immunofluorescence	114
Figure 29: Algorithme diagnostique de l'infection à VIH chez une population à haute prévalence ($\geq 5\%$)	119
Figure 30: Algorithme diagnostique de l'infection à VIH chez une population à prévalence faible ($< 5\%$)	120
Figure 31: Correspondance Fibromètre et Score METAVIR	128
Figure 32: Hépatite aiguë habituelle biopsie du foie (agrandissement X 400) travées hépatocytaires désorganisées avec ballonnisation et noyaux doubles	130
Figure 33: IRM montrant une hémorragie intraventriculaire (flèche)	131
Figure 34: Cycle du VHC et cibles thérapeutiques	145
Figure 35: Algorithme de prise en charge des fœtus infectés	166
Figure 36: Voies d'abord des voies biliaires	174
Figure 37: Etapes de la cholécystectomie ouverte par la laparotomie	176
Figure 38: Vision endoscopique au travers du ballon au cours de la sphinctérotomie avec macrodilatation du sphincter d'Oddi (SMSO)	180
Figure 39: Disparition de l'empreinte sphinctérienne vue en fluoroscopie au cours de la sphinctérotomie avec macrodilatation du sphincter d'Oddi (SMSO)	180

Liste des tableaux

Tableau I: Durée de vie des leptospires dans différents milieux de l'environnement	39
Tableau II: Prévalence globale des anti CMV type IgG ET IgM chez la population de l'étude.....	60
Tableau III: Manifestations cliniques les plus fréquentes de l'infection à CMVH chez les patients immunodéprimés	78
Tableau IV: Symptômes et signes cliniques rencontrés pendant la primo-infection VIH	79
Tableau V: Corrélations immuno-cliniques dans l'infection à VIH/SIDA selon CDC	81
Tableau VI: Classification de l'infection à VIH selon CDC	82
Tableau VII: Classification OMS des stades cliniques de l'infection à VIH	84
Tableau VIII: Score de METAVIR	126
Tableau IX: Scores biologiques de l'évaluation de la fibrose hépatique	129
Tableau X: Tableau récapitulatif des stratégies thérapeutiques habituelles de l'hépatite chronique B	143
Tableau XI: Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C	146
Tableau XII: Traitements antibiotiques et chimioprophylaxie au cours de la leptospirose	153
Tableau XIII: Schémas de TAR de première intention privilégiés et autres options conseillées	170
Tableau XIV: Chimioprophylaxie antipaludique selon les groupes de Chimiorésistance, 2007	201



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. RAPPEL	4
1 Anatomie du foie	4
1.1 Configuration externe du foie	6
1.1.1 Situation	6
1.1.2 Poids et dimension	6
1.2 Description	6
1.2.1 Face inférieure	6
1.2.2 Face supérieure	7
1.2.3 Bords	8
1.3. Moyens de fixité	9
1.3.1 Ligament falciforme.....	9
1.3.2 Ligament coronaire	9
1.3.3 Petit épiploon	9
1.4 Segmentation hépatique selon Claude Couinaud	11
1.5 Pédicule hépatique	13
1.5.1 Relation anatomique entre les éléments de la triade pédiculaire	13
1.5.2 Artères hépatiques	14
1.5.2.1 Disposition habituelle.....	14
1.5.2.2 Dispositions non modales	14
1.5.3 Veine porte (VP)	16
1.5.3.1 Origine.....	16
1.5.3.2 Trajet	16
1.5.3.3 Terminaison.....	16
1.5.3.4 Collatérales.....	16
1.5.3.5 Variantes anatomiques	17
1.5.4 Voies biliaires extra hépatiques	19
1.5.4.1 Branches d'origine du canal hépatique	19
1.5.4.2 Canal hépatique.....	19
1.5.4.3 Cholédoque	19
1.5.4.4 Vésicule biliaire	19
1.5.4.5 Canal cystique	19
2 Histologie du foie	21
3 Rappel physiologique du foie	25
3.1 Synthèse de protéines, lipides et glucides.....	25
3.2 Détoxification	26
3.3 Métabolisation des déchets	26
3.4 Production et excrétion de la bile	26
II. DEFINITION DE L'ICTERE	28

III. CLASSIFICATION DE L'ICTERE	30
1 Ictère à bilirubine libre : $\geq 70\%$ bilirubine totale	30
2 Ictère à bilirubine conjuguée : $\geq 70\%$ bilirubine totale	30
2.1 Cholestase intra-hépatique	30
2.2 Cholestase extra-hépatique	30
3 Ictère à bilirubine mixte.....	30
IV. EPIDEMIOLOGIE	32
1 Agents pathogènes.....	32
2 Modes de transmission	32
2.1 Hépatites Virales.....	32
2.1.1 Hépatite Virale A (VHA).....	32
2.1.2 Hépatite Virale B (VHB)	33
2.1.2.1 Transmission sexuelle	33
2.1.2.2 Transmission parentérale	34
2.1.2.3 Transmission verticale	34
2.1.2.4 Transmission horizontale	34
2.1.3 Hépatite Virale C (VHC).....	35
2.1.3.1 Transfusion de produits sanguins.....	35
2.1.3.2 Toxicomanie intraveineuse	35
2.1.3.3 Transmission nosocomiale	36
2.1.3.4 Exposition professionnelle	36
2.1.3.5 Transmission sexuelle	36
2.1.3.6 Transmission verticale de la mère à l'enfant	37
2.1.3.7 Transmission intrafamiliale	37
2.1.4 Hépatite Virale D (HVD).....	37
2.1.5 Hépatite Virale E (VHE).....	37
2.1.5.1 Transmission oro-fécale	37
2.1.5.2 Transmission mère-enfant	38
2.1.5.3 Transmission parentérale	38
2.2 Leptospirose.....	38
2.3 Paludisme	40
2.4 Cytomégalovirus (CMV).....	41
2.5. Virus d'immunodéficience humaine (VIH).....	42
2.5.1 Transmission sexuelle.....	42
2.5.2 Contamination par voie sanguine.....	43
2.5.3 Contamination de la mère à l'enfant	43
3 Facteurs de risque	44
3.1 Hépatites virales.....	44
3.1.1 Hépatite virale A (VHA).....	44
3.1.2 Hépatite virale B (VHB)	44
3.1.3 Hépatite virale C (VHC)	45

3.1.4 Hépatite virale D (VHD)	46
3.1.5 Hépatite virale E (VHE).....	46
3.2 Leptospirose	47
3.3 Paludisme	47
3.4 Cytomégalovirus (CMV)	48
3.5 Le VIH	48
3.6 Angiocholite	49
4 Répartition géographique	50
4.1 Les hépatites virales.....	50
4.1.1 Hépatite virale A (VHA).....	50
4.2 Hépatite virale B (VHB).....	51
4.1.3 Hépatite virale C (VHC).....	52
4.1.4 Hépatite virale D (VHD)	53
4.1.5 Hépatite virale E (VHE).....	53
4.2 Leptospirose.....	55
4.3 Paludisme.....	56
4.4 Cytomégalovirus.....	58
4.5 VIH	61
V MANIFESTATIONS CLINIQUES	64
1 Diagnostic positif	64
1.1 Interrogatoire	64
1.2 Clinique.....	65
a) Ictère	65
b) Fièvre	65
c) les autres signes selon l'étiologie	65
2. Diagnostic étiologique.....	65
2.1 Hépatites virales.....	65
2.1.1 Hépatite virale A	65
2.1.1.1 Phase d'incubation	66
2.1.1.2 Phase prodromique.....	66
2.1.1.3 Phase d'état	66
2.1.2 Hépatite virale B et D (VHB et VHD).....	67
2.1.2.1 Hépatite aigue.....	67
2.1.2.2 Hépatite chronique	67
2.1.2.3 Infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD).....	68
2.1.3 Hépatite virale C (VHC)	68
2.1.4 Hépatite virale E	69
2.2 Leptospirose.....	70
2.2.1 Phase pré-ictérique.....	70
2.2.2 Phase ictérique (phase d'état ou phase immune)	71
2.2.3 Formes sévères.....	72

2.3 Paludisme.....	75
2.4 Cytomégalo­virus (CMV)	76
2.5 VIH	79
2.5.1 Définition clinique de l'infection à VIH	79
2.5.2 Classification des stades d'infection à VIH	81
2.5.2.1 Classification CDC de l'infection par le VIH	81
2.5.2.2 Classification OMS de l'infection par le VIH	83
2.6 Angiocholite	85
2.6.1 Signes cliniques	85
a) Douleur.....	85
b) Fièvre	85
c) Ictère.....	85
2.6.2 Examens clinique	85
VI DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	88
1 Hépatites virales	88
1.1 Hépatite virale A (VHA)	88
1.1.1 Diagnostic virologique indirect.....	88
1.1.2 Diagnostic direct	89
1.1.2.1 Dans les selles où sont recherchés.....	89
1.1.2.2 Dans les selles et le sérum.....	90
1.1.2.3 Dans le foie	91
1.2. Hépatite virale B et Hépatite virale D (VHB et VHD).....	91
1.2.1 Profil sérologique	91
1.2.1.1 Sérologie lors d'une infection aiguë	91
1.2.1.2 Sérologie lors d'une infection chronique.....	92
1.2.1.3 Sérologie de l'infection par le VHD	93
1.2.2 Biochimie	93
1.2.3 Hématologie.....	94
1.3 Hépatite virale C (VHC).....	95
1.3.1 Diagnostic non spécifique.....	95
1.3.2 Bilan spécifique	96
1.3.2.1 Diagnostic indirect	96
1.3.2.1.1 Test de dépistage	96
a) Test immunoenzymatique type ELISA	96
b) Le test immunoenzymatique combiné (ELISA 4ème génération) : le test de combo.....	97
c) Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)	97
1.3.2.1.2 Test de validation ou de confirmation	98
1.3.2.2 Diagnostic direct	98
1.3.2.2.1 Détection et Quantification de L'ARN du VHC	98
1.3.2.2.2 Détection et quantification de l'antigène de capsid­e du VHC	98

1.3.2.2.3 Détermination du profil de résistance génotypique	99
1.4 Hépatite virale E	100
1.4.1 Diagnostic direct	100
1.4.2 Diagnostic indirect	100
1.4.2.1 Détection des IgG et des IgM.....	100
1.4.2.2 Test d'avidité.....	101
1.4.3 Explorations fonctionnelles hépatiques	101
1.4.4 Examens hématologiques.....	102
2 Leptospirose.....	102
2.1 Éléments non spécifiques.....	102
2.2 Diagnostic bactériologique direct	102
2.3 Diagnostic bactériologique indirect	104
2.3.1 Test de micro-agglutination (MAT).....	104
2.3.2 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	105
2.3.3 Test de macro agglutination sur lame avec antigène thermorésistant.....	106
2.4 Identification des leptospires	106
2.4.1 Sérotypage.....	106
2.4.2 Biologie moléculaire	107
3 Paludisme	107
3.1 Éléments d'orientation biologique non spécifiques.....	107
3.2 Diagnostic parasitologique de confirmation	107
3.2.1 Le frottis mince	108
3.2.2 Goutte épaisse rapide	108
3.2.3 Technique Quantitative Buffy Coat (QBC ®)	109
3.3 Autres Techniques de détection du parasite : Tests immunochromatographiques	109
3.3.1 Détection d'antigène par test rapide (TDR).....	109
3.3.2 Biologie moléculaire	110
3.3.3 Sérologie	110
4 Cytomégalovirus.....	110
4.1 Méthodes de diagnostics	110
4.1.1 Diagnostic sérologique IgG/IgM	110
4.1.2 Test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV	111
4.1.3 Détection du génome (ADN) viral par PCR	112
4.1.4 Essai d'antigénémie par anticorps monoclonal contre la protéine matricielle pp65	113
4.1.5 Culture virale	114
4.1.6 Histopathologie en conjonction avec l'immunohistochimie Sur des échantillons de biopsie	114
4.2 Examen biologique non spécifique à l'infection par le cytomégalovirus	115
5 VIH	115
5.1 Diagnostic indirect.....	116
5.1.1 Tests de détection rapide.....	116

5.1.2 Tests « Enzyme-Linked Immunosorbent Assay »	116
5.1.3 Test de confirmation sérologique : Western-Blot ou Immuno-Blot	117
5.2 Diagnostic direct	118
5.2.1 Détection de l'antigène p24	118
5.2.2 Détection des acides nucléiques viraux	118
5.3 Algorithmes de diagnostic proposés par l'OMS selon la prévalence de l'infection à VIH	119
6 Angiocholite	121
VII. EXAMENS PARACLINIQUES	123
1 Hépatites virales	123
1.1 Hépatite virales B et D	123
1.1.1 Anatomopathologie	123
1.1.2 Echographie	124
1.1.3 Marqueurs radiologiques non invasifs	124
1.2 Hépatite virale C	125
1.2.1 Ponction biopsie hépatique	125
1.2.2 Méthodes non invasives	127
a) Fibrotest	127
b) FibroMètre	127
c) Hepascore	128
d) Fibroscan	128
1.3 Hépatite E	130
1.3.1 Anatomie pathologie	130
2 Cytomégalovirus	131
2.1. Radiographie thoracique	131
2.2 Échographie cérébrale et tomодensitométrie	131
2.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM)	131
2.4 Autres examens complémentaires	132
3 Angiocholite	132
3.1 Echographie hépatobiliaire	132
3.2 TDM abdominale	133
3.3 Bili IRM	134
3.4 Echo-endoscopie	135
3.5 Cholangiographies directes	136
3.6 Scintigraphie hépatobiliaire	137
VIII. TRAITEMENTS	139
1. Hépatites virales	139
1.1 Hépatite virale A	139
1.2 Hépatite virale B et D	139
1.2.1 Moyens thérapeutiques	140
1.2.1.1 L'interféron pégylé	140

1.2.1.2. Analogues nucléos(t)idiques	140
1.2.2 Schéma thérapeutique des différents analogues.....	142
1.2.3 Traitement de l'infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD).....	143
1.3 Hépatite virale C	144
1.3.1 Moyens thérapeutiques	144
1.3.2 Traitement des patients selon les génotypes	146
1.3.2.1 Génotype 1	146
1.3.2.1.1 Sous type 1a	146
a) Traitement pangénotypique	146
b) Traitement spécifique au génotype.....	147
1.3.2.2.2 Sous-type 1b	147
a) Traitement pangénotypique	147
b) Traitement spécifique au génotype.....	147
1.3.2.2 Génotype 2	148
a) Traitement pangénotypique.....	148
1.3.2.3 Génotype 3	148
a) Traitement pangénotypique.....	148
1.3.2.4 Génotype 4	149
a) Traitement pangénotypique.....	149
b) Traitement spécifique au génotype	149
1.3.2.5 Génotype 5	150
a) Traitement pangénotypique.....	150
b) Traitement spécifique au génotype	150
1.3.2.6 Génotype 6	150
a) Traitement pangénotypique.....	150
b) Traitement spécifique au génotype	151
1.4 Hépatite virale E	151
1.4.1 Traitement antiviral.....	151
2 Leptospiroses	152
2.1 Traitement étiologique.....	152
2.1.1 Antibiothérapie	152
2.1.2 Traitement immunologique.....	154
2.2 Traitement symptomatique	154
3 Paludisme	155
3.1 Moyens thérapeutiques	155
3.1.1 Quinine.....	155
3.1.2 Amino-4-quinoléines	155
3.1.3 Aryl-amino-alcools	156
3.1.4 Artémisinine et dérivés	156
3.1.5 Antifoliques (sulfamides) et antifoliniques (pyriméthamine, proguanil).....	157
3.1.6 Analogues de l'ubiquinone	158

3.1.7 Antibiotiques.....	158
3.1.8 Gamétocytocides : amino-8-quinoleine	158
3.2 Schéma thérapeutique	158
3.2.1 Traitement du paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i>	158
3.2.1.1 Paludisme simple à <i>Plasmodium falciparum</i>	158
a) Le traitement préconisé en première intention fait appel à	158
b) Le traitement préconisé en deuxième intention	159
c) Le traitement préconisé en troisième intention	159
3.2.1.2. Paludisme grave à <i>Plasmodium falciparum</i>	159
a) Le traitement de première intention	160
b) Traitement de deuxième intention	160
c) Traitement de pré-transfert du paludisme grave.....	161
d) Traitement de relais.....	161
3.2.2 Traitement du paludisme dû à d'autres espèces.....	161
a) Traitement du paludisme à <i>Plasmodium vivax</i> et <i>Plasmodium ovale</i>	161
b) Traitement du paludisme à <i>Plasmodium Malariae</i>	162
4 Cytomégalovirus.....	162
4.1 Moyens thérapeutiques	162
4.1.1 Traitement Médical.....	162
4.2.1.1 Ganciclovir intraveineux	163
a) Oesophagite ou colite à Cytomégalovirus.....	163
b) Pneumonie à Cytomégalovirus	163
c) Encéphalite à Cytomégalovirus.....	163
d) Rétinite à Cytomégalovirus.....	164
e) Pour les nourrissons atteints d'une infection congénitale par le cytomégalovirus	164
4.2.1.2 Valganciclovir oral	164
a) Rétinite à cytomégalovirus, oesophagite ou colite	164
b) Pour les nourrissons atteints d'une infection congénitale par le cytomégalovirus	165
4.2.1.3 Autres antiviraux [.....	165
5 VIH.....	166
5.1 Moyens thérapeutiques	167
5.1.1 Inhibiteurs de la transcriptase inverse	167
5.2.2 Inhibiteurs de la Protéase (IP)	168
5.2.3 Inhibiteurs d'entrée	168
5.2.4 Inhibiteurs d'intégrase	169
5.3 Indication	169
6 Angiocholite	171
6.1 Traitement médical	171
6.1.1 Antibiothérapie	171
6.1.2 Antalgiques	173
6.1.3 Apport de la vitamine K.....	173

6.1.4 Mesures de réanimation	173
6.1.5 Traitement et équilibration des tares associées (HTA, diabète...).....	173
6.2 Traitement chirurgical	173
6.2.1 Chirurgie conventionnelle ou classique	174
6.2.1.1 Voies d'abord	174
6.2.1.2 Explorations per-opératoires	175
6.2.1.3 Extraction des calculs	176
6.2.1.4 Drainage de la VBP.....	177
6.2.2 Laparoscopie	177
6.2.3 Traitement endoscopique	178
6.2.3.1 Traitement « conventionnel » : Sphinctérotomie Endoscopique (SE) et extraction des calculs au ballon ou à la Dormia.....	178
6.2.3.2 Sphinctéroclase biliaire « classique »	179
6.2.3.3 Sphinctérotomie et macrodilatation du sphincter d'Oddi (SMSO).....	179
6.2.3.4 Lithotripsie mécanique (LM)	181
6.2.3.5 Lithotripsie extracorporelle (LEC).....	181
6.2.3.6 Lithotripsie intracorporelle (LIC).....	181
6.2.3.7 Lithotripsie intracorporelle (LIC) par voie radiologique percutannée	182
6.2.3.8 Prothèse biliaire.....	182
IX PREVENTION	184
1 Hépatites virales	184
1.1 Hépatite virale A	184
1.1.1 Mesures d'hygiène	184
1.1.1.1 Collective	184
1.1.1.2 Individuelle	184
1.1.2. Vaccins.....	185
1.2 Hépatite virale B et D	186
1.2.1 Mesures préventives générales	187
1.2.2 Vaccination	187
1.2.3 Immunothérapie passive par les immunoglobulines spécifiques anti-HBs.....	188
1.3 Hépatite virale C	189
1.3.1 Prévention de la transmission sanguine	189
1.3.1.1 Sécurité transfusionnelle	189
1.3.1.2 Accidents d'exposition au sang	189
1.3.2 Prévention de la transmission materno-fœtale	190
1.3.3 VHC et vaccination	190
1.4 Hépatite virale E	191
1.4.1 Mesures collectives	191
1.4.2 Mesures individuelles	191
1.4.2 Vaccin	192
2 Leptospiroses	193

2.1	Protection des personnes exposées	193
2.2	Lutte contre les rongeurs, et contre la maladie chez les animaux domestiques.....	193
2.3	Prophylaxie médicale.....	194
2.3.1	Prophylaxie vaccinale	194
2.3.2	Prophylaxie médicamenteuse.....	194
2.3.2.1	Chimioprohylaxie préexposition	194
2.3.2.2	Chimioprohylaxie post-exposition	195
2.4.	Education sanitaire.....	195
3	Paludisme	196
3.1	Lutte anti vectorielle	196
3.1.1	Réduction de la densité de moustiques	196
3.1.1.1	Lutte antilarvaire	196
3.1.1.2	Lutte imagocide.....	197
3.1.2	Réduction du contact Homme-vecteur.....	197
3.1.2.1	Vêtements protecteurs	197
3.1.2.2	Moustiquaires	198
3.1.2.3	Rideaux imprégnés.....	198
3.1.2.4	Répulsifs, serpentins antimoustiques, aérosols, tortillons.....	198
a)	Les Répulsifs	199
b)	Les Aérosols.....	199
c)	Les Tortillons fumigènes ou serpentins anti-moustique	199
3.2	Chimioprohylaxie	200
3.3	Vaccination	201
4	Cytomégalovirus.....	202
4.1	Prévention de la primo-Infection	202
4.2	Prévention de l'infection congénitale	202
4.3	Prévention de la réactivation de l'infection.....	202
5	VIH.....	203
5.1	Prévention à l'échelle individuelle	203
5.2	Prévention à l'échelle collective	203
5.3	Prévention de la transmission mère-enfant	204
	CONCLUSION	205
	RESUME	207
	BIBLIOGRAPHIE	211



INTRODUCTION

L'ictère fébrile, symptôme fréquent de certaines maladies infectieuses, se manifeste cliniquement par une coloration jaune généralisée des téguments et des muqueuses, due à un excès de bilirubine plasmatique et accompagné de fièvre $> 37,5^{\circ}\text{C}$ le matin et 38°C le soir [1].

Cela peut être dû secondairement à la libération dans le sang d'une substance pyrogène ou d'hémoglobine due à une hémolyse ou à une cholestase, accompagné d'une diminution ou d'un arrêt de la sécrétion biliaire d'origine intra ou extra-hépatique [2, 3].

La combinaison d'ictère et de fièvre peut causer un problème de diagnostic car ce duo est présent dans de nombreuses maladies infectieuses [4].

Dans les pays à revenu faible et intermédiaire, principalement en Afrique subsaharienne, l'ictère fébrile survient généralement en présence d'infections parasitaires (paludisme, toxoplasmose, schistosomiase), infections bactériennes (typhoïde, typhus, borréliose, leptospirose) ou des infections virales (hépatite et Lassa, Marburg, Ebola, Crimée – Congo et fièvres hémorragiques virales de Hantoun, cytomégalovirus, oreillons, rougeole, rubéole et Coxackievirus) et est parfois présent dans la drépanocytose [3, 5-7].

Un diagnostic effectué par des examens biologiques et un traitement adapté de ces maladies est important par le fait qu'ils se prêtent facilement à l'utilisation appropriée des antibiotiques, donc provoquant une réduction significative de la morbidité et la mortalité [4].

Ces infections sont des problèmes de santé publique majeur, et la compréhension de leur épidémiologie locale pourrait indiquer des diagnostics différentiels [8].

Ce travail avait pour objectifs de :

- ✓ Décrire l'ictère fébrile ;
- ✓ Poser son diagnostic clinique et étiologies ;
- ✓ Décrire ses aspects microbiologiques.



I. RAPPEL

1 Anatomie du foie

Le foie est un organe rouge brun et ferme. Il s'agit de la plus volumineuse glande de l'organisme et assure de très nombreuses fonctions biologiques.

Le foie mesure en moyenne 28 cm en transversal et pèse près de 1,5 kg en moyenne. Il est rempli de sang (800 à 900 grammes en moyenne). Cela fait du foie, l'organe le plus volumineux du corps humain.

Il est situé au niveau de l'hypochondre droit. Selon la segmentation hépatique de Couinaud, le foie est divisé en secteurs, eux-mêmes divisés en segments.

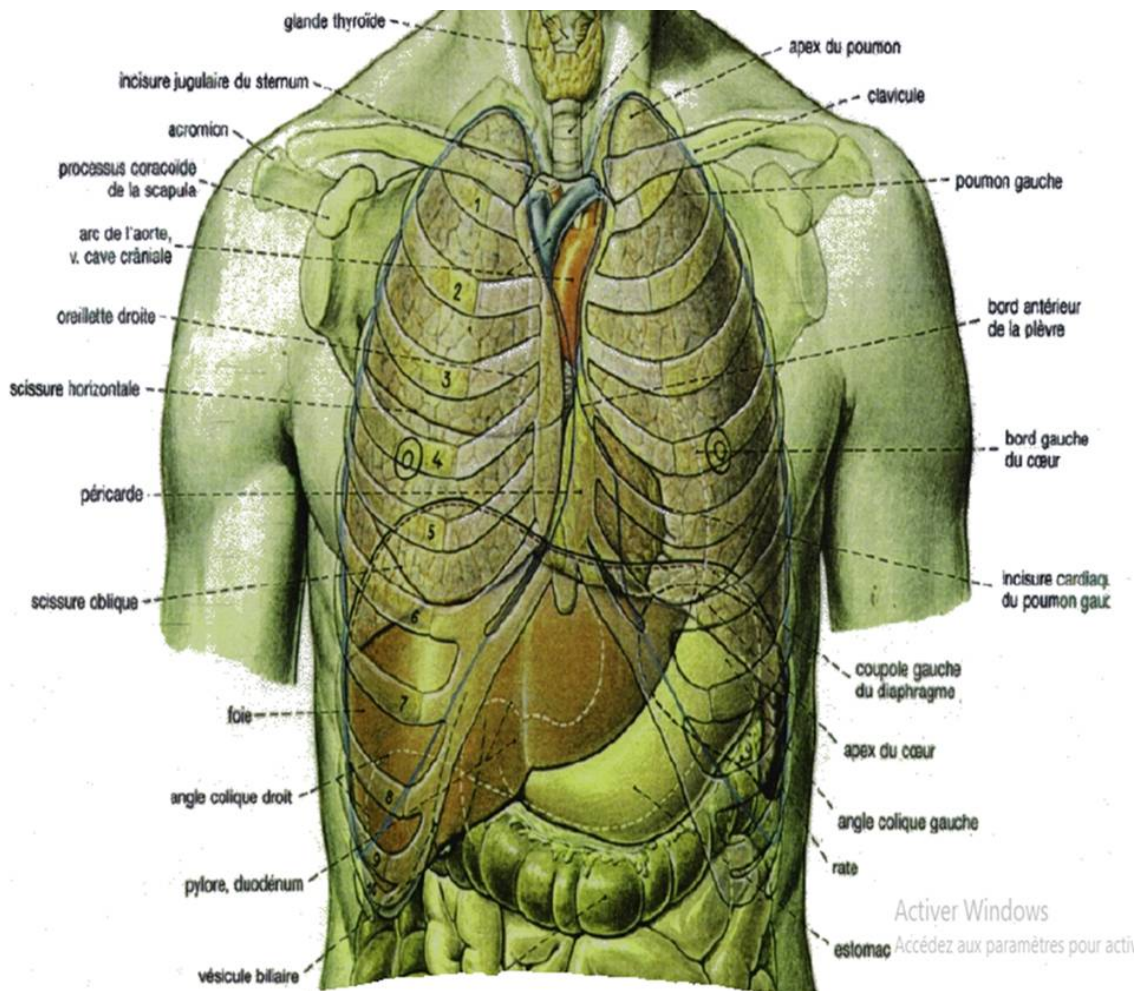


Figure 1: Rapport du foie [9].

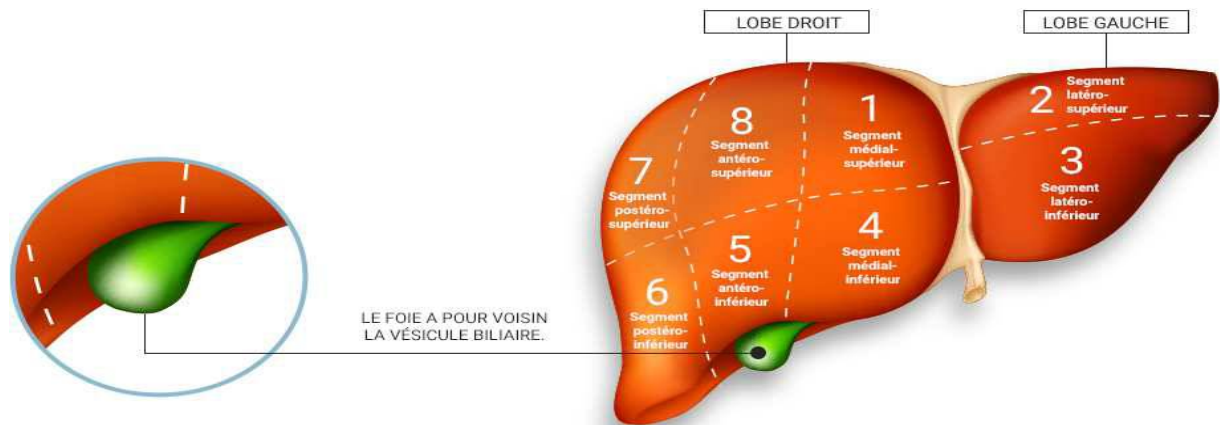


Figure 2: Segmentation hépatique [9].

Le sang entre dans le hile alors que la bile et la lymphe en sortent. Le sang sort du foie par les veines sus-hépatiques. Ces veines circulent dans les lobules et non dans les travées. Elles confluent et rejoignent la veine cave.

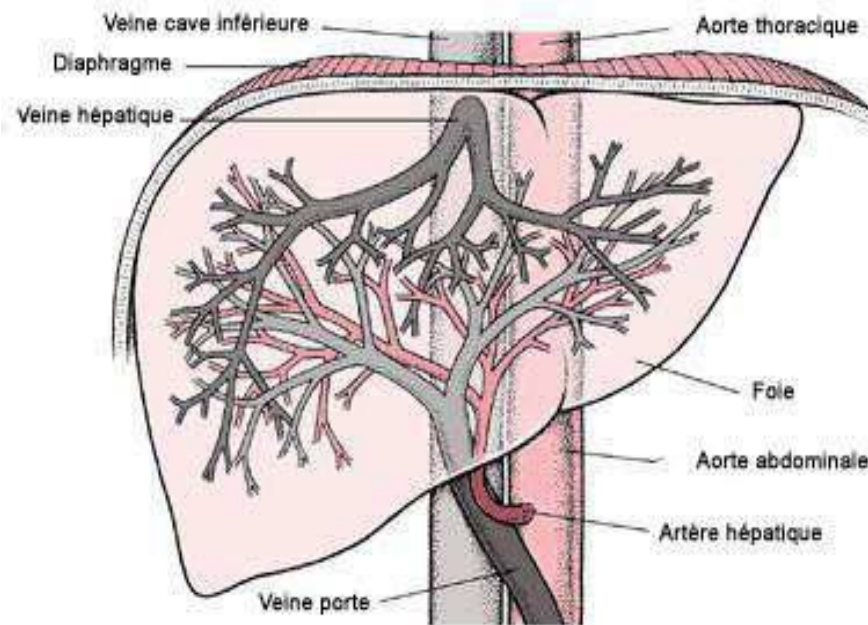


Figure 3: Vascularisation du foie [9].

1.1 Configuration externe du foie [10]

De couleur rouge brun, le foie est de forme ovoïde, il a une consistance ferme et cependant il est friable, fragile et se laisse déprimer par les organes voisins.

1.1.1 Situation

Le foie remplit tout l'hypochondre droit et une partie de l'épigastre et l'hypochondre gauche.

1.1.2 Poids et dimension

Les dimensions du foie chez l'adulte sont les suivantes :

- ✓ Longueur : 28 cm.
- ✓ Largeur : 17 cm.
- ✓ Epaisseur : 8 cm.
- ✓ Poids : varie entre 1,4 à 1.6 kg chez l'homme et 1,2 à 1,4 kg chez la femme.

Le foie se projette sur la paroi thoraco-abdominale selon une aire triangulaire allongée transversalement dont :

- ✓ L'angle inférieur droit correspond à la partie moyenne de la 11ème côte droite
- ✓ L'angle supérieur remonte jusqu'au 4ème espace intercostal droit.
- ✓ L'angle gauche correspond à l'intersection de la ligne mamillaire et du 5ème espace intercostal gauche.

1.2 Description [11]

1.2.1 Face inférieure

La face inférieure ou viscérale est oblique en bas, en avant et vers la gauche. Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H :

- Un sillon transversal : correspondant au hile hépatique, point de pénétration ou d'émergence des éléments du pédicule hépatique ;

- Un sillon antéro-postérieur droit : correspondant au lit de la vésicule biliaire ou fossette cystique ;
- Un sillon antéro-postérieur gauche : contient dans sa moitié antérieure le ligament rond puis la partie antérieure de la branche porte gauche et dans sa moitié postérieure le ligament d'Arantius.

Chez le fœtus, le canal veineux d'Arantius fait communiquer la veine ombilicale (retour veineux placentaire) par l'intermédiaire de la partie antérieure de la branche porte gauche avec la veine cardinale postérieure droite (future veine cave inférieure).

Ces trois sillons divisent la face inférieure du foie en quatre zones distinctes :

- Une partie droite correspondant seulement à la partie du lobe droit située à droite de la vésicule biliaire ;
- Une partie centrale antérieure, le lobe carré, limité par le sillon ombilical à gauche, le lit vésiculaire à droite et le hile en arrière appartenant au lobe droit ;
- Une partie gauche correspondant au lobe gauche précédemment décrit ;
- Une partie centrale postérieure, le lobe de Spiegel ou lobe caudé, qui appartient essentiellement à la partie postérieure du foie située entre la veine cave inférieure en arrière, le hile en avant, et le sillon d'Arantius sur la gauche.

1.2.2 Face supérieure

La face supérieure ou diaphragmatique est convexe dans le sens antéro-postérieur, moulée sur le diaphragme. Elle est large dans sa partie droite et progressivement effilée vers la gauche, elle présente à l'union de ses deux tiers droits et de son tiers gauche l'insertion du ligament suspenseur ou falciforme, repli péritonéal sagittal qui relie le foie au diaphragme.

Ce ligament se prolonge par le ligament rond, tendu entre le bord antérieur du foie et la paroi abdominale antérieure.

Ce ligament sépare le foie en deux parties : les lobes droit et gauche.

1.2.3 Bords

Le bord antérieur ou inférieur est très aigu. Il est convexe vers le bas et présente deux échancrures situées à l'extrémité antérieure des sillons de la veine ombilicale et de la fossette cystique.

Le bord postérieur passe de droite à gauche, en arrière de l'empreinte rénale, au-dessous de l'empreinte surrénale et du sillon de la veine cave ; puis il croise l'extrémité inférieure du lobe de Spiegel et du sillon d'Arantius, s'é moussse sur la gouttière œsophagienne pour devenir ensuite tranchant jusqu'à l'extrémité gauche du foie.

Le bord postéro-supérieur est mousse dans toute son étendue. Il longe à gauche la ligne de réflexion du feuillet supérieur du ligament coronaire et passe comme elle au-dessus des sillons verticaux de la face postérieure.

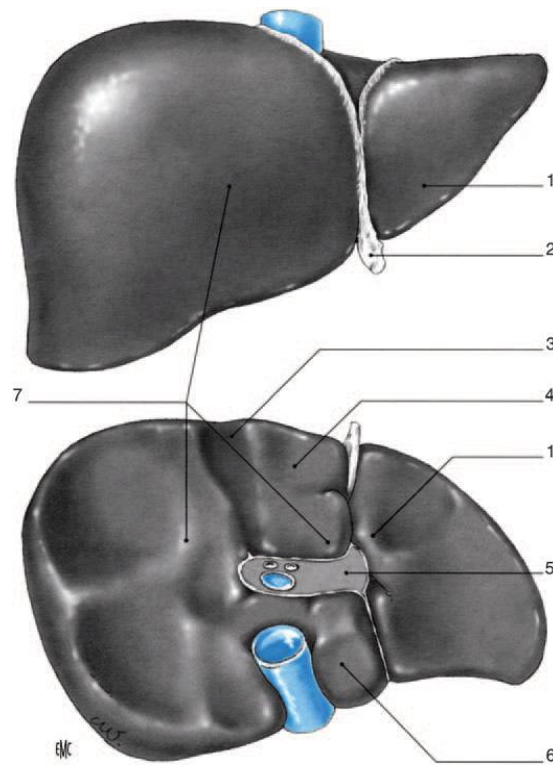


Figure 4: Vue antérieure et inférieure montrant la morphologie hépatique [11].

1. Lobe gauche ; 2. Ligament rond ; 3. Lit vésiculaire ; 4. Lobe carré ; 5. Hile ; 6. Lobe de Spigel ; 7. Lobe droit.

1.3. Moyens de fixité [12]

Le foie est maintenu en place par des formations péritonéales et des condensations de tissu fibreux qui constituent les ligaments du foie.

1.3.1 Ligament falciforme

Ou ligament suspenseur, triangulaire, constitué par deux feuillets péritonéaux qui proviennent de la réflexion du péritoine viscéral hépatique sur le péritoine diaphragmatique.

Au niveau du bord antérieur du foie, le ligament falciforme se prolonge vers la paroi antérieure de l'abdomen et contient le ligament rond, reliquat de la veine ombilicale.

1.3.2 Ligament coronaire

Comprenant un feuillet antéro-supérieur, réflexion du péritoine viscéral de la face supérieure du foie sur le diaphragme, et un feuillet inférieur, réflexion du péritoine viscéral de la face inférieure du foie sur le péritoine pariétal postérieur.

Les deux extrémités latérales du ligament coronaire constituent les ligaments triangulaires droit et gauche, formés par la rencontre des feuillets antéro-supérieur et inférieur du ligament coronaire.

1.3.3 Petit épiploon

Ou épiploon gastro-duodéno-hépatique. Il présente un bord droit où ses deux feuillets péritonéaux antérieur et postérieur se réunissent en enveloppant les éléments du pédicule hépatique.

Il a un bord diaphragmatique, tendu du bord droit de l'œsophage à la face postérieure du lobe gauche et un bord gastroduodéal, tendu du bord droit de l'œsophage le long de la petite courbure gastrique à la face postéro-supérieure du premier duodénum.

Le petit épiploon est constitué de trois parties :

- ✓ La pars condensa, partie supérieure proche de l'œsophage contenant des structures vasculaires et nerveuses à destination hépatique ;
- ✓ la pars flaccida, partie moyenne et transparente ;
- ✓ la pars vasculosa, partie inférieure droite contenant le pédicule hépatique.

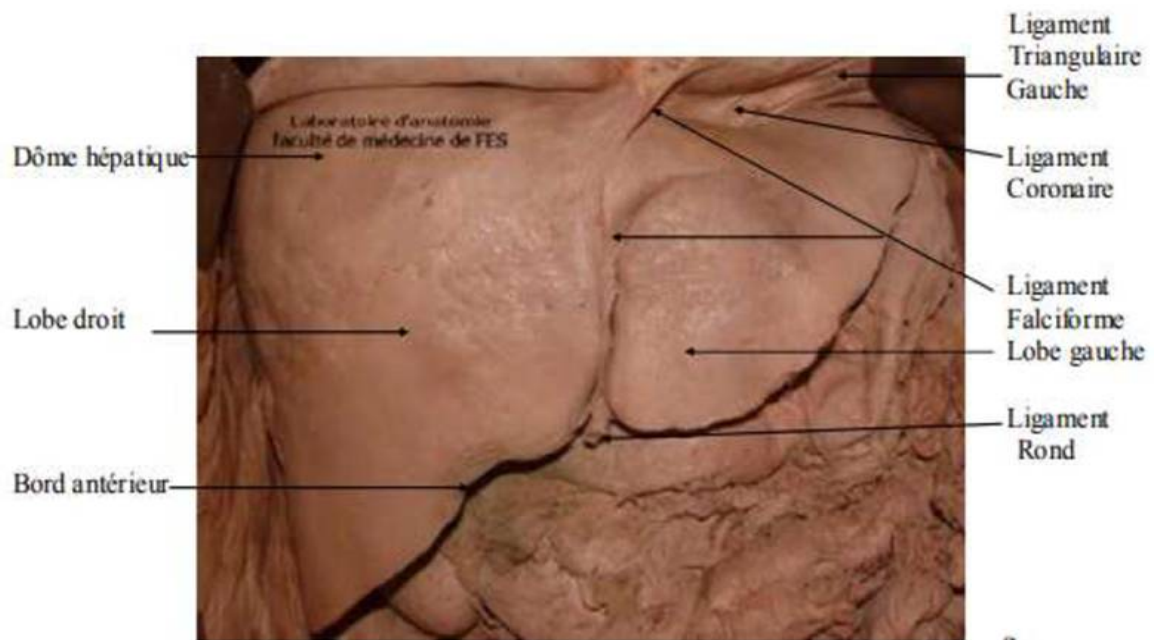


Figure 5: Vue antérieure du foie [13].

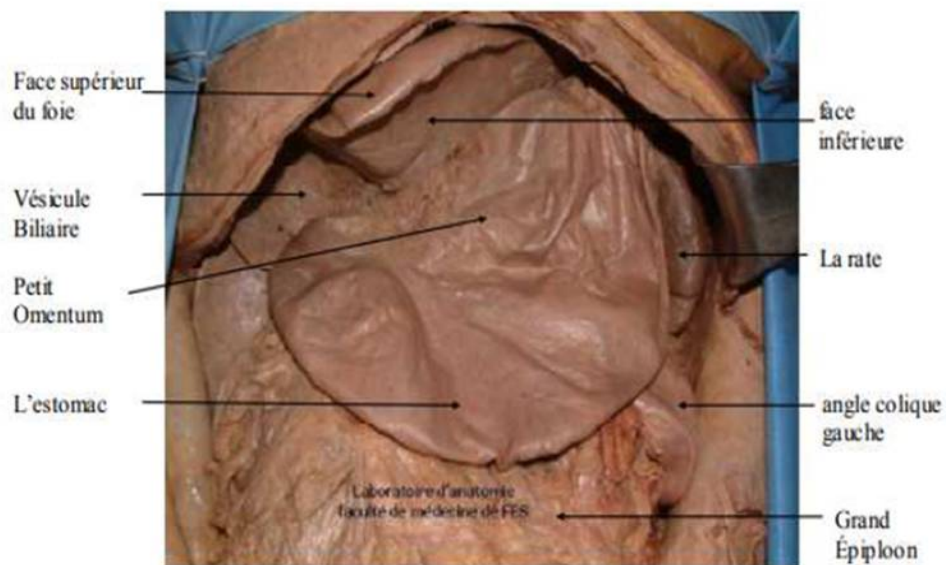


Figure 6: Vue antéro-inférieur du foie [13].

1.4 Segmentation hépatique selon Claude Couinaud [12, 14-16]

Claude Couinaud est un chirurgien et anatomiste français qui a apporté des contributions significatives dans le domaine de la chirurgie hépatobiliaire.

Il a réalisé des études anatomiques détaillées du foie et était le premier à décrire son anatomie segmentaire.

La segmentation portale est basée sur la distribution du pédicule hépatique à l'intérieur de l'organe, entouré de son appareil glissonien. La veine porte en est naturellement l'élément directeur.

La division du tronc de la veine porte en deux branches droite et gauche, définit deux foies (droit et gauche) qui ne se superposent pas à la séparation externe des deux lobes. Ces foies, gauche et droit, sont séparés par un plan désigné par Couinaud comme étant « la scissure principale ou médiane ».

A la face inférieure du foie cette scissure suit le fond de la fossette cystique, coupe le hile au milieu et aboutit au bord gauche de la veine cave inférieure définissant ainsi le pédicule hépatique gauche et droit.

Chaque branche portale se divise en deux branches définissant des secteurs (paramédians et latéraux) et la division de chaque branche sectorielle en deux branches, craniale et caudale, définit des segments.

Les artères ont une distribution analogue sans se superposer strictement au cheminement portal, alors que les veines sus-hépatiques se situent dans des plans distincts de ceux des segments et des secteurs [11].

En résumé, la distribution du pédicule hépatique comprend cinq secteurs :

- Le secteur dorsal qui est à cheval sur les deux foies ;
- Les quatre autres paramédians et latéraux composent le foie gauche et droit.

Les secteurs sont divisibles en deux segments sauf les secteurs : dorsal et latéral gauche qui restent mono segmentaires.

Ainsi on compte huit segments : ils sont numérotés sur la face inférieure du foie en tournant autour du tronc porte dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, le huitième segment n'apparaissant que sur la face dorsale.

Chaque segment possède son propre système de vascularisation et de drainage biliaire :

- Le segment 1 : correspondant au lobe de Spiegel ;
- Le segment 2 : correspondant au secteur postérieur gauche ;
- Les segments 3 et 4 : constituant le secteur antérieur gauche et siégeant l'un à gauche (segment 3) et l'autre à droite (segment 4) de la fissure ombilicale et du ligament rond ;
- Le segment 5 : correspondant à la partie inférieure, et le segment 8 à la partie supérieure du secteur antérieur droit ;
- Le segment 6 : correspondant à la partie inférieure ;
- Le segment 7 à la partie supérieure du secteur postérieur droit.

Ainsi, le foie gauche est constitué des segments 4, 3 et 2, et le foie droit des segments 8, 7, 6 et 5.

Il faut noter que les limites du segment 1 sont en fait assez imprécises car il ne possède pas de pédicule unique et appartient par ses pédicules vasculaires glissoniens au foie droit et au foie gauche.

Il est drainé par plusieurs petites veines hépatiques (les veines spigeliennes) directement dans la veine cave inférieure.

D'après Couinaud [17], le segment 1 ne serait que la partie gauche d'un secteur dorsal correspondant à toute la partie du foie située en avant de la veine cave. Ce secteur dorsal comprendrait un neuvième segment situé à droite et juste en avant de la veine cave.

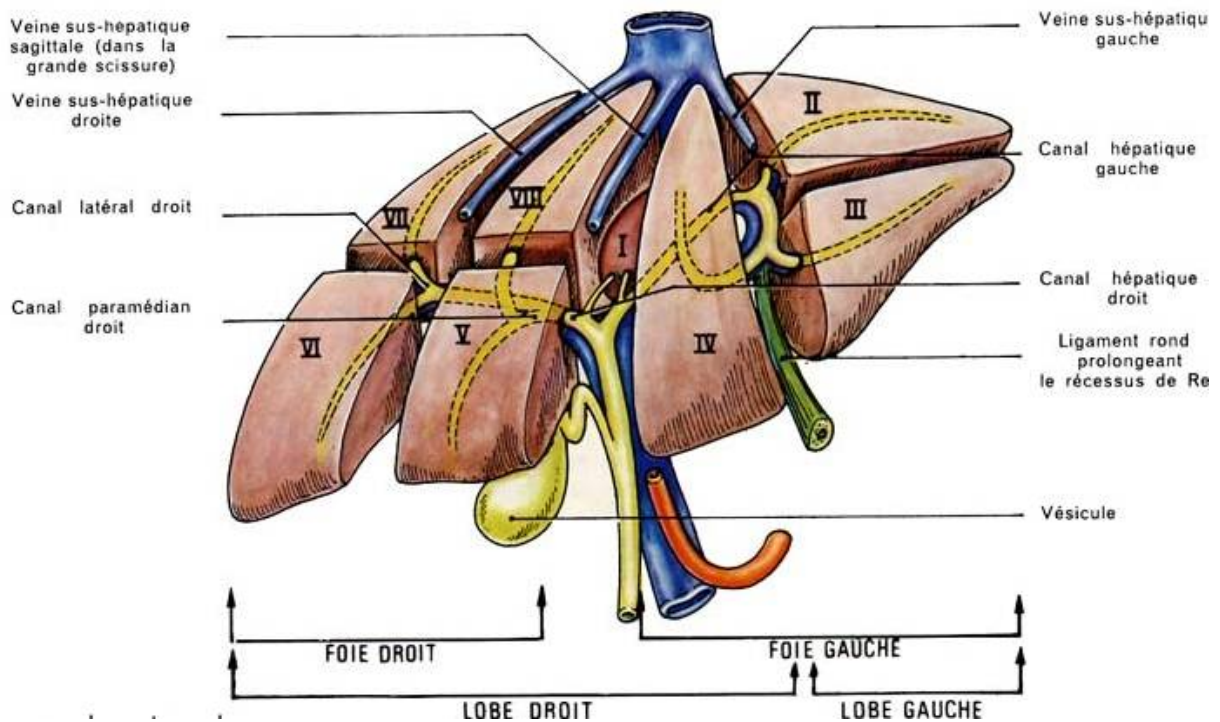


Figure 7: Segmentation hépatique [18].

1.5 Pédicule hépatique

Le pédicule sous-hépatique, plus généralement appelé pédicule hépatique est contenu dans la pars vasculosa du petit épiploon. Il regroupe la veine porte, la ou les artère(s) hépatique(s) et les voies biliaires extra-hépatiques : c'est la triade pédiculaire.

Les variantes anatomiques vasculaires et biliaires ne sont pas rares, elles doivent être reconnues avant un geste d'exérèse notamment une hépatectomie droite ou gauche car leur méconnaissance expose à l'interruption de la perfusion ou du drainage biliaire de l'hémi-foie restant.

1.5.1 Relation anatomique entre les éléments de la triade pédiculaire [11]

La veine porte est l'élément le plus postérieur du pédicule hépatique. La voie biliaire principale située le long du bord droit s'en écarte à la partie inférieure pour dessiner avec elle le triangle inter-porto-cholédocien, croisé par l'artère et la veine pancréatico-duodénale. L'artère hépatique commune est située au bord gauche de la veine porte.

1.5.2 Artères hépatiques [12, 19]

La vascularisation artérielle hépatique est d'une extrême variabilité. Ces variations sont très importantes à connaître en raison de leur implication dans la chirurgie hépatique notamment la chirurgie d'exérèse.

1.5.2.1 Disposition habituelle

L'artère hépatique commune naît du tronc coeliaque après la naissance de l'artère gastro-duodénale. Elle donne l'artère hépatique propre (ou mieux l'artère hépatique moyenne) au pied du pédicule hépatique.

Cette dernière empreinte un trajet oblique en haut, à droite, et en avant. Elle se termine en se bifurquant en 2 branches droite et gauche qui pénètrent à l'intérieur du parenchyme hépatique. C'est la disposition habituelle dite aussi type I, présente dans 76 % des cas.

1.5.2.2 Dispositions non modales

L'artère hépatique moyenne ne vascularise que le foie droit ou le foie gauche.

L'artérialisation du foie restant étant faite : soit par une artère hépatique gauche qui naît de l'artère coronaire stomachique (10%, type 2), soit par une artère hépatique droite qui naît de l'artère mésentérique supérieure et passe en arrière du tronc porte (11 %, type 3).

Dans 6 % des cas, l'artère hépatique moyenne régresse totalement, les deux artères hépatiques droite et gauche se partagent la vascularisation (2,3 %, type 4) ou la droite en assure la totalité (1,5 %, type 5).

Dans 6 % des cas, l'artère hépatique moyenne se divise précocement avant la naissance de l'artère gastro-duodénale.

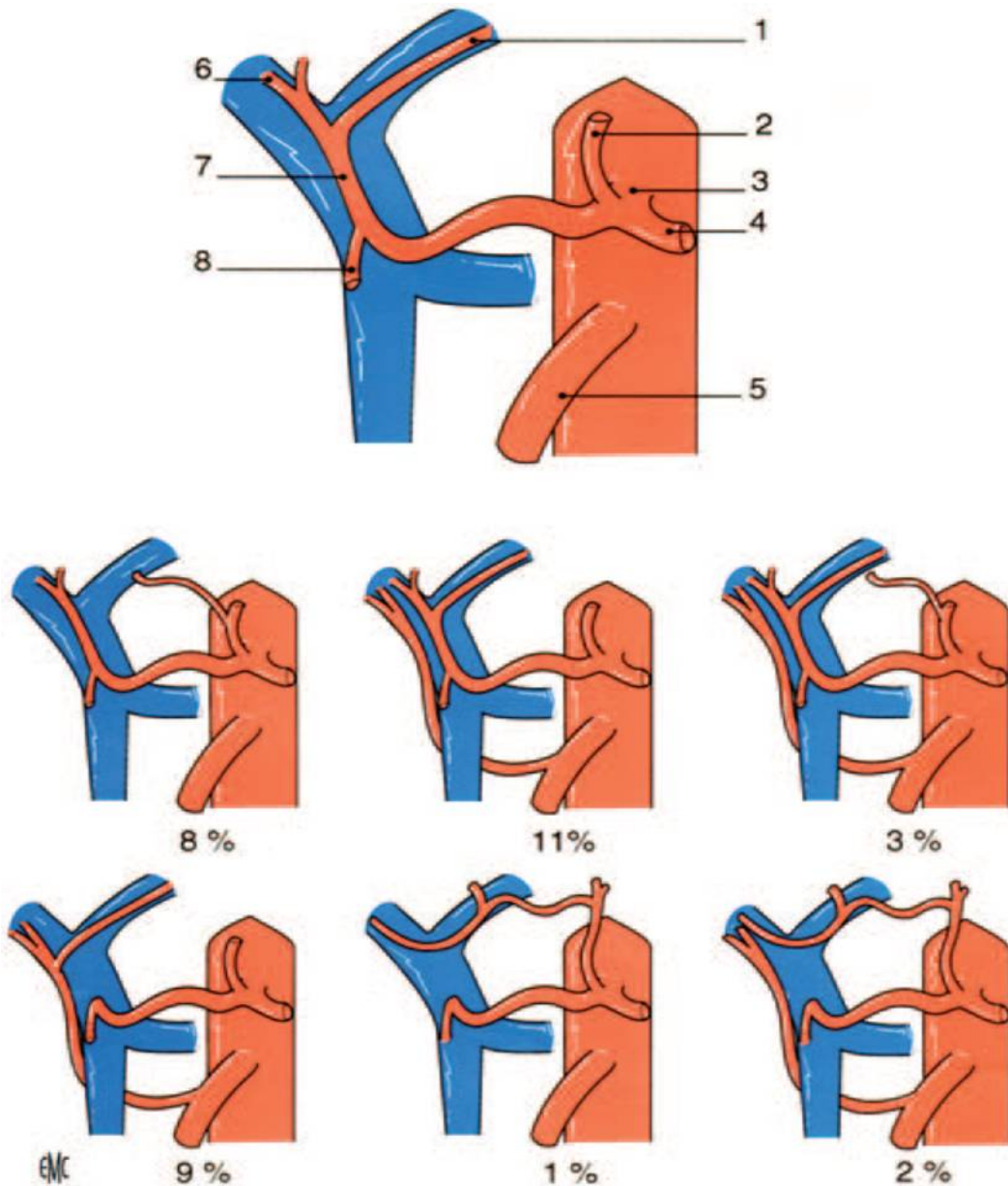


Figure 8: Différentes dispositions des artères hépatiques [11].

Variations des artères hépatiques. La disposition modale, hépatique moyenne, vascularisant la totalité du foie (hépatique moyenne/foie total), représentée sur la figure supérieure, est rencontrée dans 76 % des cas.

1. Branche droite de l'artère hépatique moyenne ; 2. Artère coronaire stomacique ; 3. Tronc coélique ; 4. Artère splénique ; 5. Artère mésentérique supérieure ; 6. Branche gauche de l'artère hépatique moyenne ; 7. Artère hépatique moyenne ; 8. Artère gastroduodénale.

1.5.3 Veine porte (VP) [12]

La plus volumineuse et la plus postérieure, elle constitue l'élément directeur du pédicule portal. Elle amène au foie le sang veineux de la partie sous diaphragmatique du tube digestif, du pancréas et de la rate. Au niveau du hile, elle se divise en veine porte droite et gauche.

1.5.3.1 Origine

Elle prend son origine en arrière de l'isthme du pancréas, un peu à droite de la ligne médiane, à hauteur de L2, par la confluence :

- De la veine mésentérique supérieure, verticale et ;
- Du tronc spléno-mésaraïque constitué lui-même par la réunion de la veine splénique et de la veine mésentérique inférieure.

1.5.3.2 Trajet

Large de 15 mm et long de 8 cm, la veine porte empreinte un trajet oblique en haut, à droite et un peu en avant, qui est divisé en 2 portions successives :

- La portion duodéno pancréatique ;
- La portion épiploïque.

Seule cette dernière fait partie de la triade du pédicule hépatique.

1.5.3.3 Terminaison

A la partie droite du hile hépatique, le tronc porte se termine en se bifurquant à angle obtus en 2 branches, droite et gauche, qui vont pénétrer dans le parenchyme.

1.5.3.4 Collatérales

Au cours de son trajet, la veine porte reçoit des collatérales :

- Sur sa gauche, la veine coronaire stomacique et la veine pylorique ;
- Sur sa droite, la veine pancréatico-duodénale supérieure droite et les veines cystiques.

1.5.3.5 Variantes anatomiques

La bifurcation portale modale existe dans 70 % à 80 % des cas. Les variantes anatomiques intéressent essentiellement la branche portale droite :

- Absence du tronc de la branche portale droite qui peut être le fait d'une trifurcation (gauche, antérieure droite et postérieure droite). C'est la variante la plus fréquente (10%) ;
- Absence du tronc de la branche portale droite avec naissance de la branche sectorielle postérieure sur le tronc porte (5 %) ;
- Absence du tronc de la branche portale avec naissance de la branche sectorielle antérieure droite sur la branche portale gauche (2 %).

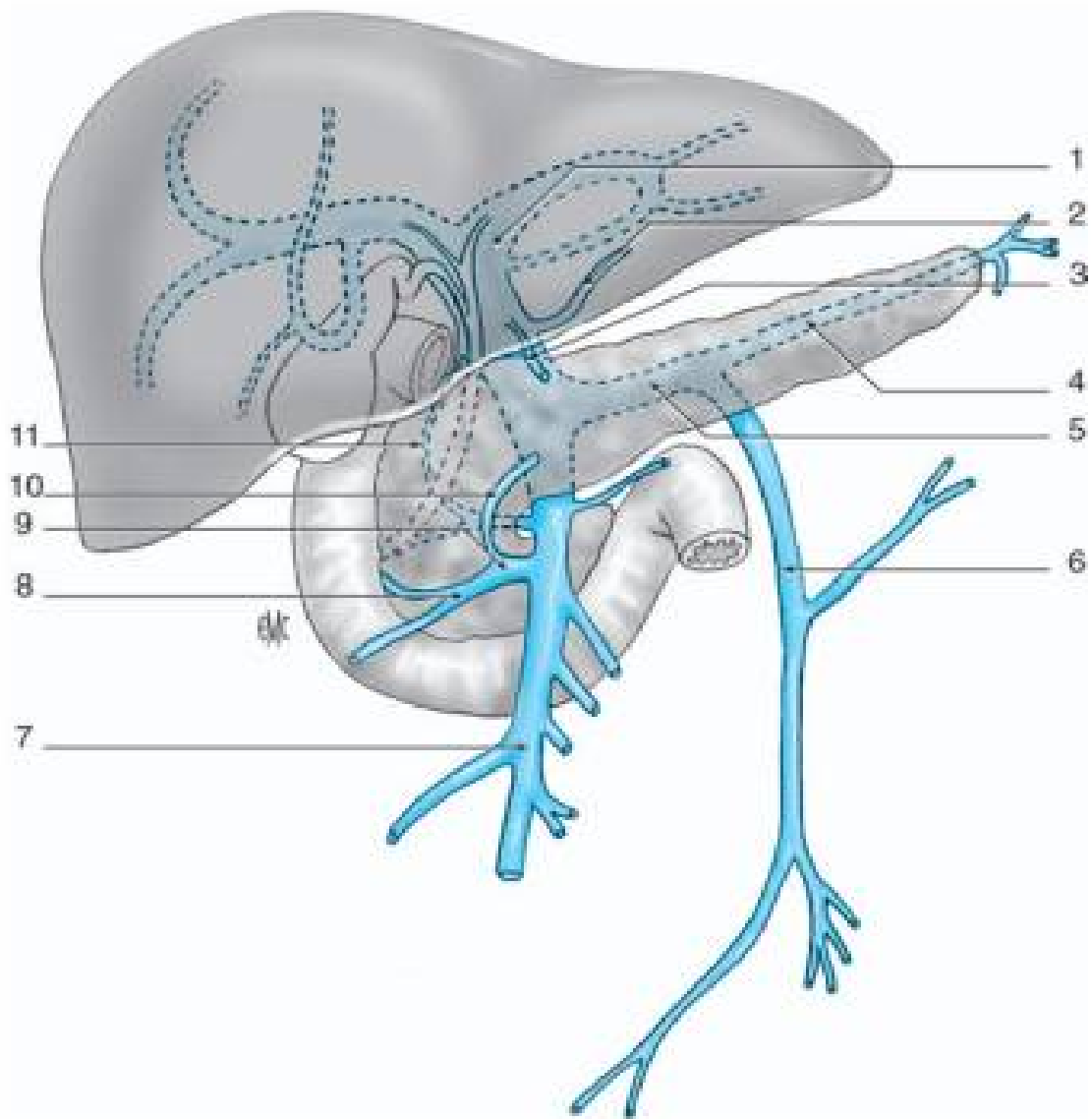


Figure 9: Constitution de la veine porte [20].

Constitution de la veine porte. 1. Tronc porte ; 2. Veine gastrique gauche (ancienne coronaire stomachique) ; 3. Veine gastrique droite (ancienne veine pylorique) ; 4. Veine splénique ; 5. Tronc splénomésaraïque ; 6. Veine mésentérique inférieure ; 7. Veine mésentérique supérieure ; 8. Veine pancréaticoduodénale inférieure ; 9. Tronc gastrocolique de Henle ; 10. Veine gastroépiploïque droite ; 11. Veine pancréaticoduodénale supérieure.

1.5.4 Voies biliaires extra hépatiques [21]

1.5.4.1 Branches d'origine du canal hépatique

Les deux branches d'origine du canal hépatique émergent directement du sillon transverse, ou bien chacune d'elles se constitue dans le hile même par la réunion de deux ou trois canaux biliaires.

1.5.4.2 Canal hépatique

Le canal hépatique fait suite au confluent de ces deux racines. Il descend obliquement en bas, à gauche et un peu en arrière, le long du bord libre du petit épiploon.

1.5.4.3 Cholédoque

Le canal cholédoque continue le canal hépatique et s'étend jusqu'à la grande caroncule de la deuxième portion du duodénum.

Il est constitué par la fusion des conduits cystique et hépatique commun. Il se termine soit en fusionnant avec le conduit pancréatique pour former l'ampoule hépato-pancréatique, soit directement au niveau de la papille majeure.

1.5.4.4 Vésicule biliaire

C'est un réservoir membraneux appliqué sur la face inférieure du foie où la vésicule creuse la fossette cystique.

On distingue à la vésicule un fond, un corps et un col.

1.5.4.5 Canal cystique

Il fait communiquer la vésicule biliaire avec le canal hépato-cholédoque.

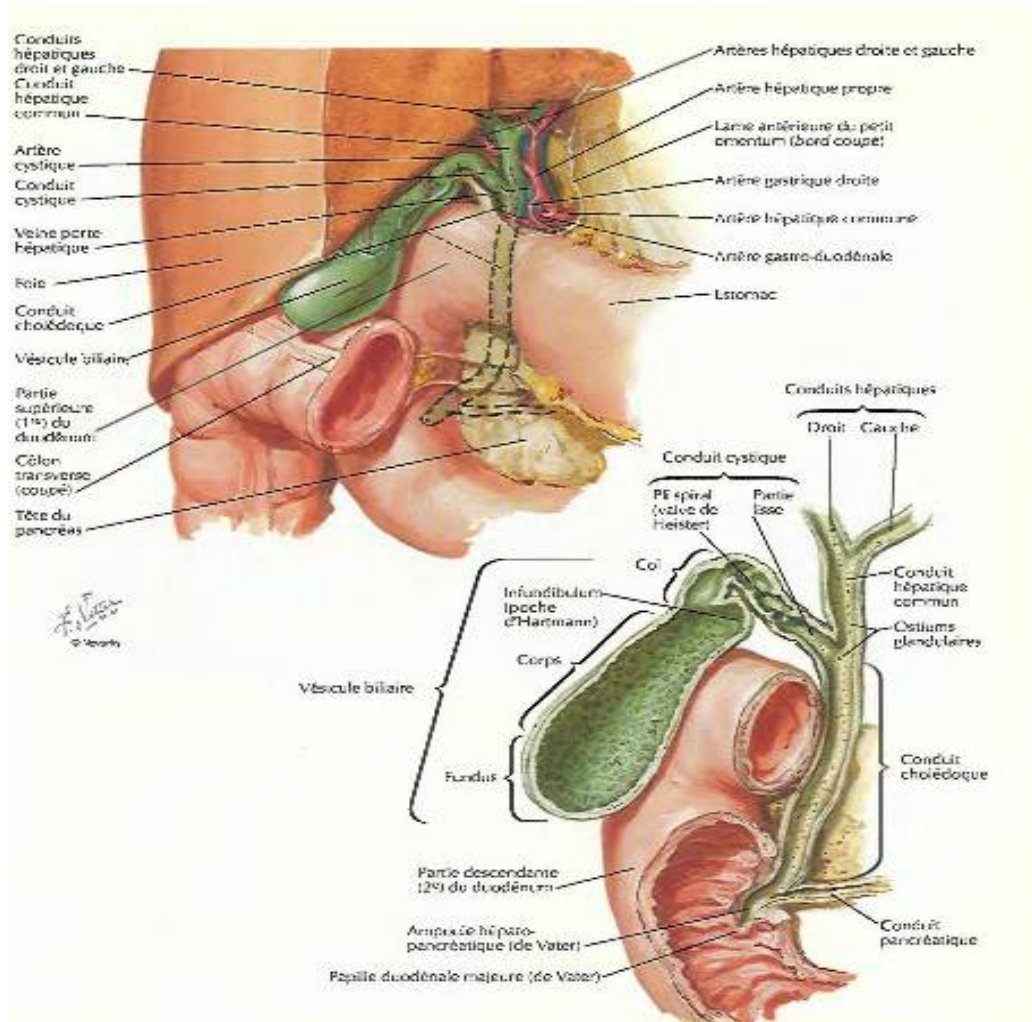
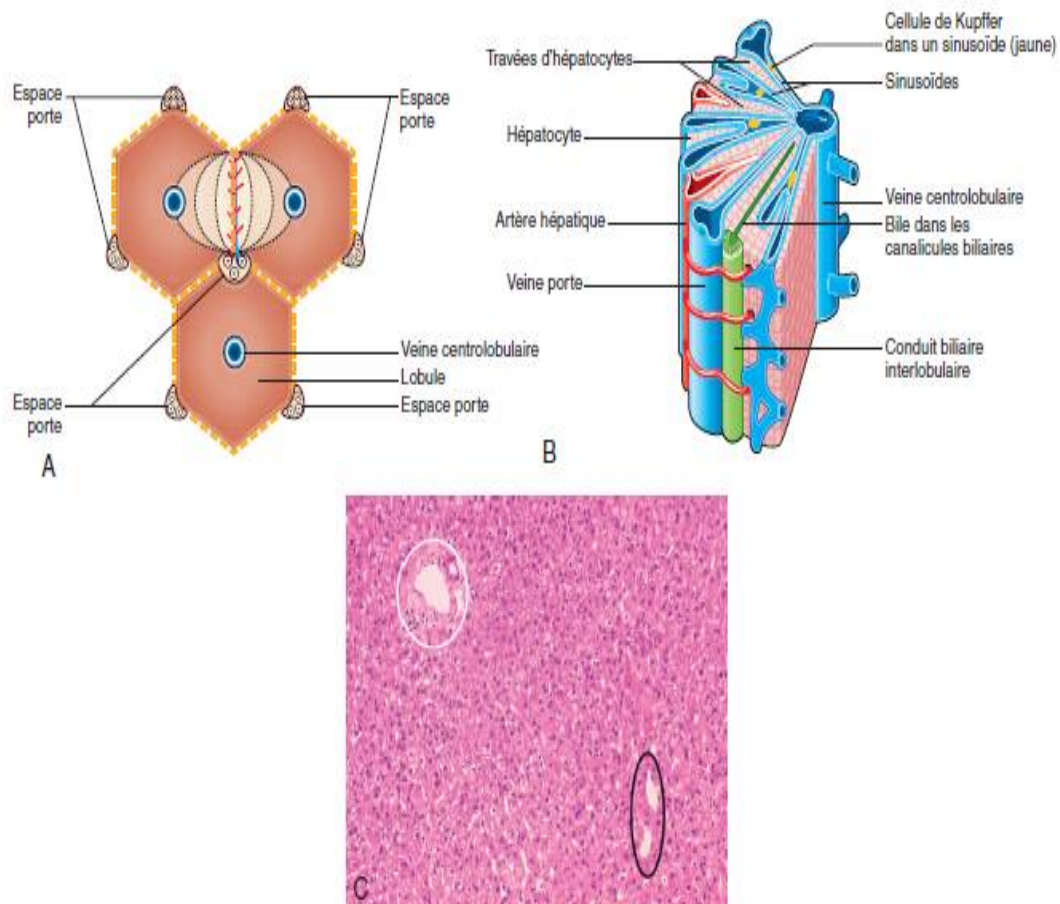


Figure 10: Vésicule biliaire et conduit biliaires extra-hépatiques [21].

2 Histologie du foie [22]

Le parenchyme hépatique est organisé en lobules, schématiquement hexagonaux, avec un espace porte à chaque sommet. Cependant, il n'existe pas de séparation visible entre les lobules : il s'agit plus d'une schématisation de l'organisation du tissu.



Les lobules sont centrés par une veine centrolobulaire. Entre les espaces portes et la veine centrolobulaire, les travées d'hépatocytes sont séparées par des sinusoides. On peut définir dans le lobule la zone périportale, médiolobulaire et centrolobulaire.

Les hépatocytes sont des cellules polygonales de grande taille organisées en travées de 1 à 2 cellules d'épaisseur. Ce sont des cellules polarisées (pôle basal du côté sinusoidal, pôle apical du côté canaliculaire).

Le canalicule biliaire est un espace intercellulaire d'environ 1 μm d'épaisseur, situé entre le pôle canaliculaire de deux ou trois hépatocytes. Cet espace est délimité par des jonctions serrées entre les membranes cytoplasmiques des hépatocytes.

Il forme un réseau qui draine la bile synthétisée par les hépatocytes jusqu'à proximité de l'espace porte. Les canalicules ne sont pas visibles sur une coupe histologique avec la technique habituelle.

La première rangée d'hépatocytes au contact d'un espace porte est appelée la lame bordante hépatocytaire.

Les hépatocytes ont un rôle métabolique majeur (notamment la synthèse de protéines, lipides, glucides, synthèse de la bile, détoxification).

Les hépatocytes ont tous le même aspect histologique, bien que leurs activités métaboliques diffèrent entre les régions centrales (périveineuses) et périphériques (périportales) du lobule.

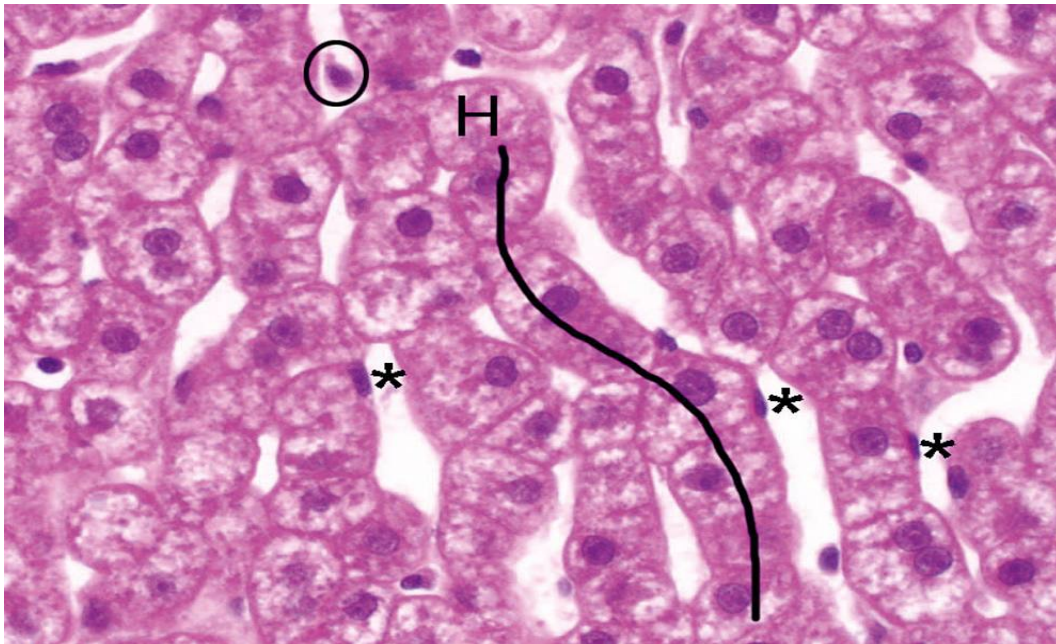


Figure 12: Hépatocyte [22].

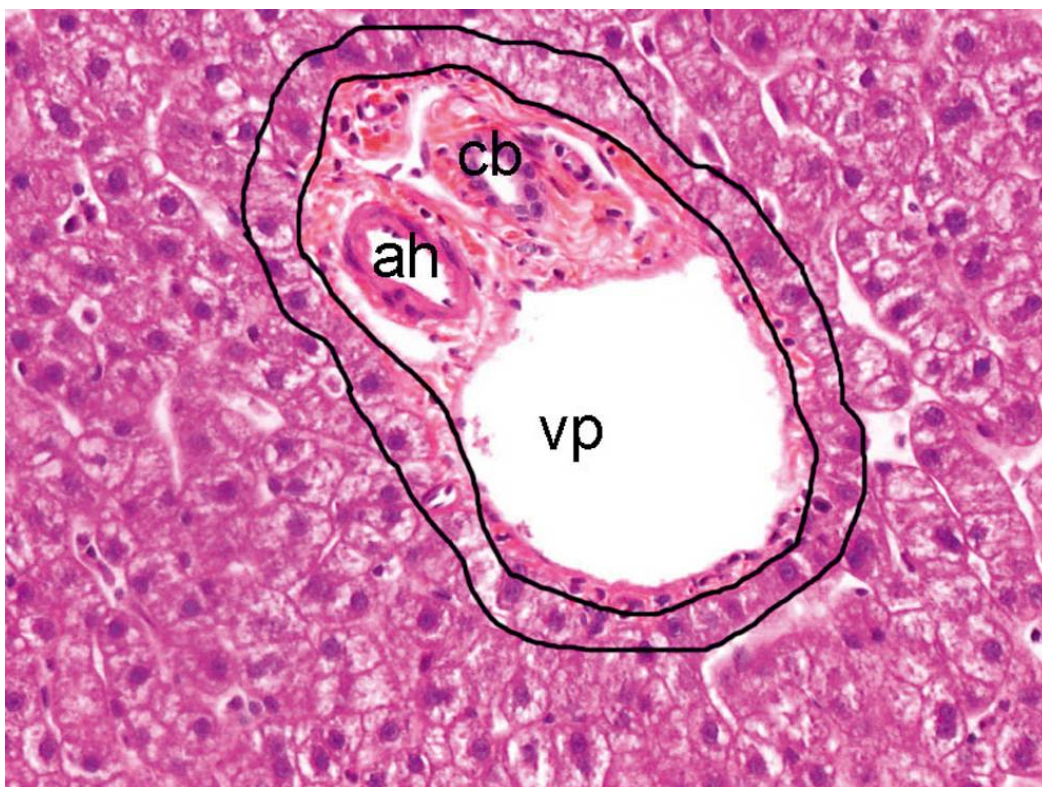


Figure 13: Espace porte avec une branche de la veine porte (vp), de l'artère hépatique (ah) et un conduit biliaire inter lobulaire (cb). Les hépatocytes situés entre les deux traits noirs sont les hépatocytes de la lame bordante [22].

Les sinusoides séparent les travées hépatocytaires. Ils sont bordés de cellules endothéliales et de cellules de Küpffer (histiocytes tissulaires).

Les cellules endothéliales sinusoidales reposent sur une fine trame conjonctive appelée trame réticulinique qui ne constitue pas une véritable membrane basale.

Entre les cellules endothéliales et les hépatocytes se trouve l'espace de Disse qui contient les cellules étoilées du foie. Ces cellules stockent la vitamine A et ont un rôle important dans les processus de fibrose hépatique.

Les sinusoides drainent le sang provenant de l'espace porte (acheminé par les branches terminales de la veine porte et de l'artère hépatique) vers les veines centrolobulaires (qui se drainent ensuite vers les veines hépatiques).

Les sinusoides apportent aussi de nombreuses cellules immunitaires (cellules dendritiques, lymphocytes, etc...) qui contribuent aux défenses du foie face aux agressions extérieures.

L'espace porte est constitué d'un tissu conjonctif contenant en général :

- Une branche de la veine porte ;
- Une ou deux branches de l'artère hépatique ;
- Un ou deux conduits biliaires interlobulaires bordés par un épithélium cubique simple, fait de cholangiocytes.

Le sang portal et artériel hépatique arrive au foie par le hile. Les vaisseaux se divisent et sont alors situés dans des espaces portes de grande taille (segmentaires) puis de plus petite taille (septaux). Les espaces portes de plus petite taille sont ceux situés aux extrémités des lobules.

Le sang veineux portal et artériel s'écoule ensuite dans les sinusoides et ressort par la veine centrolobulaire.

La bile est produite pour la plupart par les hépatocytes. La bile hépatocyttaire circule au sein du lobule dans le réseau des canalicules biliaires (dont les parois sont les membranes cytoplasmiques du pôle apical des hépatocytes).

À proximité des espaces portes, la bile va rejoindre un système canalaire à paroi propre, bordé de cellules biliaires (cholangiocytes).

Il s'agit d'abord, à proximité de l'espace porte, du conduit de Hering et du ductule périportal puis du conduit biliaire interlobulaire situé dans l'espace porte.

Ensuite les conduits biliaires interlobulaires se réunissent et seront situés dans les espaces portes de grande taille (septaux et segmentaires).

Ils vont enfin constituer les voies biliaires. La bile sort du foie au niveau du hile par le conduit hépatique commun.

3 Rappel physiologique du foie [23]

Le foie remplit quatre grandes fonctions : synthèse et stockage de protéines, lipides et glucides, détoxification, métabolisation des déchets, production et excrétion de la bile.

3.1 Synthèse de protéines, lipides et glucides

Le foie synthétise plusieurs types de protéines, la plus importante étant l'albumine. Cette protéine, dite plasmatique, a un rôle de régulation de l'eau dans le corps.

Il produit également des protéines indispensables à la coagulation sanguine, appelés cofacteurs de coagulation, et diverses enzymes intervenant dans de nombreux processus de l'organisme.

Le foie synthétise les deux tiers du cholestérol que nous utilisons, le tiers restant étant issu de l'alimentation. Certes l'excès de cholestérol est associé à des risques cardiovasculaires, cependant le cholestérol est une molécule indispensable au renouvellement cellulaire ainsi qu'à la production de certaines hormones.

Il stocke également les vitamines A, D, E et K.

Enfin, le foie synthétise des glucides complexes et des triglycérides à partir des produits de notre alimentation. Il stocke ensuite ces molécules pour pouvoir les utiliser quand l'organisme en a besoin.

Par exemple, entre les repas, le relargage de glucides par le foie dans le sang permet de maintenir un apport de « carburant » constant au cerveau gros consommateur.

3.2 Détoxification

Les médicaments, les polluants divers que nous ingérons ou respirons et qui passent dans le sang seront soit directement éliminés par les reins s'ils sont solubles dans l'eau, soit ils devront être transformés à l'aide d'enzymes avant de pouvoir être éliminés s'ils sont solubles dans les corps gras.

Ces enzymes sont majoritairement présentes dans le foie mais aussi dans les poumons, les reins, les intestins.

3.3 Métabolisation des déchets

Le fonctionnement de notre organisme produit un certain nombre de déchets qu'il faut éliminer en particulier l'ammoniac résultant de la dégradation des protéines et la bilirubine résultant de la destruction des cellules sanguines dans le cadre de leur cycle de renouvellement.

Le foie transforme l'ammoniac en excès très toxique en urée qui sera éliminée par les reins. La bilirubine est produite par la rate et transformée par le foie pour être éliminée via la bile.

3.4 Production et excrétion de la bile

La bile est une combinaison de sels biliaires, des déchets et toxines rejetés par le foie. Les sels biliaires sont produits à partir du cholestérol.

Ils facilitent la digestion des lipides en les émulsionnant et évitent que le cholestérol en excès excrété dans la bile ne se précipite dans les voies biliaires ou la vésicule biliaire et forme ainsi ces calculs hépatiques.

La bile est produite en continu à raison d'environ 600 ml par jour. Elle est stockée dans la vésicule biliaire. La vésicule se contracte quand des lipides contactent la paroi du duodénum ce qui a pour effet de déverser la bile qui va favoriser leur digestion.



***DEFINITION
DE L'ICTERE***

II. DEFINITION DE L'ICTERE [24]

L'ictère est caractérisé par une coloration jaune à bronze, généralisée des téguments, due à une augmentation de la bilirubinémie.

La bilirubinémie normale est inférieure à 20 $\mu\text{mol/L}$. Une bilirubinémie comprise entre 20 et 40 $\mu\text{mol/L}$ est anormalement élevée mais cette élévation est indétectable par l'inspection du patient.

L'ictère apparaît lorsque la bilirubinémie dépasse 40 $\mu\text{mol/L}$. Un ictère léger, ou débutant, est visible en regard de la sclère oculaire, endroit le plus clair des téguments.



***CLASSIFICATION
DE L'ICTERE***

III. CLASSIFICATION DE L'ICTERE [25]

1 Ictère à bilirubine libre : $\geq 70\%$ bilirubine totale

1.1 Hyperproduction de la bilirubine par hémolyse (les capacités de captation et d'excrétion hépatocytaire sont alors dépassées) ;

1.2 Déficit en glycuconjugaison, la production de bilirubine libre est alors normale (maladie de Gilbert ou syndrome de Crigler-Najar).

2 Ictère à bilirubine conjuguée : $\geq 70\%$ bilirubine totale

2.1 Cholestase intra-hépatique :

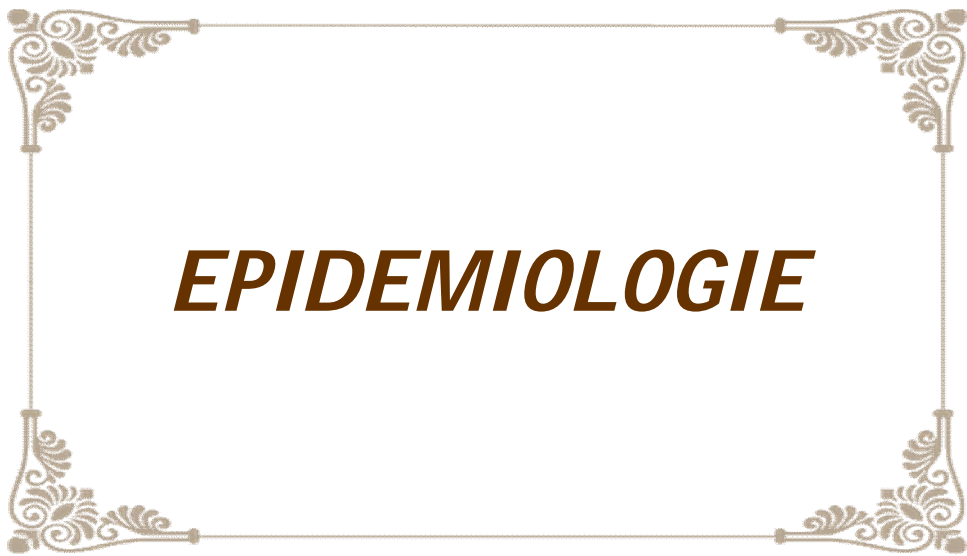
- Altération des systèmes de transport et de sécrétion de la bile par les hépatocytes (cholestase hépatocellulaire ou canaliculaire) ;
- Obstruction des voies biliaires intra-hépatiques.

2.2 Cholestase extra-hépatique :

Obstruction des voies biliaires situées en aval du foie.

3 Ictère à bilirubine mixte

Environ 50% de la bilirubine libre et 50% de bilirubine conjuguée : rares déficits constitutionnels ($< 0,1$ cas /million) d'une des étapes intra-hépatocytaires de la synthèse biliaire.



EPIDEMIOLOGIE

IV. EPIDEMIOLOGIE

1 Agents pathogènes

La plupart des agents biologiques sont des êtres vivants (ex : bactéries, virus, champignons, parasites...). Ils proviennent tous d'une source appelée "réservoir" (ex : homme, animaux (bovins, rongeurs, porcs, chiens), objet contaminé, eau, air...).

Lorsque les agents biologiques s'échappent du "réservoir", il y'a risque de contamination causant ainsi différents type d'infections.

Parmi les agents pathogènes, nous pouvons citer : EBV, CMV, VHB, VHA, VHC, VHE, VHD, VIH, ...etc.

Les principales causes infectieuses de l'ictère fébrile sont [26, 27] :

- Ictère à bilirubine libre : Paludisme, Babésiose, *Mycoplasma pneumoniae*, *Clostridium perfringens*, *Bartonella baciliformis*, EBV, CMV, VHB, VHA, VIH.
- Ictère à bilirubine conjugué : Hépatites virales++++, Leptospiroses, Infections bactériémiques, Abscesses à pyogènes, Amibiases, Angiocholite : lithiase+++ , compression par kyste, abscesses, adénopathies, parasite (douve, ascaris).

2 Modes de transmission

Le mode de transmission dépend de l'agent pathogène en cause. Ainsi, nous pouvons distinguer :

2.1 Hépatites Virales

2.1.1 Hépatite Virale A (VHA)

Le VHA est essentiellement transmis par voie oro-fécale soit par l'intermédiaire des mains souillées par des selles contenant le virus, soit par l'intermédiaire de l'eau ou d'aliments souillés [28].

Elle se fait ainsi directement à partir de l'eau contaminée (boisson, baignade) [29, 30] ou de crustacés ingérés crus (qui filtrent une grande quantité d'eau contenant le virus), soit indirectement par contamination de fruits ou légumes lavés avec de l'eau infectée [31].

En plus du mode de transmission oro-fécale le plus important dans la contamination par le VHA, la transmission peut se faire également par voie sanguine (la transmission parentérale du VHA est rare car la virémie est transitoire et son amplitude reste mal connue), sexuelle ou transcutanée [32, 33].

Néanmoins, des cas sont régulièrement décrits : Il s'agit d'HVA post transfusionnelles [34] ou liées à l'utilisation de médicaments dérivés du sang chez les hémophiles notamment [35, 36] ou encore chez l'adulte transmises par toxicomanie intraveineuse [37, 38].

Le virus de l'hépatite A est retrouvé dans la salive ou dans des sécrétions nasopharyngées. Cependant, une transmission par ces liquides biologiques n'a pas été démontrée.

L'hépatite A est une maladie sexuellement transmissible, mais uniquement dans le groupe des homosexuels masculins ayant des contacts oro-anaux.

Quant à la transmission verticale de la mère à son fœtus ou à son nouveau-né, elle est pour ainsi dire inexistante. Toutefois, la possibilité d'une contamination du nouveau-né est suggérée lors d'une hépatite virale A maternelle en fin de grossesse ou dans les jours suivant l'accouchement [39].

Par voie transcutanée, la transmission est possible par des objets de toilette contaminés [40, 41].

2.1.2 Hépatite Virale B (VHB)

Le VHB est un virus relativement résistant, ce qui lui confère une contagiosité très élevée beaucoup plus importante que celle des autres virus. Le virus peut garder son pouvoir infectant après plus de 7 jours dans le milieu extérieur. Il résiste pendant 10 heures à 60°C et pendant 5 minutes à 100°C [42].

Il existe quatre principaux modes de transmission :

2.1.2.1 Transmission sexuelle [43]

Le risque de contamination par voie sexuelle varie de 30 à 80%. La voie sexuelle représente un mode de transmission fréquent entre une personne porteuse de l'antigène HBs et son partenaire.

Dans les pays industrialisés, dont l'incidence la plus élevée est observée chez les jeunes adultes, les comportements sexuels à risque en particulier le multi partenariat et les relations homosexuelles ou bisexuelles sont responsables d'au moins un tiers des nouveaux cas.

2.1.2.2 Transmission parentérale [43]

Les expositions percutanées à l'origine de la transmission du virus de l'hépatite B (VHB) comprennent l'usage de drogues par voie intraveineuse, le tatouage et le piercing, mais aussi lors des soins, la transfusion de sang ou de produits sanguins, et l'utilisation de matériel médical contaminé.

Dans les pays industrialisés, grâce à l'application des précautions universelles en milieu de soins, à la vaccination des personnels soignants ainsi qu'à la sélection des donneurs de sang et au dépistage des marqueurs de l'infection, les risques liés aux soins ou transfusionnels ont considérablement diminué ; voire pratiquement disparu.

2.1.2.3 Transmission verticale

La transmission périnatale d'une mère atteinte d'une infection chronique à son nouveau-né (transmission verticale) se produit lors de l'accouchement ou transplacentaire lorsque les femmes enceintes ont un haut niveau de répllication du VHB, ou soit d'une transmission horizontale périnatale entre enfants lorsque ceux-ci sont élevés ensemble [44].

A savoir que l'allaitement maternel n'intervient pas dans le risque de transmission verticale du VHB, du moins en ce qui concerne le risque pour le nouveau-né de devenir porteur chronique de l'AgHBs [45].

Au Maroc, le Programme National d'Immunisation (PNI) actuel a inscrit le vaccin contre l'hépatite virale B.

2.1.2.4 Transmission horizontale

La transmission horizontale lors de contacts proches, autres que sexuels, elle pourrait survenir autour d'un porteur chronique du VHB, en présence de lésions comme des ulcérations ou abrasions buccales et d'expositions répétées directes ou par l'intermédiaire d'effets personnels (brosse à dents, rasoir, etc.).

Elle s'aggrave souvent par les mauvaises conditions d'hygiène et la promiscuité importante [43].

La transmission par la salive est possible puisque le virus est présent dans ce liquide biologique, mais il pourrait être détruit par les enzymes salivaires, notamment quand la concentration virale est faible [46].

2.1.3 Hépatite Virale C (VHC)

La transmission du VHC est exclusivement parentérale et se fait par contact direct ou indirect du sang d'un sujet sain avec celui d'un sujet infecté.

2.1.3.1 Transfusion de produits sanguins

Le risque de transmission transfusionnelle a été lié à plusieurs facteurs à savoir :

- La prévalence de l'infection virale C chez les donneurs de sang ;
- La date de transfusion ;
- Le nombre et le type de produits transfusés qui rendent compte de la fréquence de l'infection dans certains groupes comme les hémophilies ou les thalassémiques [47, 48].

2.1.3.2 Toxicomanie intraveineuse

Ce mode de transmission constitue actuellement la principale source de contamination par le VHC. La séroprévalence du VHC reste élevée 50% à 80% chez les anciens usagers de drogue par voie intraveineuse [47, 48].

Le risque était lié au partage des seringues lors des premières injections, d'une incarcération, du partage du petit matériel nécessaire aux injections (filtre, cuillère) [49].

Actuellement l'usage de drogue représente le mode de nouvelle contamination le plus fréquent. Ainsi en 2014, le mode de contamination suspecté était l'usage de drogue intraveineux pour 46% des hommes et 19% des femmes [50].

2.1.3.3 Transmission nosocomiale

La transmission a pu être fréquente dans les années 1950-1970 du fait que le matériel à usage unique n'existait pas et que les mesures de désinfection étaient inappropriées pour éliminer le VHC [48].

Aujourd'hui, elle relèverait principalement de l'utilisation de matériels mal ou non désinfectés.

Des cas de transmission nosocomiale de malade à malade par l'intermédiaire d'objets souillés ont été démontrés : au cours de procédures chirurgicales invasives (endoscopie et biopsie, coloscopie, cathétérisme), de procédures anesthésiques, dans des centres d'hémodialyse, de soins dentaires, d'acupuncture ou encore l'utilisation d'auto-piqueurs lors du dosage de la glycémie ou par les mains du personnel soignant.

2.1.3.4 Exposition professionnelle

La contamination est liée à une blessure accidentelle avec une aiguille souillée par du sang infecté avec une estimation de 1,5 et 5%, pouvant atteindre 10%, lorsque le « sujet source » est hautement virémique.

2.1.3.5 Transmission sexuelle [51]

La transmission sexuelle du VHC est très faible, variant de 0% à 5%, qu'il s'agisse de rapports homosexuels ou hétérosexuels. En effet, il est possible d'être contaminé lors des rapports sexuels pendant les règles, d'infections génitales ou de lésions des organes sexuels.

Il reste impossible d'affirmer que la contamination du partenaire n'est pas due au partage des objets de toilette ou à l'exposition à des facteurs de risque. Les experts s'accordent pour ne pas insister sur le port de préservatif dans les couples monogames et stables dont l'un des deux partenaires est VHC positif.

Ils conseillent cependant de se protéger lors des rapports sexuels en cas de plaie de la muqueuse génitale.

2.1.3.6 Transmission verticale de la mère à l'enfant [51]

La contamination materno-fœtale est de l'ordre de 3%, le risque d'autant plus élevée lorsque la mère est co-infectée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avec une estimation de l'ordre de 20%, cela s'expliquerait par l'influence néfaste de l'infection VIH sur l'infection VHC qui augmenterait la réplication du VHC et donc par la même occasion la charge virale.

2.1.3.7 Transmission intrafamiliale [52]

Cette transmission est confirmée par une prévalence des anticorps anti VHC plus importante chez les membres de la famille du patient VHC positif que dans la population générale.

Elle se fait par partage d'objet potentiellement en contact avec le sang tels que les ciseaux, rasoir, brosse à dent etc...

2.1.4 Hépatite Virale D (HVD)

Le virus de l'hépatite delta (VHD), présente les mêmes modes de transmission que ceux de l'hépatite B : la transmission est surtout parentérale (usage de drogues en intraveineux) en Europe ou aux Etats-Unis, mais aussi sexuelle (notamment chez les homosexuels masculins), materno-foetale ou horizontale et il ne peut infecter que des sujets porteurs du VHB [53].

2.1.5 Hépatite Virale E (VHE)

Nous pouvons distinguer :

2.1.5.1 Transmission oro-fécale

C'est le principal mode de transmission du virus dans les pays en voie de développement.

La transmission du virus se fait classiquement selon le modèle du péril fécal : eau de boisson peu ou pas traitée, puisée dans des puits contaminés ou directement dans le fleuve ou la rivière, fuites dans les canalisations d'eau potable qui entraînent la contamination de l'eau circulante par le milieu extérieur (champs, puits et mares) ou encore les inondations, autres catastrophes naturelles voire les guerres, entraînant un dysfonctionnement du système hydraulique [54].

2.1.5.2 Transmission mère-enfant

On considère que l'infection de la mère provoque un passage transplacentaire du VHE dans 66% des cas pendant la phase aiguë de la maladie (c'est à- dire que l'on peut détecter de l'ARN viral dans le placenta). Cette contamination est majeure lors du troisième trimestre de grossesse à cause de micro brèches du placenta qui vont permettre le mélange du sang fœtal et du sang maternel [54].

2.1.5.3 Transmission parentérale

La transmission parentérale demeure exceptionnelle. Elle est possible du fait d'une phase virémique précédant les symptômes cliniques et biochimiques.

Dans les pays industrialisés, au moins 6 cas ont été décrits en France et au Japon par transfusion de produits sanguins labiles en 2008 [55].

2.2 Leptospirose

En zone tempérée, la transmission est maximale en été et en automne alors qu'en zone intertropicale, celle-ci est quasi continue.

Les animaux infectés disséminent les leptospires dans l'environnement par voie urinaire, exposant ainsi tout animal sensible à la maladie à une contamination [56, 57].

L'homme s'infecte soit par voie directe (morsure d'un rat ou contact direct avec les urines des rongeurs) mais surtout par voie indirecte dans un environnement souillé par les urines d'un animal infecté : L'eau, et les surfaces contaminées par les urines des animaux porteurs ; la bactérie étant résistante dans les milieux naturels notamment humides et dont le pH est neutre ou légèrement alcalin [58, 59].

Les leptospires pénètrent dans l'organisme humain par les muqueuses intactes telles la conjonctive, la muqueuse nasopharyngée, ou les poumons, en cas d'inhalation d'eau, et à la faveur de plaies ou d'excoriations même minimales de la peau (peau saine macérée ou ramollie par l'eau) [59].

La transmission interhumaine est exceptionnelle, que ce soit par voie urinaire, sexuelle ou via l'allaitement ou transplacentaire.

Tableau I: Durée de vie des leptospires dans différents milieux de l'environnement [59]

Eau de robinet, pH 5	2 jours
Eau de robinet, pH 7	28 jours
Eau de mer	18 à 24 jours
Ordures	10 jours
Sol mouillé	35 jours
Sol saturé d'urines	06 mois

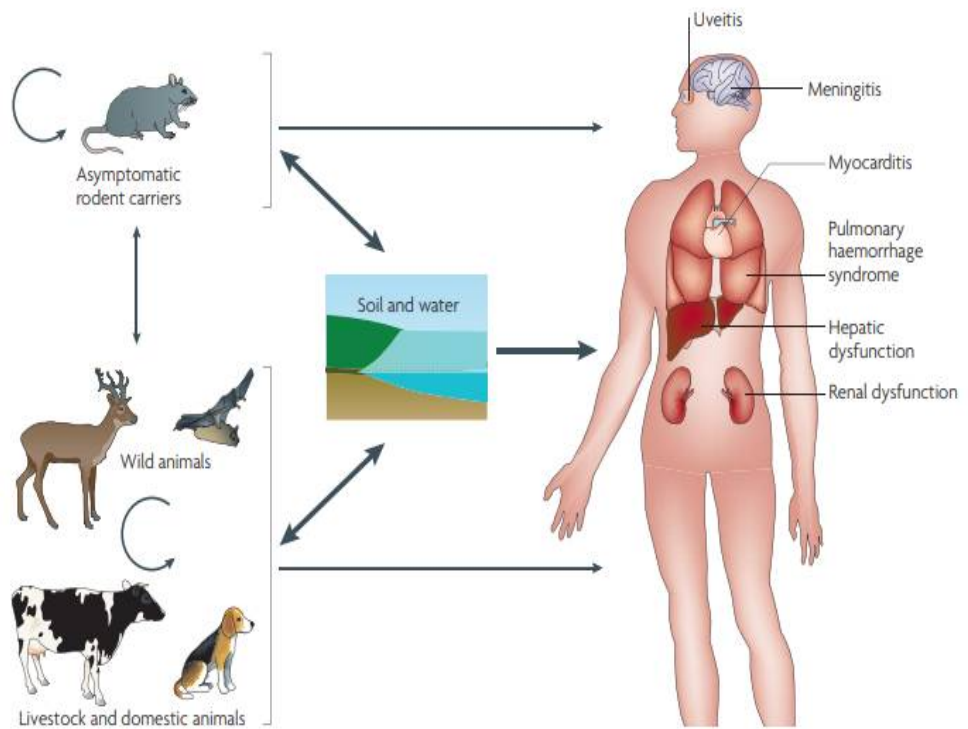


Figure 14: Cycle d'infection de la leptospirose [60].

2.3 Paludisme [61]

La transmission la plus fréquente est la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle. La phase sanguine du cycle du parasite rend ainsi possible d'autres modes de contamination : transmission congénitale, transfusionnelle, par greffe d'organe ou transmission accidentelle chez le personnels de santé manipulant du sang contaminé.

En pratique, ces transmissions sont tout à fait exceptionnelles et n'influencent pas l'épidémiologie de la maladie.

La transmission du paludisme par l'anophèle, nécessite des conditions climatiques, telles que le régime des précipitations, la température et l'humidité (température > 18°C pour *P. falciparum* et > 16° pour *P. vivax*) et d'altitude (< 1500 m en Afrique).

D'où la notion de stabilité du paludisme :

- Paludisme instable : c'est un profil de transmission brève avec une durée de vie brève de l'anophèle. Ce qui engendre peu de prémunition des habitants et une forte mortalité à tout âge ;
- Paludisme stable : c'est un profil de transmission prolongée avec une circulation anophélienne pérenne. L'anophèle est anthropophile et à une espérance de vie longue, cela engendre une prémunition rapide mais une forte mortalité infantile.

L'Afrique intertropicale présente globalement un profil de paludisme stable, sauf dans le centre de certaines grandes villes, à une altitude supérieure à 1500 m et dans les zones de transmission faible comme le Sahel.

Il existe schématiquement cinq faciès épidémiologiques du paludisme en Afrique :

- Le faciès équatorial dans la forêt et les savanes post-forestières : paludisme stable avec transmission pérenne et prémunition forte dès l'âge de 5 ans ;
- Le faciès tropical dans les savanes humides : paludisme stable avec transmission saisonnière longue > 6 mois et une prémunition établie à 10 ans ;
- Le faciès sahélien des savanes sèches et des steppes : paludisme instable avec transmission saisonnière courte < 6 mois (par exemple : août à novembre au Mali), prémunition plus longue à établir liée à la régularité de la transmission ;

- Le paludisme austral des plateaux du sud de l'Afrique : paludisme instable à transmission saisonnière, immunité apparemment peu solide, risque d'épidémies ;
- Le paludisme des montagnes entre 1000 et 1500 m : paludisme instable avec transmission limitée par la température (cap des 18°C), peu ou pas d'immunité, épidémies violentes (exemple : Burundi), grandes variations interannuelles en fonction de la température et de la pluviométrie, impact du réchauffement climatique.

2.4 Cytomégalovirus (CMV)

L'homme est le seul réservoir du virus et la transmission est uniquement interhumaine. Elle s'effectue par contact étroit avec des malades ou des personnes séropositives asymptomatiques (porteurs sains) excréant du virus dans les urines, les sécrétions cervicales, le lait, le sperme, la salive ainsi que les larmes.

Après une primo infection, l'excrétion virale dans les urines est plus ou moins prolongée [62].

Il existe cependant plusieurs modes de transmission :

- L'infection peut survenir pendant la grossesse (transmission verticale). La transmission se fait in utero par voie placentaire de la mère à l'enfant.
- Les femmes les plus exposées sont les femmes séronégatives ayant un enfant en crèche ou travaillant au contact de très jeunes enfants [63].
- La transmission verticale peut aussi être péri-natale ou post-natale après acquisition du virus lors de l'accouchement ou de l'allaitement [64, 65].
- Les enfants peuvent notamment se transmettre le virus entre eux par la salive en collectivité. L'infection se fait par voie pharyngée.
- Chez les adultes le mode de contamination le plus fréquent est la contamination par voie sexuelle. La séropositivité est corrélée au nombre de partenaires sexuels et à l'âge du premier rapport sexuel.

- Le dernier mode de contamination est iatrogène, par transfusion, transplantation d'organe et greffe de moelle ; la déleucocytation systématique des concentrés globulaires en a diminué le risque [62].

2.5. Virus d'immunodéficience humaine (VIH)

Chez les sujets infectés, le virus est présent dans le sang, les sécrétions génitales, le lait et d'autres liquide tels que le liquide céphalo-rachidien, le liquide broncho-alvéolaire, le liquide amniotique ou le liquide pleural. Le virus peut être retrouvé dans la salive, les larmes, les urines mais en une très faible quantité pour être source de contamination [66].

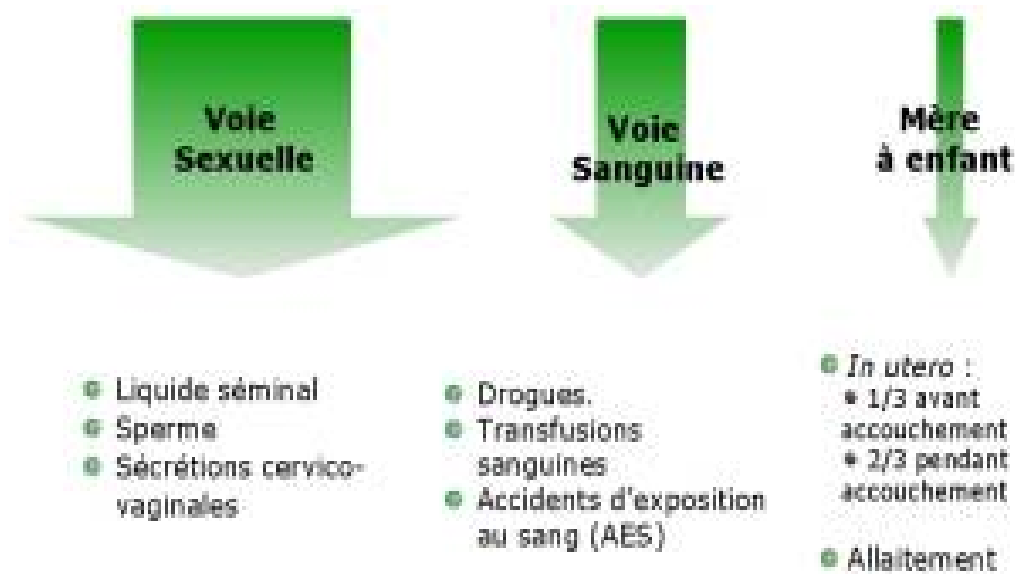


Figure 15: Différents modes de transmissions du VIH [67].

2.5.1 Transmission sexuelle

Le VIH est une infection sexuellement transmissible et c'est le mode de transmission le plus fréquent dans le monde. On estime que 80 à 85% de la transmission se fait lors des rapports sexuels non protégés d'une personne infectée à son/sa partenaire sexuel(le), par l'intermédiaire des muqueuses buccales, génitales ou rectales, lorsqu'elles sont en contact avec des sécrétions génitales ou du sang contaminés. Ces rapports peuvent être homosexuels ou hétérosexuels [68, 69].

2.5.2 Contamination par voie sanguine

Elle se fait par l'intermédiaire de sang contenant le virus (transfusion de sang et dérivés), l'amélioration de la sélection des donneurs et l'augmentation de la sensibilité des tests de dépistage ont permis de diminuer considérablement le risque de contamination par cette voie [70].

La toxicomanie intraveineuse, les pratiques des partages de seringues ou de produits entre les usagers de drogues par injection permettant l'inoculation d'une petite quantité de sang par voie intraveineuse d'une personne infectée à une autre, ce qui conduit à la transmission de l'infection à VIH [70, 71].

La contamination professionnelle qui est une transmission chez le personnel soignant n'a été documentée que dans les cas d'exposition à du sang ou du liquide contenant de façon visible du sang. Les accidents ayant entraîné une contamination par le VIH se sont produits au cours des blessures et piqûre avec du matériel médicochirurgical contaminé [72,73].

Les particularités en Afrique, il s'agit des pratiques traditionnelles comme les tatouages, la scarification, l'excision et la circoncision [70].

2.5.3 Contamination de la mère à l'enfant [74, 75]

La transmission du virus de la mère à l'enfant peut survenir à différentes étapes de la grossesse à savoir in utero dans les semaines qui précèdent l'accouchement, au moment de l'accouchement par voie muqueuse conjonctivale, ou à l'occasion de microlésions et au moment de l'allaitement.

Le taux de transmission materno-foetale du VIH1 est plus élevé de celui du VIH2 du fait de sa virulence et de sa charge virale.

La transmission peut être due à des facteurs liés au virus, à la mère, ou à la susceptibilité génétique de l'enfant.

3 Facteurs de risque

3.1 Hépatites virales

3.1.1 Hépatite virale A (VHA)

Les facteurs favorisant la survenue de l'hépatite virale A, sont le niveau socio-économique bas, le défaut d'hygiène, l'absence d'approvisionnement en eau potable et le contact interhumains [76, 77].

Les facteurs de risque d'hépatite A sont essentiellement les séjours touristiques dans les régions de haute ou moyenne endémie, la vie en promiscuité avec un sujet infecté et les patients ayant une hépatopathie chronique.

Elle concerne particulièrement l'entourage familial, les collectivités d'enfants, le personnel des crèches et des institutions pour handicapés, et d'une manière générale les adultes exerçant une activité de soins. Les employés des blanchisseries, les techniciens de laboratoires, les employés des égouts et des stations d'épuration sont également exposés. Les prisonniers, les toxicomanes, les homosexuels masculins, constituent aussi des groupes à risque [78,79].

3.1.2 Hépatite virale B (VHB)

Les facteurs de risque de l'hépatite virale B sont :

- Comportements sexuels à risque, en particulier le multi partenariat et les relations homosexuelles ;
- Personnes séropositives pour le VIH ou le VHC ;
- Personnels de santé : Les accidents d'exposition au sang (AES) peuvent être responsables de la transmission d'infections virales au personnel soignant, notamment le VHB, le VHC et le VIH [80] ;
- Séjour à l'hôpital [81] ;

- Patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives : A savoir les hémophiles, les dialysés, les insuffisants rénaux et les candidats à une greffe d'organe. Actuellement, la transmission du VHB via la transfusion ou la transplantation a été virtuellement éliminée dans les pays dont les donneurs sont dépistés pour l'AgHBs, c'est le cas du Maroc. Mais il est possible que, dans une phase très récente d'infection par le VHB, les donneurs de sang AgHBs-négatif soient capables de transmettre le virus [81] ;
- Soins dentaires réalisés dans de mauvaises conditions d'hygiène ;
- Membres de la famille d'un sujet porteur de l'AgHBs : Ce type de transmission horizontale se produit principalement dans les zones de forte endémicité et dans des conditions d'hygiène insuffisantes et suggère fortement la vaccination des personnes exposées [81] ;
- Enfants nés de mères porteuses du virus [82, 83] ;
- Usage de drogues par voie injectable ;
- Notion de tatouage ou de piercing ;
- Notion de vie en institution ;
- Sujets originaires de pays de forte endémie ou voyageurs dans ces zones.

3.1.3 Hépatite virale C (VHC) [84]

Le dépistage des donneurs de sang et l'inactivation des dérivés plasmatiques sont systématiques en Europe, ce qui réduit le risque d'infection à VHC par transfusion.

Toutefois, il subsiste toujours un risque résiduel de transmission du VHC par des produits sanguins cellulaires dû au fait que le don du sang peut avoir lieu durant la phase silencieuse, celle pendant laquelle un donneur récemment infecté n'a pas encore développé d'anticorps anti-VHC.

D'autres modes d'infection, comme l'injection de drogues intraveineuses et la transmission mère enfant, ont gagné en importance.

La prévalence du VHC chez les individus ayant des comportements sexuels à risque (évaluée à 10%) est probablement surestimée, faussée par l'usage concomitant de drogues injectées.

Le risque professionnel de contracter l'infection à la suite d'une exposition percutanée à des instruments infectés est de 3 à 10%.

3.1.4 Hépatite virale D (VHD) [85]

Les personnes non immunisées contre le VHB (soit après avoir contracté la maladie, soit en ayant été vaccinés contre ce virus) sont exposées au risque d'infection par le VHB, ce qui les expose aussi au risque d'infection par le VHD.

Les porteurs d'une infection chronique par le VHB sont exposés au risque d'infection par le VHD.

La forte prévalence chez les personnes s'injectant des drogues semble désigner la consommation de drogues injectables comme un important facteur de risque de co-infection par le VHD.

Une activité sexuelle à risque (travailleur du sexe par exemple) accroît également le risque d'infection par le VHD.

3.1.5 Hépatite virale E (VHE)

Le risque d'infection par le VHE ne dépend que de l'exposition aux sources de contamination. Celles-ci sont étroitement liées au biotope et à la protection du réseau hydrique des contaminations d'origine fécale [86].

La létalité au cours des épidémies est beaucoup plus élevée dans l'hépatite E que dans l'hépatite A. Avec des taux compris entre 1 et 3 % chez les adultes des deux sexes et entre 10 et 20% chez les femmes enceintes [87].

3.2 Leptospirose [88]

On peut distinguer 2 types de facteurs de risque d'exposition :

- L'exposition professionnelle concerne en particulier les éleveurs et agriculteurs, les égoutiers, les mineurs, le personnel des abattoirs, les vétérinaires, les poisonniers et maçons.
- L'exposition au cours d'activité de loisirs concerne tout individu ayant des contacts avec les animaux (chasse, animaux domestiques, ...) ou avec l'eau souillée par les urines contaminées à l'occasion de loisirs tels que la baignade en eau douce (lac, étang), la pêche ou le canotage.

3.3 Paludisme [89]

- La pluviométrie influe sur la présence du moustique : En effet, le nombre de gîtes larvaires dépend de la nature du réseau hydrographique des gîtes de pluies temporaires ;
- Les activités ou installations favorisant la rétention d'eaux et qui concourent ainsi à la prolifération des moustiques telles que les rizières, cultures maraichères, canaux et canalisation mal entretenus, barrages, gouttières, puits, citernes non scellées, travaux de déforestation (ornières dans les pistes, trous, tranchées), fosses d'emprunt de terre entassement et le non ramassage des ordures ménagères ;
- La résistance du parasite aux médicaments et les conflits obligeant les populations à fuir massivement vers des zones infectées pour y trouver refuge constituent aussi des facteurs favorisants
- Facteurs de risque chez les sujets vulnérables : les enfants en bas-âge, les femmes enceintes et l'embryon, les personnes immunodéprimés, les personnes qui passent d'une zone de paludisme instable à une zone de paludisme stable et les sujets neufs (expatriés non immuns), les voyageurs.

3.4 Cytomégalovirus (CMV)

La femme en âge de procréer est à risque de contamination par le CMV surtout par l'exposition à la salive et aux urines de jeunes enfants qui peuvent excréter du virus pendant de nombreux mois après leur primo-infection le plus souvent asymptomatique et passant ainsi inaperçue [90, 91].

Une autre situation à risque important de séroconversion maternelle en cas de grossesse est la transmission sexuelle du CMV d'un partenaire séropositif vers une mère séronégative. Ce risque a été étudié dans les couples consultant pour infertilité [92].

Les enfants infectés in utero, en particulier, excrètent de grandes quantités de virus pendant les premières années de la vie et représentent une source importante de contamination de l'entourage, collectivité ou famille.

Par ailleurs, la transfusion est encore considérée comme un facteur de risque de transmission de l'infection à CMV.

Ainsi, certains groupes de femmes sont plus à risque de contracter une infection à CMV dont le personnel de crèche, familles avec de jeunes enfants (le risque semblant de plus augmenter avec la parité) [93].

3.5 Le VIH [94, 95]

- Facteurs de risques liés aux types de virus : volume d'inoculum, type de virus, transmission ;
- Facteurs sexuels : Avoir des rapports sexuels non protégés avec une personne infectée par le VIH, les partenaires sexuels multiples, avoir des rapports dans le cadre homosexuel, tout rapport dans un contexte de saignement (règles), la présence d'ulcères génitaux, épisode récente d'infections sexuellement transmissibles comme une gonorrhée, syphilis, herpès génital risquent davantage de contracter ou de transmettre le VIH ;
- Facteurs liés aux fléaux : Partager ses seringues, pour les utilisateurs de drogues injectables, se faire tatouer ou « percer » avec du matériel qui n'est pas à usage unique ou non stérile ;

- Facteurs professionnels : Profession de santé, de déchet, milieu militaire, milieu de navigation ;
- Facteurs de risque liés au contexte social et culturel : mode carcéral, misère sexuelle ;
- Les cofacteurs de déclenchement accélèrent l'immunodéficience et aggravent le risque d'être infecté pendant l'exposition, ou contribuent au déclenchement d'une maladie active chez les porteurs ;
- Les cofacteurs de déclenchements non infectieux sont entre autres la malnutrition, l'usage des drogues prescrites, les facteurs génétiques, le stress émotionnel, l'âge, la grossesse, le sexe ;
- Parmi les cofacteurs de déclenchements infectieux, on peut citer le surmenage antigénique lié à des infections multiples, les infections virales et immunosuppression (Hépatite B, herpès, etc.).

3.6 Angiocholite [96, 97]

- L'âge : La prévalence et l'incidence de la lithiase augmentent avec l'âge dû probablement à la sécrétion du cholestérol dans la bile qui augmente progressivement avec l'âge. la majorité des diagnostics sont portés entre 50 et 70 ans ;
- le sexe féminin : A tous les âges, la prévalence est à âge égal environ deux fois plus élevée chez la femme que chez l'homme ;
- le surpoids : De nombreuses études ont montré une bonne corrélation entre pathologie lithiasique biliaire et l'obésité d'autant plus que des études autopsiques et épidémiologiques ont montré que le risque lithogène lié à l'obésité concerne surtout la femme. Dans d'autres études, on retrouve comme facteurs de risque de survenue de calculs un indice de masse corporelle (IMC) élevé ;
- la multiparité ;
- le jeûne prolongé ;

- certaines ethnies : Il ressortait que la LB est fréquente dans les populations européennes et américaines du nord tandis qu'elle est rare chez les africains.

- l'hypertriglycéridémie et certains médicaments : Une augmentation de la prévalence de la lithiase, multipliée environ par deux, a été observée avec certains hypocholestérolémiants notamment le clofibrate avec les œstrogènes, utilisés soit comme contraceptifs oraux, soit après la ménopause, les furosémides et avec la ciclosporine.

4 Répartition géographique

4.1 Les hépatites virales

4.1.1 Hépatite virale A (VHA)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 1,4 million le nombre total annuel de cas d'hépatite A à l'échelle mondiale.

L'incidence de l'hépatite A est en étroite relation avec le développement socio-économique et les études séro-épidémiologiques montrent que la prévalence des anticorps anti-HAV varie de 15% à près de 100% dans les différentes régions du monde [98].

Les zones géographiques peuvent être classées en trois niveaux : pays à endémicité forte, intermédiaire et faible [99, 100].

- Les zones de haute endémie incluent l'Afrique subsaharienne, l'Amérique centrale, le moyen orient et une grande partie de l'Asie du Sud. Les adultes sont pratiquement immunisés et les épidémies de VHA sont rares contrairement aux enfants de moins de dix ans où la prévalence des anticorps anti-VHA dépasse les 90% [98, 101-104] ;

- Dans les zones à endémicité intermédiaire incluent l'Asie, l'Amérique latine, l'Europe de l'Est et au Moyen-Orient ;

- Dans les zones d'endémie faible incluent les pays de l'Europe de l'Ouest, Australie, Nouvelle- Zélande, Canada, États-Unis, Japon, République de Corée et Singapour, la prévalence des anticorps anti-VHA est très faible (<50% de personnes immunisées à l'âge de 30 ans) [98, 104].

Au Maroc, l'amélioration des conditions d'hygiène, l'assainissement en eau potable font entrer le Maroc dans une phase de transition avec moins d'enfants exposés au VHA à la petite enfance [105-106].

4.2 Hépatite virale B (VHB)

- **Dans le monde**

L'hépatite virale B est un problème majeur de santé publique et est la dixième cause de décès dans le Monde, avec 520000 à 1,2 millions de décès chaque année [107].

La prévalence des infections par le virus de l'hépatite B varie considérablement d'une région à l'autre. En tenant compte de la présence des marqueurs du VHB, trois types de zones peuvent être définis [108-109] :

- ✓ Les zones de haute endémicité (> 8 % de la population générale est infecté de manière chronique) : l'Afrique noire, l'Asie du Sud-Est, la Chine, l'Amérique du sud ;
- ✓ Les zones d'endémicité moyenne (2 à 7 % de la population est infectée de manière chronique) : telles que l'Europe centrale, l'Europe de l'Est, les pays du bassin méditerranéen, l'Est de l'Amérique latine, l'Asie du Sud-Ouest ;
- ✓ Les zones d'endémicité faible (< 2 % de la population est atteinte d'infection chronique) : telles que l'Amérique du Nord, l'Europe occidentale et du Nord, l'Australie.

- **Au Maroc**

Selon les données de l'OMS, Le Maroc est un pays considéré comme ayant une prévalence intermédiaire de l'hépatite B.

Ces faibles taux de séroprévalence de l'hépatite B peuvent être expliqués par les campagnes de sensibilisation contre les IST et la prévention, l'amélioration des conditions sanitaires et socioéconomiques.

Le Maroc a adhéré depuis 1999 au programme de l'OMS pour la vaccination contre le VHB et ainsi il a été décrit que la couverture vaccinale des enfants de moins de 1 an est passée de 33% en 2000 à 93% en 2005 [110].

4.1.3 Hépatite virale C (VHC)

- **Dans le monde**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé en 2015 que 130 à 150 millions de sujets seraient porteurs du virus dans le monde, soit environ 3% de la population mondiale.

La diffusion du VHC représente un problème majeur de santé publique dans les pays en développement dans lesquels une prévalence VHC élevée est associée avec une sécurité transfusionnelle sous-optimale [111].

On distingue trois zones schématiques de séroprévalence :

- ✓ Une zone de forte endémicité avec une séroprévalence supérieure ou égale à 2% : Europe de l'Est, Asie, Afrique et Amérique du Sud ;
- ✓ Une zone de prévalence intermédiaire autour de 1% : Europe de l'Ouest et Etats-Unis. Une prévalence estimée à 0,73% chez les hommes et à 0,99 chez les femmes en France. Les taux sont d'autant plus élevé en cas de précarité sociale soit plus de 70% des hémophilies sont contaminés, plus de 60% des toxicomanes par voie intraveineuse et plus de 25% des détenues ;
- ✓ Une zone de basse endémicité avec moins de 0,5% de séroprévalence : pays scandinaves, Australie, Canada, Suisse, Espagne, Portugal, Allemagne et Italie.

- **Au Maroc**

Au Maroc, la prévalence exacte de l'infection par le VHC est mal connue, faute d'études épidémiologiques récentes concernant la population générale marocaine.

On ne dispose que des estimations de l'OMS selon lesquelles la séroprévalence du VHC varierait de 1% à 2.49% et aurait d'après ce classement une prévalence moyenne basé sur les résultats d'une étude publiée en 1996 et estimant à 1.1% la prévalence des anti-VHC chez les donneurs de sang marocains [57].

Le dépistage systématique des anticorps anti-VHC sur tous les dons de sang est devenu obligatoire au Maroc à partir de 1995 (décret n° 2-9420 du 16 novembre 1995/santé publique).

Une étude récente a été effectuée sur la Prévalence et facteurs de risque des infections à virus de l'hépatite B et C chez la population générale et les donneurs de sang au Maroc en 2013 avec 41269 participant, la prévalence de l'hépatite C était de 1.58%, 0.62% chez les donneurs de sang [112].

4.1.4 Hépatite virale D (VHD) [113]

Selon l'OMS, environ 5% des sujets porteurs d'une infection chronique à VHB sont également infectés par le VHD, ce qui donne un total de 15 à 20 millions de personnes infectées par le VHD dans le monde.

Le nombre total d'infections à VHD a baissé depuis 1980, due principalement au succès du programme mondial de vaccination contre le VHB.

Les zones de forte prévalence incluent l'Afrique centrale et de l'Ouest, Asie centrale et du Nord, ainsi que le Viet Nam, la Mongolie, le Pakistan, le Japon et Chine (Taiwan), îles du Pacifique (Kiribati, Nauru), tous les pays du Moyen-Orient, Europe orientale, Amérique du Sud et Groenland.

4.1.5 Hépatite virale E (VHE)

- **Dans le monde**

L'OMS estime chaque année à 20 millions le nombre d'infections par le virus de l'hépatite E, à plus de 3,3 millions de cas aigus d'hépatite E1. L'hépatite virale E a provoqué environ 44 000 décès en 2015 soit 3,3% de la mortalité due à l'hépatite virale.

La répartition géographique est endémo-épidémique dans de nombreux pays économiquement défavorisés et dont le niveau d'hygiène collective est insuffisant.

Les zones d'endémie ont été documentées en Inde, en Birmanie, en Iran, au Bangladesh, au Népal, au Pakistan, en Chine et en Indonésie et sont touchés dans une grande proportion.

L'Afrique est également largement touchée par le VHE : Maghreb, Égypte, Djibouti, Somalie, Kenya, Soudan, Afrique de l'Ouest soit 80% du territoire présente plus ou moins fréquemment des épidémies d'hépatite E.

En Amérique, seul le Mexique et les pays d'Amérique centrale présentent des épidémies.

Des cas d'hépatite E sporadiques ont été rapportés dans les pays développés tels que l'Amérique du Nord, en Europe, au Japon et en Australie. Il s'agit de cas importés par un séjour dans une région de forte endémie au cours des deux mois précédents.

- **Au Maroc**

L'épidémie la plus importante a été enregistré en 1994 dans la région de Boujdour et a totalisé plus de 500 cas, et liée à une contamination de l'eau de boisson.

Une étude a été réalisée par l'équipe de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat (1er septembre 2007 au 31 mai 2008), pour estimer la prévalence des anticorps anti-VHE chez les consultants adultes externes civils et militaires issus de différentes régions du Maroc.

Elle a montré que chez 449 patients concernés par l'étude, dont 232 (51,7 %) hommes et 217 (48,3 %) femmes, la prévalence globale des anticorps anti-VHE est de 12% (54/449). La prévalence retrouvée chez les femmes est plus élevée que celle des hommes ($p = 0,036$). En analyse multi variée les facteurs de risque retrouvés sont : l'approvisionnement en eau potable ($p = 0,025$), le sexe féminin ($p = 0,036$) et l'âge ($p = 0,001$) [114].

En 2014, une étude a été menée par le CHU Ibn Rochd afin d'évaluer la prévalence des anticorps anti-VHE de type IgG dans différentes catégories socioéconomiques à Casablanca, à partir de 250 sérums de donneurs de sang repartis en 3 groupes [115]:

- Groupe 1 constitué de 100 donneurs de sang de bas niveau socioéconomique : la séroprévalence des anticorps anti-VHE a été de 11% ;
- Groupe 2 concerne 100 donneurs de sang de niveau socioéconomique élevé : la séroprévalence des anticorps anti-VHE a été de 6% ;
- Groupe 3 concerne 50 enfants : la séroprévalence des anticorps anti-VHE a été de 2% (1 enfant de 12ans)

L'étude statistique n'a pas montré de différence significative entre le premier et le deuxième groupe : $p = 0,205$ [115].

Actuellement, nous ne disposons pas d'études à l'échelle nationale permettant de répartir les cas enregistrés selon l'âge et les régions ou d'estimer la prévalence chez les femmes enceintes dont le pronostic de l'hépatite E reste sombre en cas d'hépatite fulminante.

4.2 Leptospirose

La leptospirose semble être la zoonose la plus répandue dans le monde.

Les zones les plus touchées sont celles présentant des conditions climatiques de type tropicales ou subtropicales tels que l'Asie du Sud et du Sud-Est, les Caraïbes, l'Amérique centrale, l'Océanie et l'Afrique sub-saharienne où l'incidence varie de 13 à 150 cas pour 100 000 habitants par an.

En Europe cette maladie est rare, rapportée majoritairement par l'Europe de l'Est et les pays méditerranéens, ayant presque disparue dans certains pays de l'Europe occidentale, tels que la Belgique, le Pays Bas, l'Allemagne et la Suisse [116].

D'autres pays tels que le Royaume-Uni, le Portugal et l'Espagne, la leptospirose est encore déclarée dans des rapports nationaux de santé publique [117].

Le tableau ci-dessous récapitule les données les plus récentes concernant l'incidence de la leptospirose humaine dans certains pays notamment les 28 pays ayant la plus haute incidence dans le monde [118].

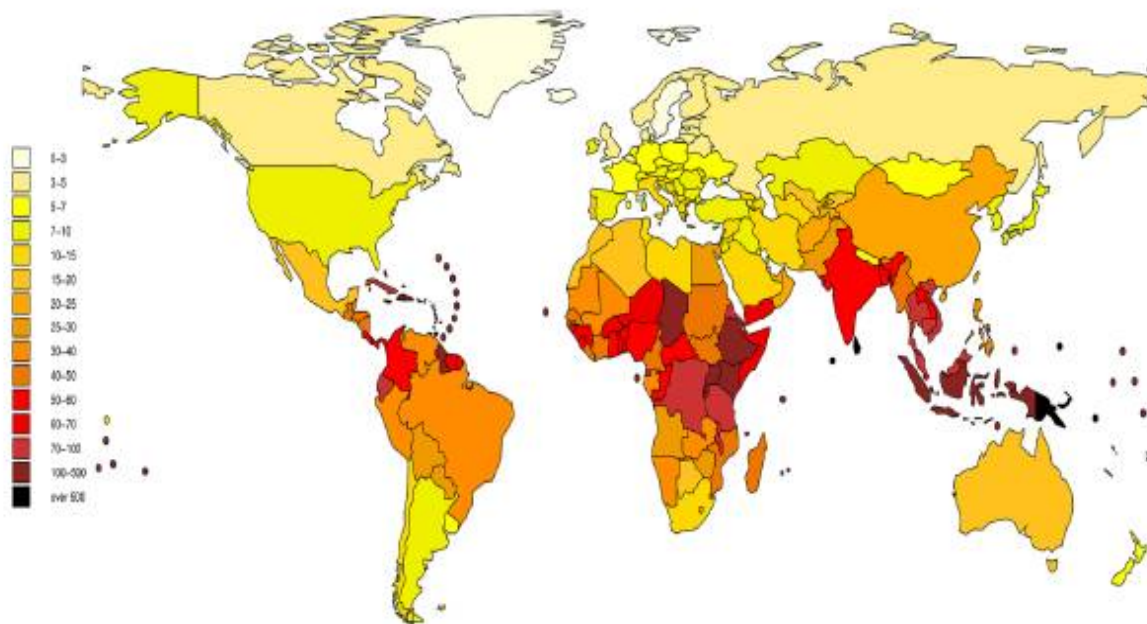


Figure 16: Impact de la leptospirose en termes de nombre d'années de vie corrigé du facteur d'invalidité (DALYs) pour 100 000 habitants [118].

Au Maroc, l'incidence et la prévalence réelle de la leptospirose sont difficiles à évaluer en l'absence d'étude de séroprévalence à l'échelle nationale et du fait de l'existence de formes cliniques frustes ou atypiques souvent non diagnostiquées.

4.3 Paludisme

- **Dans le monde [120]**

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus fréquente dans le monde.

En 2018, selon le dernier rapport sur le paludisme dans le monde de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de nouveaux cas de paludisme est estimé à 219 millions contre 239 millions en 2010 et 217 millions en 2016.

Quinze pays d'Afrique subsaharienne et l'Inde ont concentré quasiment 80 % du nombre total de cas de paludisme dans le monde dont 5 à eux seuls ont enregistré près de la moitié des cas : le Nigéria (25 %), la République démocratique du Congo (11 %), le Mozambique (5 %), l'Inde (4 %) et l'Ouganda (4 %).

Près de 80 % des décès dus au paludisme dans le monde en 2017 ont été concentrés dans 17 pays de la région Afrique de l’OMS et en Inde. Sept de ces pays représentent 53 % des décès associés : le Nigéria (19 %), la République démocratique du Congo (11 %), le Burkina Faso (6 %), la République-Unie de Tanzanie (5 %), la Sierra Leone (4 %), le Niger (4 %) et l’Inde (4 %).

P. falciparum a été à l’origine de 99,7% des cas estimés de paludisme dans la Région africaine de l’OMS, ainsi que de la majorité des cas dans les Régions de l’Asie du Sud-Est (62,8%), de la Méditerranée orientale (69%) et du Pacifique occidental (71,9%) en 2017. *P. vivax* est le parasite prédominant dans la Région des Amériques où il est à l’origine de 74,1% des cas.

- **Au Maroc**

Le paludisme au Maroc se présentait au début comme une maladie endémo-épidémique avec des poussées épidémiques estivo-automnales fréquentes

Pour déterminer les causes de l’endémie palustre au Maroc, des études furent entreprise en 1912.

En 1931, le premier Service central de lutte antipaludique a été créé et ce n’est qu’à partir de 1940 que l’on procédera à une décentralisation de la lutte antipaludique par la constitution de «Services Régionaux d’Hygiène et d’Epidémiologie».

A la fin de 1973, la majorité des foyers connus ont été neutralisé et *P.falciparum* éradiqué. Cette situation encourageante a pu être consolidée jusqu’à 1978.

A la fin des années 80 et le début des années 90, les cas autochtones exclusivement à *Plasmodium vivax*, sont enregistrés et montrent une évolution annonçant une élimination probable du paludisme au Maroc.

En 2005 il n’y eu aucun cas de transmission active ni cas résiduel. On constate une augmentation des cas de paludisme importé et l’on estime qu’ une centaine de cas importés sont notifiés (les militaires assurant des missions humanitaires, les touristes, les hommes d’affaires et les étudiants se rendant en zone subsaharienne et aussi au sein des sujets immuns résidents en zone impaludée et perdant leur état de prémunition au cours de leur séjour au Maroc).

En 2010, L' OMS a certifié le Maroc pays indemne de paludisme autochtone, attestant la capacité du pays à maintenir cette élimination, grâce notamment à la vigilance des services sanitaires responsables de la lutte contre le paludisme [121].

Néanmoins, il a été constaté une augmentation sensible de la maladie entre 2011 et 2012 qui ont connu une augmentation de plus de 30 % des cas dépistés par rapport aux années précédents avec respectivement 312 et 364 cas. La forme grave de la maladie demeure la plus fréquente avec 75 % des cas porteurs de l'espèce *falciparum*. En 2016 et 2017, on dénombre respectivement 266 et 309 cas de paludisme [122].

Au Maroc, la surveillance épidémiologique du paludisme repose sur la déclaration obligatoire de cette maladie aux autorités médicales les plus proches. Cette déclaration est réglementée par le décret Royal n° 554-65 du 17 Rabii I 1387 (26 juin 1967) et dont les modalités d'application sont fixées par l'arrêté Ministériel n° 683-95 du 30 Chaoual 1415 (31 mars 1995).

4.4 Cytomégalovirus

- **Dans le monde**

Le CMV touche la population mondiale. L'infection évolue sur un mode endémique, avec une prévalence inversement corrélée au niveau socio-économique : les pays développés ont des taux de séroprévalence allant 40 à 60% de la population adulte, tandis que les pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est peuvent atteindre 100% de séroprévalence. En France, la séroprévalence globale est évaluée à 50% chez les femmes en âge de procréer [123-125].

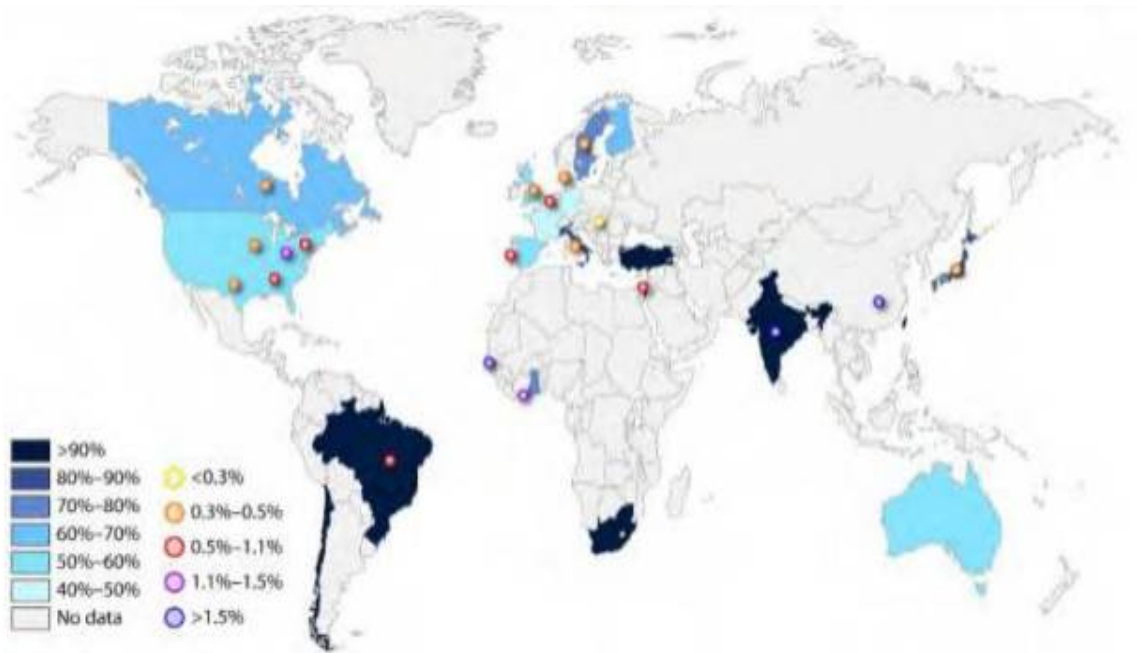


Figure 17: Séroprévalence du CMV chez les femmes en âge de procréer (rectangles) et prévalence de l'infection congénitale à CMV (cercles) D'après Cannon et Manicklal [126].

- **Au Maroc**

Une étude prospective descriptive a été effectuée au sein du laboratoire de Virologie de l'hôpital militaire Avicenne, Centre Hospitalier Universitaire de Marrakech (CHU), en collaboration avec cinq centres d'hémodialyse du secteur privé et public au niveau de la région de Marrakech s'étalant sur une période de 06 mois (01/09/2015 au 01/03/2016) concernant la séroprévalence du CMV chez les hémodialysés chroniques.

La séroprévalence globale du CMV a été calculée à partir des résultats de sérologie obtenus par ARCHITECT, pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude. Elle est de 98 % pour les antis CMV type Ig G et de 0.4% pour les anti CMV type IgM. Un seul patient présente à la fois des anticorps IgG et IgM positifs. Alors que l'autre patient présente des IgM positifs uniquement [127].

Tableau II: Prévalence globale des anti CMV type IgG ET IgM chez la population de l'étude [127].

No. des patients	CMV - IgG		CMV-IgM	
	N	%	N	%
	494	98.8	2	0.4

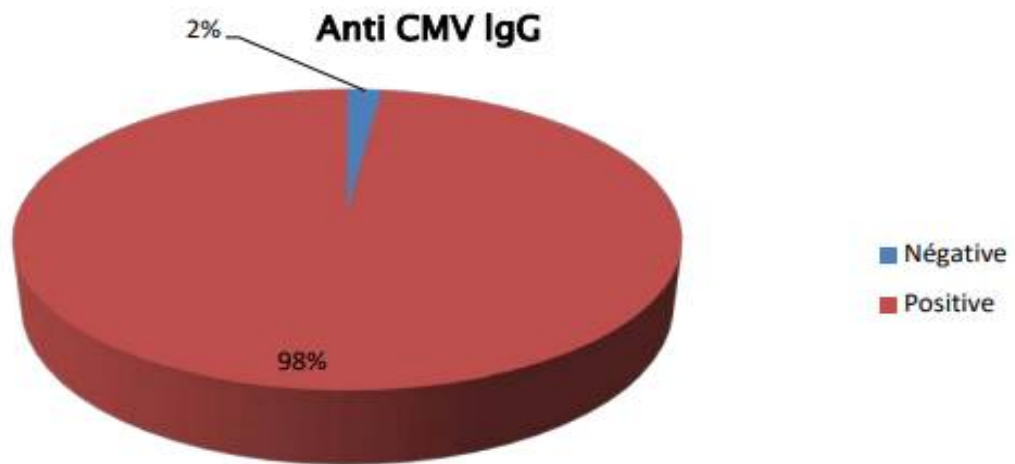


Figure 18: Prévalence des anti CMV type Ig G chez la population hémodialysée [127].

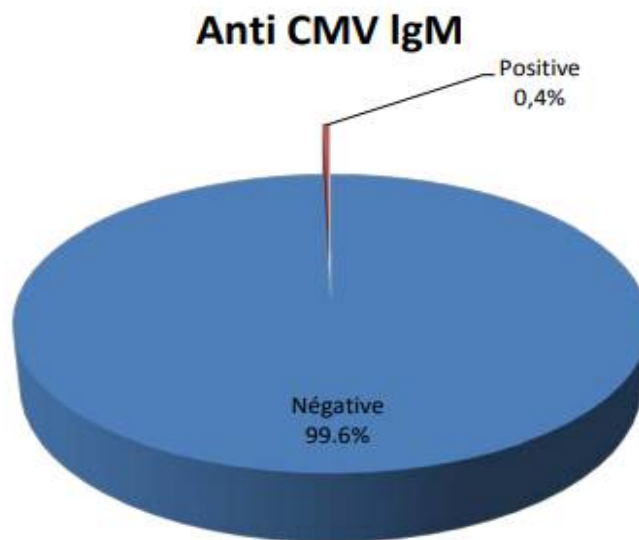


Figure 19: Prévalence des anti CMV type IgM chez la population hémodialysée [127].

4.5 VIH [128, 129]

- **Dans le monde**

Depuis une trentaine d'années, le virus de l'immunodéficience humaine responsable du SIDA, a provoqué une pandémie mondiale.

Avec plus de 35 millions de morts à ce jour, le VIH continue de représenter un problème mondial majeur de santé publique.

La distribution par zone géographique montre que l'Afrique orientale et australe avec 19,4 millions de personnes infectées par le VIH, reste l'une des zones les plus gravement touchées.

La prévalence globale chez les adultes de 15 à 49 ans était de 0,8 % avec des disparités selon les régions, l'Afrique subsaharienne étant la plus concernée.

En 2016, 36,7 millions de personnes dans le monde vivant avec le VIH, dont 2,1 millions d'enfants, 34,5 millions d'adultes avec 17,8 millions de femmes. Le taux de couverture mondiale par le traitement antirétroviral des femmes enceintes et des femmes allaitantes vivant avec le VIH s'élève à 80% avec d'importantes disparités selon les régions : 90% en Afrique de l'est et du sud, et 12% dans le nord d'Afrique et le moyen orient « Middle East and North Africa » (MENA).

En 2017, 36,9 millions personnes vivaient avec le VIH dans le monde dont 1,8 millions d'enfant et les dernières estimations faites font état que 21,7 millions de personnes avaient accès au traitement antirétroviral.

- **Au Maroc [130]**

Le premier cas de VIH au Maroc a été notifié en 1986 et depuis le nombre de cas est en nette progression.

En 2018, le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) est estimé à 21 000 [15500-2800] avec 900 [500-1500] nouvelles infections et 350 [190-600] décès par année.

Selon le ministère de la santé du Maroc, le nombre total cumulé de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) notifiées est estimé à 13.322 en 2017, dont 52% enregistrés entre 2012 et fin juin 2017.

Toutefois la prévalence du VIH reste faible dans la population générale (0,1%). Selon les données du ministère 3 régions concentrent plus de 50% des PVVIH notifiées à savoir, Souss Massa, Casablanca-Settat et Marrakech-Safi, faisant savoir que 67% des nouvelles infections se produisent dans les réseaux des populations clés plus exposées aux risques d'infection.

Cette prévalence dépasse 5% dans certaines villes (5,7% à Marrakech parmi les HSH, 13,2% à Nador et 7,1% à Tétouan parmi les PID).

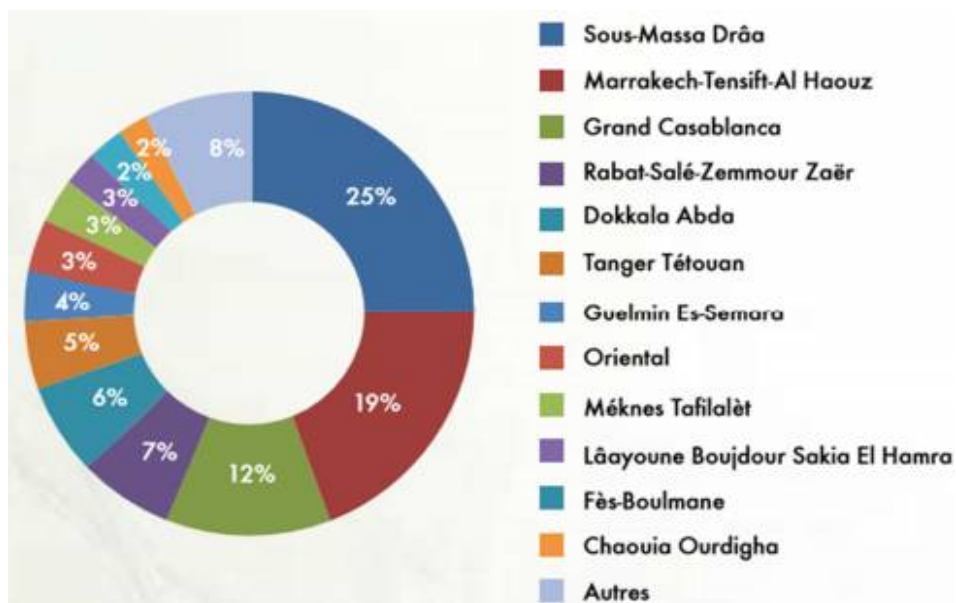


Figure 20: Distribution des cas de VIH/SIDA notifiés par région au Maroc, période 2005-2011 [131].

L'Epidémie est concentrée au sein des populations clés plus exposées : La prévalence du VIH est estimée à 1,3 % chez les Professionnelles du Sexe Féminin, 4,3 % chez les Hommes ayant des relations Sexuelles avec les Hommes (HSH) et 8 % chez les Personnes qui s'injectent les Drogues (PID).



***MANIFESTATIONS
CLINIQUES***

V- MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le diagnostic étiologique repose sur des arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques.

1 Diagnostic positif [132]

1.1 Interrogatoire

Il doit préciser :

- Age du malade et le sexe ;
- Profession ;
- Notion d'éthylisme ;
- Notion de cas similaires dans l'entourage ;
- Notion de séjour en zone d'endémie (palustre,...) ;
- Notion de baignade ou de pêche en eau douce.

On recherche aussi dans les antécédents :

- Une pathologie hépatobiliaire ;
- Notion de prise médicamenteuse ou de toxicomanie ;
- Notion de transfusion de sang ou de ses dérivés, d'injection, de soins dentaires, d'intervention chirurgicale.

L'interrogatoire doit préciser également :

- la date et le mode d'apparition de l'ictère et son mode d'évolution ;
- les signes accompagnateurs : fièvre, troubles de transit, décoloration des selles, coloration foncée des urines, un prurit, asthénie, hématurie.

1.2 Clinique

On doit rechercher l'existence d'une grosse vésicule, une éruption cutanée, des ADP.

a) Ictère

On distingue, selon son intensité :

- ictère discret : sub-ictère doit être recherché à la lumière du jour au niveau des muqueuses conjonctivales et muqueuse de la face inférieure de la langue (correspond à un taux de BT entre 15 et 30mg/l).
- franc : couleur jaune généralisée aux téguments et aux muqueuses (correspond à un taux de BT > 30mg/l).
- Intense : couleur brune verdâtre (BT entre 300-400 mg/l).

b) Fièvre : Température > 37,5°C le matin ou > 38°C le soir + Frisson

c) les autres signes selon l'étiologie :

- Signes de défaillance hémodynamique : hypotension, pouls accéléré, oligoanurie.
- Signes d'insuffisance hépatocellulaire : Syndrome hémorragique, angiomes stellaires, atrophie hépatique.
- Signes d'encéphalopathie hépatique : troubles du comportement, tremblement.
- Signes d'hémolyse aigue : pâleur cutanéomuqueuse, tachycardie, SPM.
- Signes d'hypertension portale : circulation veineuse collatérale, SPM, ascite.

2. Diagnostic étiologique

2.1 Hépatites virales

2.1.1 Hépatite virale A

La forme ictérique est la forme classique de révélation de l'HVA. Cependant, elle comprend classiquement quatre phases clinico-biologiques [133-138] :

2.1.1.1 Phase d'incubation

Totalement asymptomatique, elle dure en moyenne 30 jours (7–45 jours), pendant lesquels le virus va se répliquer dans le tube digestif et gagner le foie, occasionnant dès ce stade une virémie qui va persister plusieurs semaines.

Cette phase est marquée par une excrétion importante de virus dans les selles via la bile.

2.1.1.2 Phase prodromique

Plus fréquemment observée chez l'adulte, elle s'étale sur 15 jours en moyenne (1-15 jours) et s'accompagne de signes cliniques non spécifiques tels que désordres digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements ou douleurs abdominales.

On observe également un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, asthénie, arthralgies et myalgies peut s'observer, mais rarement des éruptions cutanées.

L'Activité Alanine Amino-Transfêrase (ALAT) sérique est significativement augmentée témoignant d'une cytolysé hépatique débutante, mais sa mesure est rarement pratiquée à ce stade vu que le diagnostic d'hépatite virale aiguë n'est pas discuté en dehors d'un contexte épidémiologique évocateur (cas d'HVA dans l'entourage, épidémie déclarée ou consommation d'aliments à risque).

2.1.1.3 Phase d'état

Dominée par l'ictère ainsi qu'une importante cytolysé hépatique (activité ALAT supérieure à 10-100 fois la normale) et précédé d'une oligurie à urines foncées, débute au niveau des muqueuses puis croît en intensité et s'étend à la peau pendant cinq à dix jours. Les selles sont plus ou moins décolorées.

L'évolution de la maladie se fait dans la plupart des cas vers la guérison avec régression de l'ictère et de l'asthénie progressivement. Toutefois, l'installation de formes cliniques atypiques ou une évolution fulminante ne sont pas exceptionnelles.

L'hépatite fulminante ou « atrophie jaune aiguë du foie » est observée dans 2 à 5% Elle est dite sub-fulminante quand le délai entre le début de l'ictère et l'encéphalopathie hépatique est comprise entre 2 semaines et 3 mois, si encéphalopathie survient dans les 2 semaines suivant l'apparition d'ictère on parle d'hépatite fulminante.

2.1.2 Hépatite virale B et D (VHB et VHD)

2.1.2.1 Hépatite aigue

Les formes asymptomatiques de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) sont les plus fréquentes et représentent 70% des hépatites B, cependant, l'absence de symptômes n'empêche pas le virus de s'attaquer au foie [139].

Dans les formes symptomatiques, après contamination par le virus de l'hépatite B, l'incubation est longue et peut durer de 30 à 120 jours, avec une moyenne de 10 semaines [140].

Puis, on observe une phase pré-ictérique durant 3 à 7 jours, faite de symptômes non spécifiques à type de nausées, asthénie et anorexie. Parfois, il existe un syndrome associant fièvre, arthralgies et urticaire [141]. La phase d'état est marquée par un ictère d'intensité variable, des urines peu abondantes et foncées, des selles normales ou décolorées et un prurit inconstant. Le foie est de volume normal ou légèrement augmenté.

L'ictère décroît progressivement en 2 à 6 semaines. L'hépatite aiguë guérit sans séquelle en laissant une immunité protectrice chez 90% à 95% des adultes [142].

L'évolution fulminante est plus fréquente en cas de co-infection par le virus de l'hépatite delta et son association avec les mutants pré-Core est discutée.

2.1.2.2 Hépatite chronique

L'hépatite chronique est dans la majorité des cas complètement asymptomatique et découverte devant une élévation des transaminases, lors d'un don du sang, dans la famille d'un porteur de l'AgHBs, au cours d'une recherche systématique chez un patient originaire d'un pays de forte endémie ou à l'occasion d'une asthénie .

L'hépatite chronique peut être diagnostiquée :

- Stade de cirrhose compensée

L'examen clinique peut être normal, mais on s'attachera à rechercher les signes qui permettent de suspecter ce diagnostic cliniquement, c'est-à-dire une hépatomégalie de consistance ferme ou dure, la présence de signes d'insuffisance hépatocellulaire : angiomes stellaires, érythrose palmaire, ongles blancs et/ou d'hypertension portale (circulation veineuse collatérale abdominale, splénomégalie) [143].

- Carcinome hépatocellulaire

Il peut être diagnostiqué devant des symptômes en rapport avec le carcinome hépatocellulaire ou des manifestations de décompensation de la cirrhose [141].

2.1.2.3 Infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD)

Lors d'une co-infection, le virus auxiliaire (VHB) et le virus de l'hépatite Delta (VHD) sont simultanément présents dans l'inoculum.

Cliniquement, après un délai d'incubation de 2 à 6 semaines, survient un épisode d'hépatite aiguë, éventuellement ictérique. L'hépatite aiguë peut être limitée, ou au contraire fulminante.

L'infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite Delta (VHD) entraîne généralement des symptômes plus sévères en comparaison avec une infection par le VHB seul [144].

Au cours d'une surinfection par le VHD d'un porteur chronique de l'AgHBs, l'épisode aigu survient 2 à 6 semaines après la contamination, avec une nécrose hépatocytaire souvent massive ; il n'y a pas de forme biphasique.

2.1.3 Hépatite virale C (VHC)

La période d'incubation et la sévérité de l'hépatite aiguë pourraient être liées à l'importance de l'inoculum. L'incubation moyenne, d'après les études prospectives post-transfusionnelles, est de 7 semaines mais elle peut être très variable (2 à 12 semaines). L'infection est silencieuse [145].

L'hépatite C aiguë est le plus souvent peu symptomatique. Elle est anictérique dans 80% des cas et passe souvent inaperçue [146], ce qui explique que le diagnostic soit rarement fait à ce stade de la maladie. Les caractéristiques de l'hépatite C aiguë ont surtout été décrites chez les malades transfusés [147].

Des symptômes cliniques non spécifiques peuvent être observés (dans 20% des cas) : fatigue, nausées, douleurs de l'hypochondre droit, suivies de l'apparition d'urines foncées et d'un ictère [146].

L'infection chronique est définie par la persistance de l'ARN du VHC détectable dans le sérum pendant plus de 6 mois après le début de la contamination.

Le symptôme le plus fréquent est l'asthénie, le patient se plaint parfois de douleur de l'hypochondre droit souvent modérées et intermittentes. L'examen clinique est le plus souvent normal, parfois il existe une hépatomégalie.

Il n'est pas rare que la maladie soit découverte au stade de cirrhose lors d'une complication tel que l'ascite, l'ictère ou hémorragie digestive.

La cirrhose induite par l'hépatite chronique C peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. Les signes d'hypertension portale ou d'insuffisance hépato-cellulaire apparaissent tardivement.

La cirrhose, habituellement asymptomatique, est le plus souvent découverte lors de la biopsie hépatique ou à l'occasion d'une complication (hémorragie par rupture de varices oesophagiennes, ascite, ictère, encéphalopathie).

2.1.4 Hépatite virale E [148, 149]

L'hépatite E est actuellement la première cause d'hépatite aiguë virale dans le monde, y compris dans les pays industrialisés.

Une incubation de 3 à 8 semaines précède les symptômes qui peuvent se prolonger plusieurs semaines. La présentation clinique diffère selon les zones d'endémie et donc selon le génotype infectant les patients.

La forme ictérique commune est une forme minoritaire puisque présente dans 10 à 50 % des cas. L'ictère est précédé, souvent mais pas constamment, d'une période anormale pré-ictérique de 4 à 10 jours.

Les manifestations les plus fréquentes sont pseudo-grippales, associant fièvre ou fébricule (58%), frissons, céphalées asthénie, anorexie, myalgies et douleurs articulaires.

Dans la moitié des cas, le sujet se plaint de troubles digestifs, souvent modérés à type de douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, de vomissements et de diarrhées.

Chez un faible pourcentage de malades il se développe une éruption cutanée de types variés, sous forme d'érythème maculo-papuleux ou urticaire. L'ictère s'installe progressivement et va atteindre son maximum en 4 à 8 jours. Son intensité est variable d'un malade à l'autre.

Les urines sont peu abondantes et foncées. Les selles sont normales ou décolorées le prurit est inconstant, les signes fonctionnels et généraux de la période pré-ictérique persistent pendant une ou deux semaines, puis s'atténuent progressivement. Le foie est de volume normal ou, chez environ la moitié des malades légèrement augmentés il est souvent sensible à la palpation.

L'ictère décroît progressivement. Sa durée moyenne est de 2 à 6 semaines. L'appétit revient petit à petit et le patient retrouve son poids de base.

L'infection par le VHE était considérée comme d'évolution strictement aiguë. Les premiers cas d'HVE persistante ont été décrits ces dernières années chez des sujets immunodéprimés [150].

Ainsi la définition de l'infection chronique virale E, habituellement retenue, est une augmentation persistante des transaminases associée à la détection du VHE par RT-PCR dans le sang ou les selles, cela pendant au moins six mois [151, 152].

2.2 Leptospirose

La période d'incubation, silencieuse, dure 5 à 14 jours avec des extrêmes de 2 à plus de 30 jours, selon l'infestation et la voie de pénétration.

Nous pouvons distinguer [153] :

2.2.1 Phase pré-ictérique

Elle dure en moyenne 5 jours. Après un début brutal marqué par des frissons intenses et répétés, une ascension thermique à 40°C et des céphalées apparaissent :

- Un syndrome infectieux d'allure septicémique associé à une fièvre, tachycardie, hypotension et parfois même une prostration intense ;

- Un syndrome douloureux se manifestant par des myalgies violentes spontanées prédominantes au niveau des membres inférieurs, surtout les mollets, accompagnés souvent d'arthralgies ;
- Un syndrome méningé, plus ou moins net à ce stade, composé de céphalées frontales rétro orbitaires, parfois occipitales ou bitemporales associés à des nausées, vomissements, photophobie, raideur de la nuque discrète, signe de Kerning et de Brudzinski.
- Un syndrome rénal discret avec oligurie, protéinurie, cylindrurie, urée et créatininémie sanguines augmentées ;
- Des signes évocateurs à type d'herpès labial et suffusion conjonctivale due à une vasodilatation cutanée et muqueuse, une éruption érythémato-papuleuse respectant le visage.

2.2.2 Phase ictérique (phase d'état ou phase immune)

Elle correspond à la fixation du parasite aux viscères (foie, rein, myocarde et surrénale). Après 4 à 7 jours, en moyenne 5 jours, il y a apparition de l'ictère.

L'ictère devient rapidement généralisé, intense jaune safran, orangé, flamboyant, fait de l'association de l'ictère et la vasodilatation cutanée. Les urines sont foncées, rares contenant des sels et des pigments biliaires, les selles ne sont pas décolorées, il n'existe ni prurit ni bradycardie. L'hépatomégalie est modérée mais souvent sensible

Le syndrome infectieux persiste à cette phase mais tend à régresser avec le retour progressif de la température à la normale vers le 5ème jour mais il existe une asthénie, des myalgies, des arthralgies et la recrudescence fébrile n'est presque jamais signalée.

Le syndrome méningé est net et fait de céphalées, rachialgies, vomissements, photophobies, raideur de la nuque, signe de Kerning et hyperesthésie cutanée.

Le syndrome hémorragique composé d'épistaxis, de gingivorragie, d'ecchymose, de purpura, est en général discret dans la forme de leptospirose ictérohémorragique et il est lié la thrombopénie. La phase ictérique dure en moyenne 5 jours pendant lesquels la température diminue progressivement pour atteindre la normale au 10ème jour.

2.2.3 Formes sévères

Ce sont des formes ictériques multiviscérales mettant en jeu le pronostic vital. Leur fréquence est d'autant plus élevée que le traitement antibiotique est retardé et/ou que le malade est porteur d'une tare viscérale, en particulier l'alcoolisme.

Elles réalisent :

- Atteinte rénale : Une insuffisance rénale aiguë est fréquente, retrouvée jusque dans 84% des cas selon les définitions les plus récentes. Une protéinurie ou une leucocyturie qui sont des signes fréquents et parfois isolés. La cause la plus fréquente de cette insuffisance rénale est une néphrite tubulo-interstitielle (Erreur ! Source du renvoi introuvable.), qui se manifeste principalement par une polyurie, une hyponatrémie et une hypokaliémie [154, 155] ;

- Atteinte hépatique : Un ictère est retrouvé dans 92% des cas [156]. Il est classiquement décrit sous la forme de « flamboyant », et prédomine sur la bilirubine conjuguée. L'élévation le plus souvent très marquée de la bilirubine, comparée aux ASAT, ALAT, PAL et γ GT est un argument en faveur du diagnostic ;

- Atteinte cardiaque : peut se traduire par un collapsus isolé, une arythmie cardiaque et/ou des modifications de l'ECG. Sa fréquence est variable, de 10% à 38% [157]. Une myocardite interstitielle avec des infiltrats à prédominance lymphocytaire, des hémorragies pétéchiales (particulièrement au niveau de l'épicarde), des infiltrats monocytaires de l'épicarde, épanchement péricardique, et une artérite coronaire sont fréquemment rapportés dans la littérature [158] ;

- Atteinte pulmonaire : Les symptômes sont variés : toux, dyspnée, hémoptysies, douleur thoracique, cyanose. Elle peut être également infraclinique avec de seules anomalies radiographiques. Le SDRA réfractaire en est la forme la plus grave. Elle est liée d'une part à un œdème lésionnel avec altération de la membrane alvéolo capillaire et d'autre part à une hémorragie intra-alvéolaire parfois massive [157, 159] ;

- Manifestations neurologiques : la méningite aseptique compliquée de méningo-encéphalite dans 25% des cas dont les signes sont très variés comme obnubilation, syndrome pyramidal, troubles psychiques (confusion mentale, délire, hallucination, état d'agitation, voire état psychotique). Le syndrome cérébelleux avec convulsions (élément de pronostic défavorable). Les troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma. Les atteintes périphériques sont rares, cependant, plusieurs études récentes mettent à nu l'importance de ces atteintes entre autres la paralysie faciale périphérique [158] ;

- Syndrome hémorragique diffus : Très fréquent, il se produit le plus souvent au niveau du tractus respiratoire, rénal, génital mais surtout digestif engageant le pronostic vital, Au niveau cutané, il est exprimé par un purpura ou des hématomes orbitaires spontanés. Les saignements dans l'espace sous arachnoïdien et au niveau des glandes surrénales sont possibles, mais rares [160]. Une thrombopénie est fréquente, parfois profonde au cours de la leptospirose puisqu'elle est retrouvée jusque dans 80,7% des cas [161]. La mise en évidence d'un syndrome d'activation macrophagique est possible avec présence d'une hémophagocytose au myélogramme [162, 163] ;

- Atteinte oculaire : A type d'uvéïte (2 à 10% des cas) uni ou bilatérale, d'apparition retardée. Le pronostic visuel est bon, même en cas d'inflammation initiale sévère [164]. Toutefois, des complications à type de cataracte, hypopion, entraînant une perte importante de l'acuité visuelle sont possibles. Le pan uvéïte s'accompagne parfois d'une chorioretinite, d'hémorragies rétinienne, de nodules cotonneux et de papillite [165].

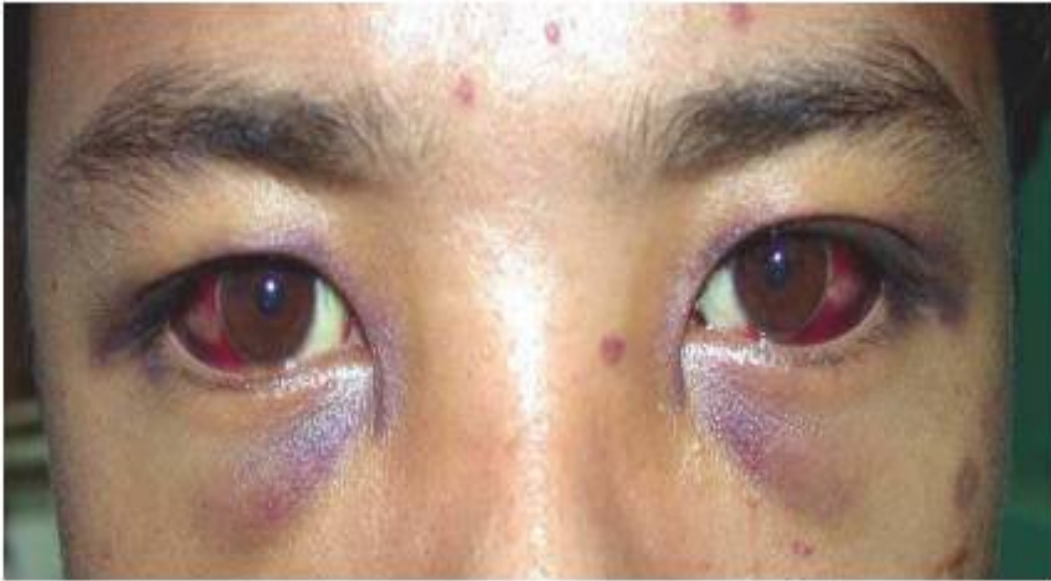


Figure 21: Ictère associé à une atteinte hémorragique (hématome orbitaire spontané) [166].



Figure 22: Paralysie faciale chez un patient porteur de leptospirose [167].

2.3 Paludisme

Le tableau clinique peut être trompeur [168] qui est fonction de l'interaction entre l'espèce plasmodiale, le statut immunitaire de l'hôte et le recours à des antipaludiques.

Certains éléments cliniques doivent guider et orienter la démarche diagnostique :

- la notion de voyage en zone d'endémie : La notion de séjour en zone tropicale est donc fondamentale et doit être recherchée systématiquement. Même si le risque est différent en fonction de la zone visitée, la notion de voyage en zone intertropicale est essentielle [169]. La difficulté et le retard diagnostique sont le plus souvent liés au non suspicion clinique [168, 170] ;
- les délais entre l'arrivée en zone d'endémie et le début des symptômes, et entre le retour et le début des symptômes. La période d'incubation du paludisme est de sept jours. Ce diagnostic ne peut pas être évoqué pour les fièvres très précoces chez les voyageurs en zone d'endémie ;
- la fièvre : la forme clinique la plus fréquente est la « fièvre au retour de zone tropicale ». Le paludisme représente 20 à 70 % des cas de fièvre au retour de zone tropicale [168, 172]. La fièvre peut néanmoins être absente à l'arrivée chez 30 à 56 % des patients [168, 170, 173]. L'absence de fièvre aux urgences ou lors de la consultation initiale ne permet pas d'exclure le diagnostic de paludisme. La présence de frissons est un argument en faveur du diagnostic de paludisme [173] ;
- la notion de prophylaxie anti palustre adaptée à la zone visitée et correctement suivie pendant et après le séjour est absente chez 85 à 97 % des cas de paludisme diagnostiqués [169, 173] ;
- une splénomégalie est rencontrée chez les sujets immuns exposés de façon répétée. Elle est plus rare dans les formes de primo invasion du sujet non immun ;
- d'autres signes cliniques non spécifiques peuvent être constatés : la présence de céphalées, une grande fatigue, la présence de signes digestifs, diarrhées et/ou douleurs abdominales [168, 170, 173].

2.4 Cytomégalovirus (CMV) [174]

La primo-infection à CMV pendant la grossesse représente un risque pour le fœtus qui est maximum si elle survient dans les trois premiers mois de la grossesse.

L'infection néonatale peut être sévère réalisant le tableau de la maladie des inclusions cytomégaliennes (MIC) qui associe des signes d'infection systémique sévère à savoir un purpura, une insuffisance hépatocellulaire et à une atteinte neurologique sévère telle que la microcéphalie, la spasticité et les convulsions. Cette forme grave se complique d'un décès de l'enfant et en cas de survie de séquelles neuro-sensorielles très sévères comme un retard mental, une surdité bilatérale et une chorioretinite.

Mise à part la contamination in utero à l'origine des tableaux cliniques les plus sévères, le nouveau-né peut également être infectée au cours de l'accouchement au contact de sécrétions maternelles, puis plus tard par le lait maternel, ou par contact avec des sujets excréteurs. Cependant, dans ce cas, on observe une infection similaire à celle de l'enfant.

Chez l'adulte ou le grand enfant, la forme symptomatique la plus typique correspond à une fièvre isolée ou un syndrome pseudo-grippal avec fièvre persistante, asthénie, myalgies et adénopathies cervicales.

La primo-infection à CMV peut cependant aboutir à des manifestations cliniques moins fréquentes telles que des arthralgies et arthrites, colites ulc rantes, pneumopathies, méningites aseptiques et myocardites.

Les signes cliniques associés à l'infection à CMV chez le sujet immunocompétent sont l'asthénie, fièvre >39 C, céphalées, myalgies, sueurs, frissons, spl nom glie, adénopathie, toux, douleurs abdominales, pharyngite, diarr e, hépatomégalie, rash, amigrissement, ictère

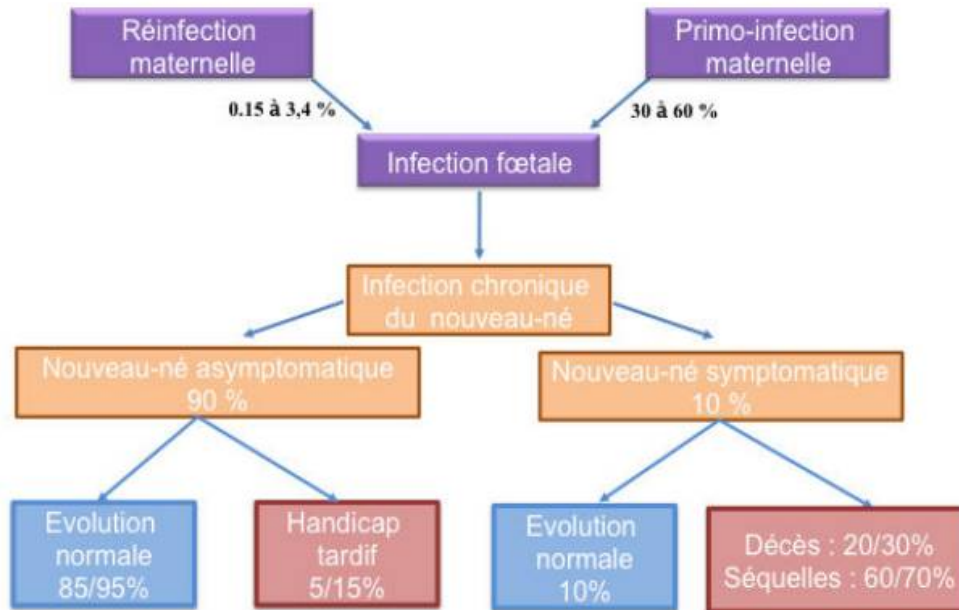


Figure 23: Transmission materno-fœtale du cytomégalovirus [174].

Les conséquences d'une infection à CMVH au cours d'une immunodépression prolongée, liée à une co-infection par le VIH ou à un traitement immunosuppresseur, dans le cadre de transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, peut conduire, à terme, à une réactivation du CMVH latent ou à l'infection par une souche exogène.

L'infection à CMVH chez les sujets infectés par le VIH s'accompagne de manifestations cliniques variées dépendant de l'organe atteint. La manifestation clinique la plus fréquente est la rétinite à CMVH.

Les atteintes neurologiques surviennent généralement lors des phases tardives de la maladie et peuvent toucher le système nerveux central (encéphalites, syndrome de Guillain-Barré, méningoencéphalites ou encéphalites micronodulaires) ou du système nerveux périphérique (polyradiculonévrites lombosacrées, mononévrites, neuropathies périphériques douloureuses et myélites).

Le tableau clinique des atteintes digestives est dominé par des atteintes coliques asymptomatiques ou non : hémorragies digestives, diarrhées, voire colites pseudomembraneuses. Toutefois, les manifestations cliniques peuvent toucher tout le système digestif de la bouche à l'anus.

Des atteintes pulmonaires peuvent aussi survenir chez les sujets infectés par le VIH, de type pneumopathies interstitielles.

L'infection, après une transplantation d'organe solide, peut être asymptomatique ou se manifester par un tableau qui associe, a minima, fièvre et neutropénie. On peut aussi retrouver des lymphadénopathies, une hépatite, une thrombocytopénie, une pneumonie, une atteinte gastro-intestinale (colite, gastrite), une pancréatite, une néphrite, une chorioretinite ou plus rarement une méningoencéphalite. La maladie à CMV favorise le rejet de greffe et les surinfections bactériennes et fongiques.

Tableau III: Manifestations cliniques les plus fréquentes de l'infection à CMV chez les patients immunodéprimés [175].

	Transplantation d'organe solide	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	VIH+/SIDA
Effets directs	Fièvre /leucopénie	Pneumonie	Rétinite
	Pneumonie	Œsophagite, gastrite, entérocolite	Œsophagite, gastrite, entérocolite
	Œsophagite, gastrite, entérocolite	Plus rarement : encéphalite, rétinite, hépatite	Neuropathie périphérique, encéphalite
	Hépatite		Pneumonie
	Rétinite		Hépatite
Effets indirects	Perte de la fonction d'organe Sténose coronaire accélérée (greffe de cœur) Infections opportunistes Rejet de greffe	Infections opportunistes Mortalité augmentée	Progression stade SIDA

2.5 VIH

La primo-infection correspond à la pénétration du virus dans l'organisme et s'accompagne d'une phase de répllication virale intense et de dissémination dans l'organisme [68].

Les signes cliniques sont présents chez 40 à 90 % des patients en primo-infection et sont les conséquences de l'activation et de l'inflammation majeure en primo-infection. Ils apparaissent le plus souvent dans les 10 à 15 jours, s'apparentent à un syndrome pseudo-grippal et peuvent persister jusqu'à 10 semaines après la contamination. La sévérité des symptômes est corrélée avec la rapidité d'évolution de la pathologie [176].

Tableau IV: Symptômes et signes cliniques rencontrés pendant la primo-infection VIH [177].

Symptôme	%
Fièvre	~ 75%
Asthénie	~ 70%
Rash	~ 50%
Myalgies	~ 50%
Céphalées	~ 50%
Pharyngite	~ 40%
Adénopathies	~ 40%
Arthralgies	~ 30%
Nausées-diarrhées	~ 25%
Sueurs nocturnes	~ 25%
Ulcères buccaux et génitaux	~ 15%
Candidose buccale et/ou œsophagienne	~ 10%
Méningite	~ 10%

2.5.1 Définition clinique de l'infection à VIH [178]

L'infection à VIH se manifeste par plusieurs symptômes et signes cliniques. Elle est confirmée par une sérologie VIH positive. Des symptômes et signes cliniques définis selon la définition clinique de Bangui (1985) permettent de l'évoquer.

CRITERES MAJEURS	SCORE
Amaigrissement >10% du poids corporel antérieur	4
Fièvre > 1mois	3
Diarrhée > 1mois	3
CRITERES MINEURS	
Asthme prolongée	4
Candidose buccale ou oesophagienne	4
Herpes cutanéomuqueux récidivant	4
Dermatose prurigineuse généralisée	4
Zona multimétamérique	2
Adénopathies généralisées	2
Signes neurologiques	2
Toux et/ou pneumopathie chronique	2
CRITERES DE HAUTE VALEUR DIAGNOSTIQUE	
Maladie de Kaposi	12
Méningo-encéphalite à cryptococque	12

Le diagnostic clinique d'une infection à VIH doit être évoqué devant l'existence de : 2 signes majeurs + 1 signe mineur ou d'un Score t 12.

L'existence d'un signe cardinal (Maladie de Kaposi ou Cryptococcose méningée) permet à elle seule d'évoquer voir d'affirmer l'infection à VIH en dehors d'autres cause spécifique retrouvée.

L'association de 3 ou 4 signes mineurs est fortement évocatrice.

Les facteurs de risque doivent être pris en compte : Antécédents d'IST, en particulier les ulcérations génitales, toxicomanie intraveineuse, l'homosexualité, transfusions de sang, décès

d'un(e) conjoint(e) ou partenaire dans des conditions faisant évoquer une infection à VIH, conjoint(e) ou partenaire ayant une infection à VIH confirmée, rapports sexuels non protégés par l'utilisation de préservatifs avec des partenaires occasionnels multiples.

2.5.2 Classification des stades d'infection à VIH [178]

Il existe deux classifications pour décrire la progression de l'infection au VIH : les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et l'OMS ont chacun établi une stadification des manifestations cliniques survenant au cours de l'infection à VIH, afin de faciliter le suivi de son évolution.

2.5.2.1 Classification CDC de l'infection par le VIH

Elle inclut trois catégories définies par le taux de lymphocytes CD4.

Elle est hiérarchique, c'est-à-dire qu'un sujet classé dans le stade B ou C ne peut pas revenir au stade A même après disparition des signes cliniques. Le stade C et/ou un taux de CD4 inférieur à 200 éléments/mm³ définissent le stade SIDA.

Tableau V: Corrélations immuno-cliniques dans l'infection à VIH/SIDA selon CDC [179]

Taux de CD4 par mm³	Stade A	Stade B	Stade C
>500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

L'infection par le VIH est classée en trois stades selon la classification CDC 1993 : A (asymptomatique), B (infections opportunistes mineures, pathologies favorisées ou aggravées par l'existence d'un déficit immunitaire, ou symptômes liés au VIH lui-même), C (infections opportunistes, cancers et pathologies liées au VIH lui-même).

Tableau VI: Classification de l'infection à VIH selon CDC [179].

<p>Stade A</p> <ul style="list-style-type: none">• Infection VIH asymptomatique• Lymphadénopathie persistante généralisée• Primo infection VIH symptomatique
<p>Stade B</p> <p>Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'est pas limitative :</p> <ul style="list-style-type: none">• Angiomatose bacillaire• Candidose oropharyngée• Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement• Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ• Syndrome constitutionnel : fièvre (38°5 C) ou diarrhée supérieure à 1 mois• Leucoplasie chevelue de la langue• Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome• Purpura thrombocytopénique idiopathique• Listériose• Neuropathie périphérique
<p>Stade C</p> <ul style="list-style-type: none">• Candidose bronchique, trachéale ou extra pulmonaire• Candidose de l'œsophage• Cancer invasif du col• Coccidioidomycose disséminée ou extra pulmonaire• Cryptococcose extra pulmonaire• Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois 23• Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions)• Rétinite à CMV• Encéphalopathie due au VIH

- Infection herpétique, ulcères chroniques supérieures à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne
- Histoplasmosse disséminée ou extra pulmonaire
- Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à un mois)
- Sarcome de Kaposi
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébrale primaire
- Infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quelle que soit la localisation (pulmonaire ou extra pulmonaire)
- Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extra pulmonaire
- Pneumonie à *P.carinii*
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leuco-encéphalite multifocale progressive
- Septicémie à *salmonelle non typhi* récurrente
- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale

2.5.2.2 Classification OMS de l'infection par le VIH [178]

L'OMS a proposé en 1990 la classification suivante en stades cliniques évolutifs basée sur les manifestations cliniques et l'échelle de performance mesurée par le score de Karnofsky.

Tableau VII: Classification OMS des stades cliniques de l'infection à VIH [178].

<p>Stade clinique I :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatique • Lymphadénopathie généralisée persistante <p><i>Echelle de performance 1 : Asymptomatique, activité normale</i></p>
<p>Stade clinique II :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids moins de 10% du poids corporel • Manifestations cutané-muqueuses mineures (dermatite séborrhéique, prurigo, mycoses des ongles, ulcérations buccales fréquentes, stomatite angulaire) • Zona au cours des 5 dernières années • Infections respiratoire fréquentes (exemple, sinusite bactérienne) <p><i>Et/ou Echelle de Performance 2 : Symptomatique mais activité normale</i></p>
<p>Stade clinique III :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids, plus de 10% du poids corporel • Diarrhée chronique inexplicée pendant plus d'un mois • Fièvre prolongée inexplicée, intermittente ou constante, pendant plus d'un mois • Candidose buccale y Leucoplasie buccale • Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente • Infections bactériennes graves telles que pneumonie, la pyomyosite <p><i>Et/ou Echelle de Performance 3 : Alité pendant moins de 50% de la journée au cours du dernier mois</i></p>
<p>Stade clinique IV :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome constitutionnel- perte de poids de plus de 10%, et soit diarrhée chronique inexplicée pendant plus d'un mois, soit une asthénie chronique ou inexplicée ou fièvre prolongée pendant plus d'un mois • Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> • Toxoplasmose cérébrale y Cryptosporidiose avec diarrhée pendant plus d'un mois • Cryptococcose extra-pulmonaire • Cytomégalovirose (CMV) d'un organe autre que le foie, la rate ou ganglions lymphatiques • Herpes cutané-muqueux pendant plus d'un mois, ou viscéral • Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) • Toute mycose endémique disséminée telle que l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose • Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons • Mycobactériose atypique, disséminée • Septicémie salmonelle non typhoïde • Tuberculose extra-pulmonaire • Lymphome y Sarcome de Kaposi • Encéphalopathie du VIH – dysfonctionnement cognitif et/ou moteur chronique sans autre étiologie décelable <p><i>Et/ou Echelle de Performance 4 : Alité pendant plus de 50% de la journée au cours du dernier mois</i></p>

2.6 Angiocholite [180]

2.6.1 Signes cliniques

Le tableau clinique typique est la triade de Charcot : douleur, fièvre et ictère, toutefois ces signes peuvent survenir isolément. Dans les angiocholites sévères peuvent survenir une confusion et des signes de choc.

a) Douleur

La douleur dans l'angiocholite est de type colique hépatique. Elle est à début brutal, d'intensité maximale d'emblée ou très rapidement, continue, sans position antalgique.

Elle siège, dans 2/3 des cas, au creux épigastrique et, dans 1/3 des cas, dans l'hypochondre droit. La douleur irradie souvent vers la pointe de l'omoplate droite ou vers le rachis ou l'épaule droite. Elle entraîne une gêne, voire une inhibition, respiratoire.

b) Fièvre

La fièvre suit, en effet, de peu la douleur, elle est élevée, entre 39 °C et 41 °C, brutale avec frissons intenses et ne dure que quelques heures ou quelques jours.

c) Ictère

Il suit l'apparition des douleurs et de la fièvre, après un délai de 1 à 2 jours.

Il est de type choléstatique (urines foncées et de selles décolorées, prurit) d'intensité variable allant d'un subictère conjonctival à un ictère généralisé cutanéomuqueux.

La triade complète survient généralement dans cet ordre en un délai de 24 à 72 heures. Une présentation incomplète n'exclut donc pas le diagnostic d'angiocholite.

2.6.2 Examens clinique

L'examen clinique doit rechercher une sensibilité de l'hypochondre droit, pouvant aller jusqu'à la douleur avec défense.

La température devra systématiquement être prise. Elle peut être normale au moment de l'examen, les pics fébriles étant élevés mais fugaces.

En l'absence d'ictère cutané franc, un subictère conjonctival sera recherché.

L'examen recherchera alors une hépatomégalie, une masse abdominale, des adénopathies.

La mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est indispensable ; toute cyanose, avec marbrures des extrémités, doit alerter le clinicien sur la possibilité de l'installation d'un choc.

Une hypotension est parfois l'unique symptôme chez une personne âgée ou chez un patient immunodéprimé. Toute détérioration aiguë récente de l'état du patient (dyspnée, confusion...) doit être considérée comme un signe de gravité. Par contre, l'existence d'une détérioration plus ancienne et en aggravation progressive doit faire craindre une étiologie néoplasique.

L'association d'un choc et d'une confusion à la triade de Charcot constitue " la pentade de Reynolds".

Enfin, la recherche d'autres foyers infectieux (pulmonaire, urinaire, ...) s'impose si l'étiologie biliaire ne semble pas devoir être retenue.



***DIAGNOSTIC
BIOLOGIQUE***

VI DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1 Hépatites virales

1.1 Hépatite virale A (VHA) [181]

Le diagnostic de l'hépatite virale A repose essentiellement sur la biologie. L'implication de la virologie permet d'établir à coup sûr le diagnostic de l'hépatite virale A.

Le diagnostic virologique d'une infection par le virus de l'hépatite A (VHA) est aisé en pratique quotidienne. Nous parlerons donc du diagnostic indirect mettant en évidence les anticorps spécifiques et du diagnostic direct visant à révéler la présence du virus et/ou de ses constituants.

1.1.1 Diagnostic virologique indirect

La production du VHA en culture cellulaire et la purification de ses antigènes ont permis de détecter les anticorps anti-VHA par diverses techniques entre autres la radio-immunologie, l'hémagglutination ou l'immunofluorescence indirecte.

Les techniques ELISA, automatisables et sensibles, sont les plus employées. On détecte principalement deux marqueurs sérologiques spécifiques du VHA : les immunoglobulines totales (IgT) anti-VHA et les immunoglobulines M (IgM) anti-VHA. Ces marqueurs possèdent une excellente sensibilité analytique.

Les IgM anti-VHA sont les premiers anticorps synthétisés suite à une infection par le VHA. Ces derniers sont détectés principalement par ELISA immuno-capture qui minimise les interférences dues au facteur rhumatoïde.

Les IgM anti-VHA apparaissent dès le début de la cytolyse hépatique, lors des prodromes de l'infection. Leur taux atteint ensuite un maximum en 4 à 6 semaines puis diminue progressivement jusqu'à l'indétectabilité en 3 à 6 mois, exceptionnellement 1 an. Elles constituent donc un marqueur de l'hépatite A aiguë. A noter que ce marqueur est inconstamment détecté suite à une vaccination contre le VHA et n'est donc pas utilisé pour évaluer la réponse humorale post-vaccinale.

Les IgT anti-VHA regroupent les différents isotypes d'immunoglobulines synthétisées en réaction à l'infection par le VHA (IgM, IgG et IgA). Ces anticorps sont détectés dans le sérum par immuno-compétition, certaines troupes permettent leur quantification à l'aide d'une gamme d'anticorps titrés.

Les IgT anti-VHA, comprenant les IgM, sont également détectables dès l'apparition des prodromes ou durant les premières semaines suivant une vaccination. Elles atteignent ensuite un titre maximum puis sont toujours présentes à la phase d'état, dans le cas d'une infection, ou un mois après une première injection de vaccin anti-VHA. Après guérison d'une infection, l'immunité anti-VHA persiste toute la vie, en dehors d'épisode d'immunodépression, notamment iatrogène. Le taux d'IgT anti-VHA considéré comme protecteur est de 20 mUI/mL

A noter que le diagnostic sérologique de l'hépatite A peut être facilité, notamment chez l'enfant, grâce à la recherche des anticorps anti-VHA dans des échantillons salivaires prélevés de façon non invasive à l'aide d'un dispositif de type Salivette.

1.1.2 Diagnostic direct

Le diagnostic direct repose sur la mise en évidence des antigènes viraux

Nous avons la mise en évidence de constituants viraux :

1.1.2.1 Dans les selles où sont recherchés

- Les particules virales par immuno-microscopie électronique : l'IME nécessite des concentrations supérieures à 10^6 /ml pour être contributive bien que la densité virale dans les selles est assez faible. Le résultat d'adjonction d'un immun sérum contenant des anticorps anti-VHA, à des extraits de selles concentrés et purifiés, est l'obtention de formations icosaédriques qui sont des particules virales reliées entre elles par le biais de ces anticorps. Néanmoins, pour observer ces formations, il est impératif de disposer d'anticorps très spécifiques, d'avoir de la patience et être un observateur entraîné ;

- Les antigènes VHA dont leurs recherches se fait par deux techniques :

- ✓ RIA : Dans un premier temps, l'antigène est captivé sur un support solide à l'aide d'un anticorps anti-VHA y fixé préalablement. Puis, grâce à un autre anticorps anti-VHA, radioactif marqué à l'iode 125, la présence de l'antigène est révélée ;

- ✓ ELISA : La présence de l'antigène est révélée par un anticorps anti-VHA marqué par une enzyme.

Chacune de ces deux techniques a des limites, tels que la nécessité de préparer des extraits purifiés et la durée limitée de la présence de l'antigène dans les selles.

Néanmoins, il est aisément détectable dans les selles au tout début de la maladie, autrement dit durant les deux semaines précédant l'ictère lors de la phase aiguë. A noter que, durant la deuxième semaine des symptômes, l'antigène diminue et le taux de détection chute rapidement à 10%.

1.1.2.2 Dans les selles et le sérum

Dans le sang et les selles, l'ARN VHA est détecté dès les premières semaines d'incubation, puis atteint un titre maximum avant les premiers signes d'atteinte hépatique et les prodromes de l'infection.

Au cours de la phase d'état, son taux diminue dans le sang mais reste détectable plusieurs semaines voire plusieurs mois après le pic de transaminases, notamment lors de l'hépatite virale A prolongée ou à rechute chez les patients immunodéprimés.

Différentes techniques permettant la caractérisation du génome du VHA dans une perspective de diagnostic ont été récemment développées. Des quantités faibles de VHA sont détectables (jusqu'à une copie de génome par réaction), à partir d'échantillon de sérum ou de selles, grâce aux techniques de biologie moléculaires basées sur la transcription inverse de l'ARN viral et son amplificateur par PCR : il s'agit d'une technique utilisant, dans un premier temps, la reverse transcriptase pour la synthèse d'un ADN complémentaire. Puis, dans un deuxième temps, l'addition des amorces (primers), en présence d'une taq polymérase conduit à la synthèse du deuxième brin d'ADN complémentaire. La séquence ciblée qui est amplifiée se situe généralement dans la région 5' non codante de l'ARN VHA, car cette région est conservée pour les trois génotypes de VHA humains. La détection de l'ARN VHA a une sensibilité analytique et intergénotypique, et constitue un marqueur de choix pour le diagnostic direct, toutefois sa recherche est encore réservée à des laboratoires spécialisés.

1.1.2.3 Dans le foie

A un stade précoce de l'infection, l'antigène du VHA est distribué dans le cytoplasme de nombreuses cellules où il s'accumule ensuite de manière localisée dans le cytoplasme d'un petit nombre d'hépatocytes et de cellules de Kupffer. La recherche in situ de génome viral ou de ses antigènes se fait par immunofluorescence ou par immunopéroxydase.

1.2. Hépatite virale B et Hépatite virale D (VHB et VHD)

1.2.1 Profil sérologique [182]

Sept marqueurs virologiques ont une utilité en pratique clinique, dont un marqueur moléculaire (ADN du VHB) et six marqueurs sérologiques : AgHBs, Anticorps anti-HBs, AgHBc, Anticorps anti-HBc totaux et IgM anti-HBc, AgHBe, Anticorps anti-HBe. Ces marqueurs sérologiques sont détectés par des tests immuno-enzymatiques de type ELISA.

1.2.1.1 Sérologie lors d'une infection aiguë

Le diagnostic est fondé sur la présence dans le sang de l'AgHBs et des Ac anti-HBc de type IgM dans un contexte cytolitique hépatique. Il apparaît pendant la période d'incubation, en moyenne 2 semaines à 3 mois après le comptage, l'AgHBs premier marqueur détecté dans le sérum

Cette phase d'incubation correspond à la fenêtre immunologique silencieuse dont la durée est estimée à 56 jours et pendant laquelle le VHB est indétectable par les tests sérologiques classiques. Les Ac anti-HBc totaux apparaissent 2 à 4 semaines après l'AgHBs, pendant la phase aiguë de la maladie. L'AgHBe apparaît peu de temps après l'AgHBs, puis disparaît rapidement.

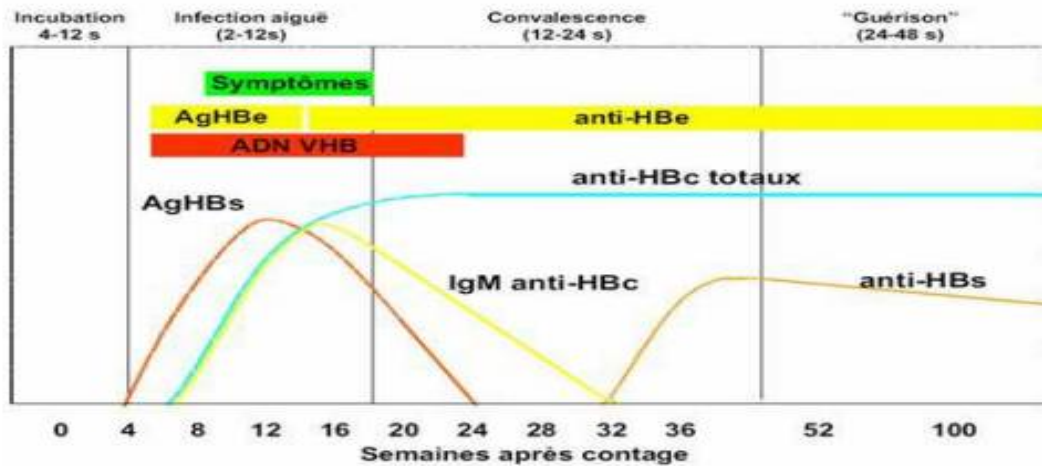


Figure 24: Cinétique des marqueurs virologiques dans le sérum au cours d'une hépatite B aiguë [183].

1.2.1.2 Sérologie lors d'une infection chronique

Les profils sérologiques de l'hépatite chronique B sont caractérisés par la persistance de l'AgHBs au-delà de 6 mois, par l'AgHBe et par les Ac anti-HBc. Les deux antigènes peuvent rester détectables durant plusieurs années, voire la vie entière [140].

La détermination de la virémie est un élément capital afin d'évaluer le niveau de réplication et le risque d'évolution, de décider du traitement, de mesurer la réponse thérapeutique, ou encore de permettre la détection précoce d'une résistance aux antiviraux.

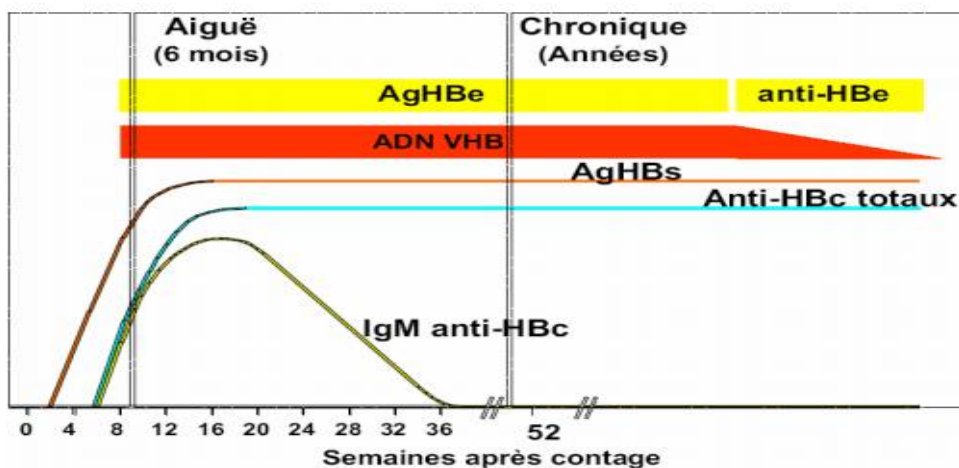


Figure 25: Cinétique des marqueurs virologiques dans le sérum au cours d'une hépatite B chronique [183].

1.2.1.3 Sérologie de l'infection par le VHD

La co-infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD) est caractérisée par l'apparition de l'AgHBs et de l'AgHD lors de l'augmentation des ALAT, suivie par une virémie à VHD.

Le pic d'ALAT pendant la co-infection est généralement caractérisé par une double phase dont la première est due à la réplication du VHB, alors que la seconde est liée à la réplication du VHD. Les IgM anti-VHD apparaissent rapidement, suivis par une séroconversion en IgG anti-VHD. L'infection par le VHB est révélée à cette phase par la présence d'IgM anti-HBc et par une virémie à VHB. La co-infection est habituellement transitoire et la persistance dans le sérum d'IgG anti-VHD est un marqueur d'une infection passée [184].

1.2.2 Biochimie

Les taux des transaminases peuvent fluctuer avec le temps, et donc des mesures isolées des ALAT et ASAT ne peuvent témoigner du stade de la maladie [185] :

- Lors d'une hépatite aiguë, les dosages des transaminases sont habituellement très élevés (entre 10 et 100 fois la normale) [186] ;
- Lors d'une hépatite chronique, leur dosage se modifie en fonction de l'histoire naturelle. Ainsi, en phase d'immunotolérance, l'activité des aminotransférases est normale ou peu perturbée. La réaction immunitaire vis-à-vis des hépatocytes infectés lors de la phase de clairance immunitaire conduit à l'augmentation de l'activité des aminotransférases. Lors de la phase non répllicative ou de portage inactif du virus, l'activité des aminotransférases se normalise. Enfin, lors d'une réactivation virale, on note une élévation des transaminases [187].

Les concentrations en ALAT sont supérieures à celles de l'ASAT, mais avec la progression de la maladie vers la cirrhose, le rapport ASAT/ALAT peut être inversé [188].

Au stade de cirrhose, on peut trouver des signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire, c'est-à-dire une diminution du taux de prothrombine (TP) et de l'albuminémie et, dans les cas sévères, une élévation de la bilirubinémie [143].

En cas de carcinome hépatocellulaire, il est possible d'observer une élévation de l'alpha-fœtoprotéine. Cependant, cette protéine a une sensibilité et une spécificité médiocres. Elle est peu sensible pour le dépistage du CHC, car dans les petits carcinomes hépatocellulaires, elle n'est augmentée que dans environ 20% des cas. Elle n'est spécifique du diagnostic que pour les valeurs très élevées, supérieures à 250 ng/l. Elle peut être augmentée en l'absence de CHC, en particulier en cas de cytolyse [143].

- **Marqueurs biologiques non invasifs [188, 189]**

Plusieurs tests de fibrose non invasifs basés sur des dosages sanguins ou sériques (APRI, FIB-4, FibroTest) sont maintenant disponibles et de plus en plus utilisés pour l'évaluation et la stadification de la fibrose hépatique.

Les tests sanguins APRI et FIB-4 sont basés sur des marqueurs indirects de la fibrose tels que les ALAT, les ASAT et la numération plaquettaire.

Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) est un indice simple pour estimer la fibrose hépatique, basé sur une formule dérivée en fonction des concentrations d'ASAT et de plaquettes.

Fibro Index IV (FIB-4) est un indice simple pour estimer la fibrose hépatique, basé sur un calcul dérivé des taux d'ASAT, d'ALAT et des plaquettes, et l'âge.

Le FibroTest est un test biochimique qui permet d'estimer le score de la fibrose en combinant le dosage sanguin de 5 marqueurs indirects de la fibrose, avec un ajustement selon l'âge et le sexe du patient. Ces marqueurs sont : L'haptoglobine, L'apolipoprotéine A1 (ApoA1), La bilirubine totale, L'alpha-2-macroglobuline, L'alpha-2-macroglobuline.

Il faut cependant préciser que ces tests ne peuvent pas tous évaluer tous les stades de la fibrose/cirrhose. Par exemple, APRI a été validé pour le diagnostic de la fibrose significative et de la cirrhose, tandis que FIB-4 n'a pas été validé pour le diagnostic de la cirrhose.

1.2.3 Hématologie

Au cours de la phase d'état d'une hépatite aiguë, la Numération Formule Sanguine (NFS) montre une leucocytose normale, ou parfois une neutropénie [190].

Au stade de cirrhose, on peut trouver des signes en faveur d'un hypersplénisme, à savoir une pancytopenie prédominant habituellement sur les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles [185].

1.3 Hépatite virale C (VHC)

Le diagnostic de l'hépatite chronique C est basé sur la détection à la fois des anticorps anti-VHC et de l'ARN du VHC, en présence de signes biologiques ou histologiques d'une hépatite chronique C.

1.3.1 Diagnostic non spécifique

- Les transaminases (ALAT et ASAT) : Ces enzymes ont tendance à augmenter en présence de lésions hépatiques. Cette augmentation n'est toutefois pas systématique [191]. Au stade d'hépatite chronique l'élévation des transaminases est souvent modérée (inférieure à 3 fois la limite supérieure de la normale) et fluctuante, avec une prédominance des ALAT [192];

- Les gamma glutamyl transférases (gamma GT) : Le taux de ces enzymes augmente en cas de maladie du foie. Cet examen complète la mesure des PAL pour évaluer les capacités d'élimination du foie [191] ;

- Les phosphatases alcalines (PAL) : Il s'agit d'enzymes qui sont excrétés par la bile produite par le foie. Leur mesure est donc un indicateur de la fonction d'élimination assurée par le foie. Leur niveau peut être normal à élever (jusqu'à trois fois la valeur normale) au cours d'une hépatite C chronique [191] ;

- La bilirubine : varie évidemment en fonction de l'ictère, mais ne dépasse que rarement 200 mol/L et porte essentiellement sur la fraction conjuguée. Elle reste élevée dans les formes choléstatiques [191] ;

- Le taux de prothrombine (TP) ou temps de Quick : Sa mesure est une indication de la capacité du foie à produire certains facteurs impliqués dans la coagulation ;

- L'Albumine : est normale ou légèrement abaissée. Au stade de cirrhose, on peut trouver des signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire : une diminution du taux de TP et de l'albuminémie et, dans les cas sévères, une élévation de la bilirubinémie [193]. Un taux de TP < à 70% et une AFP > 15µg/l sont des facteurs prédictifs de risque de CHC sur cirrhose [194].

1.3.2 Bilan spécifique

Répartis en deux groupes, le diagnostic indirect met en évidence des anticorps spécifiques dirigés contre le virus de l'hépatite C et témoigne d'une réaction immunitaire de l'hôte contre le virus et le diagnostic direct apporte la preuve de la présence du VHC par isolement des constituants de ses particules virales et de l'activité virale [195].

1.3.2.1 Diagnostic indirect

Deux types de tests sont actuellement utilisés pour le diagnostic de l'infection par le VHC : les tests de dépistage, utilisés en première intention, et les tests de validation, dans certaines situations.

1.3.2.1.1 Test de dépistage

a) Test immunoenzymatique type ELISA [196, 197]

La fenêtre sérologique entre le contagement et la séroconversion est en moyenne de 70 jours avec les tests immuno-enzymatiques (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) de 3ème génération. La sensibilité et la spécificité est de 98 % et 99% en moyenne respectivement chez les patients infectés.

Les tests commerciaux actuellement disponibles détectent des anticorps dirigés contre des protéines structurales (protéine de capside) et non structurales du virus (protéines NS3, NS4, et NS5). Les tests de première et deuxième génération ne sont plus commercialisés au Maroc.

Des faux négatifs peuvent être obtenus lorsque le test est réalisé pendant la phase aiguë précédant la séroconversion ou encore chez les patients présentant une immunodépression sévère.

En cas de forte suspicion d'infection récente la HAS (Haute Autorité de Santé) préconise un deuxième test de détection d'anticorps anti-VHC 3 mois après le précédent.

b) Le test immunoenzymatique combiné (ELISA 4ème génération) : le test de combo

Le test permet la détection simultanée de l'antigène de la capside du VHC et des anticorps anti-VHC. Cette détection simultanée permet de réduire la fenêtre sérologique d'une trentaine de jours. Ce test est peu utilisé car il n'a aucun intérêt clinique, il semblerait utile chez les personnes immunodéprimées chez qui du fait de l'immunodépression les anticorps antiVHC peuvent être absents [198].

c) Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) [199, 200]

La détection des anticorps totaux anti-VHC est également possible à l'aide de tests rapides ou tests rapides d'orientation diagnostique, réalisés sur bandelettes. Les tests rapides permettent en effet un rendu des résultats en moins de 30 minutes et contrairement aux tests conventionnels aucune visite de contrôle n'est nécessaire.

Quatre tests rapides disposent d'un marquage CE pour la détection des anticorps totaux antiVHC : les tests OraQuick® HCV Rapid Antibody Test (OraSure Technologies), TOYO® anti-HCV test (Turklab, Izmir), Multisure HCV (MP Biomedicals) et First Response HCV Card Test (Premier Medical Corporation Ltd).

Ils peuvent utiliser un grand nombre de matrices biologiques à savoir le sérum, le plasma, le sang total veineux mais également les sécrétions notamment salive, le liquide cravculaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et de la lèvre), ainsi que le sang total capillaire. L'utilisation de ces matrices : salive, sang total capillaire est une véritable révolution pour le diagnostic du VHC, c'est une méthode alternative au prélèvement sanguin qui permet sans laboratoire d'analyse d'obtenir un diagnostic délocalisé auprès du patient.

Les résultats du test sont discutés immédiatement et l'individu peut être orienté vers le parcours de soins pour une prise en charge médicale. Les tests rapides participent à l'amélioration de la prise en charge médicale.

1.3.2.1.2 Test de validation ou de confirmation

Ce sont des tests de confirmation de la présence des anticorps anti-VHC fondés sur le principe de l'immunoblot. Aujourd'hui Ces tests ne sont plus utiles car la plupart des laboratoires disposent de techniques de biologie moléculaire pour la détection de l'ARN du VHC [199].

1.3.2.2 Diagnostic direct

1.3.2.2.1 Détection et Quantification de L'ARN du VHC

La détection et la quantification de l'ARN du VHC sont réalisées à l'aide de méthodes dites d'amplification en temps réel. Les résultats doivent être exprimés en unités internationales par millilitre (UI/mL), idéalement en Log UI/ML.

Ces techniques sont en effet plus sensibles que celles du PCR classique avec un seuil inférieur de détection de l'ordre de 10 à 15 unités internationales (UI)/MI [201].

Aujourd'hui, plusieurs trousse de PCR « en temps réel » sont commercialisées : Cobas Ampliprep-Cobas Taqman HCV (CAP-CTM, Roche Diagnostics et Abbott Real-time HCV Assay, Abbott diagnostic). Les performances de ces trousse sont satisfaisantes [201, 203].

1.3.2.2.2 Détection et quantification de l'antigène de capsid du VHC [201]

L'antigène de capsid du VHC (AgC) peut être détecté et quantifié dans le sang des patients infectés par le VHC. L'AgC est un marqueur indirect de la réplication virale, et de ce fait constitue une alternative aux techniques de détection et de quantification de l'ARN du VHC.

La détection de l'AgC peut être utilisée pour réduire la période de la fenêtre sérologique dans le cadre du don de sang et pour identifier les sujets répliquants si un test moléculaire n'est pas disponible.

Un test standardisé et automatisé (Architect HCV Core Antigen test, Abbott) est disponible. Son intervalle de quantification est de 3 à 20 000 fmol/L. C'est un test simple, facile d'utilisation et peu coûteux.

Le résultat est disponible en 60 minutes environ. La sensibilité de ce test pour détecter la réplication est estimée à l'équivalent de 500 à 3 000 UI/mL d'ARN en fonction du génotype. Ce manque de sensibilité ne limite pas son utilisation avec l'ère des antiviraux directs.

L'AgC s'avère donc être une alternative possible à la détection-quantification de l'ARN du VHC avec les antiviraux directs, dans la mesure où seule la présence ou l'absence de réplication pourrait suffire au diagnostic et au suivi, pour un coût représentant environ un tiers de celui d'une charge virale.

1.3.2.2.3 Détermination du profil de résistance génotypique [201]

La méthode de référence pour l'identification des mutations de résistance est le séquençage du gène codant la protéine ciblée par l'agent antiviral.

La comparaison des séquences, obtenues avec celles de souches sauvages sensibles au médicament permet d'identifier des substitutions non décrites dans la littérature. La comparaison de la séquence préthérapeutique avec celle obtenue au moment de la suspicion de résistance doit être réalisée pour mettre en évidence le changement amino acide.

Il n'existe pas à ce jour de trousse commerciale. En pratique clinique, il n'y a pas d'indications clairement établies quant à l'utilisation des tests de résistance génotypique (ni avant l'instauration du traitement excepté chez certaines populations, ni en cas d'échec thérapeutique).

La seule indication pourrait être la détermination du profil de résistance avant retraitement chez des patients en échec d'un ou plusieurs traitements antérieurs par antiviraux directs afin d'adapter le retraitement en fonction des mutations. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires.

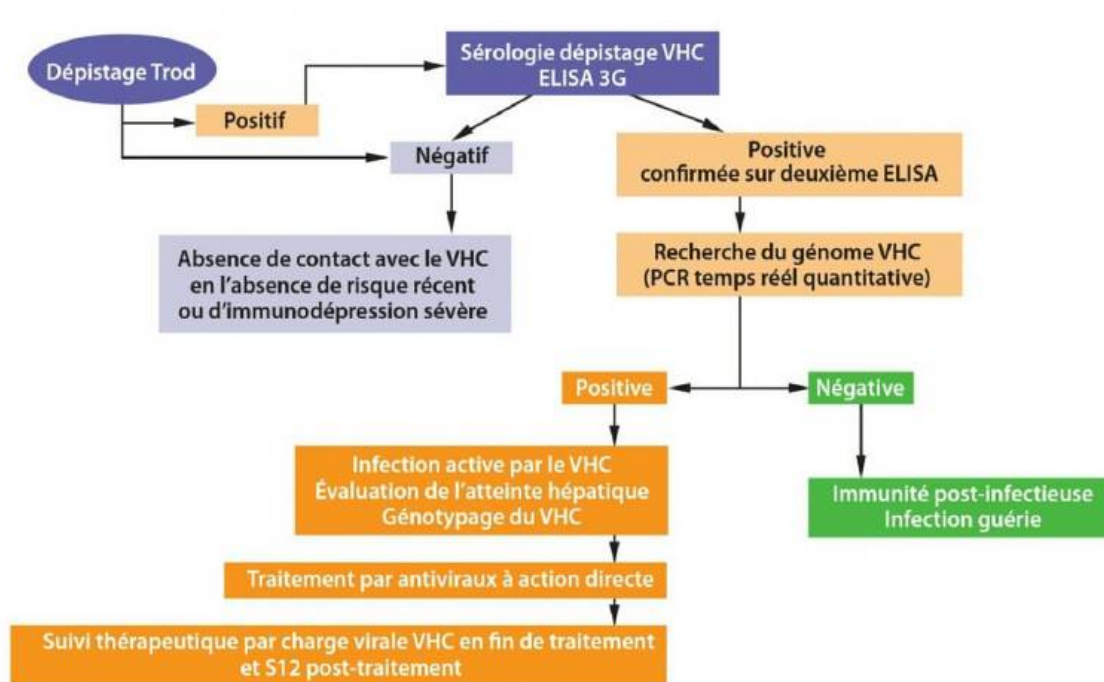


Figure 26: Algorithme du diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) [204].

1.4 Hépatite virale E

1.4.1 Diagnostic direct

La RT-PCR consiste à amplifier une partie du génome du VHE. Les échantillons sont constitués soit de sérum, soit de surnageant de lavage de selles. La technique de RT-PCR conventionnelle, vise une partie conservée de l'ORF 2 (qui code la protéine de la capside). Cette technique fonctionne pour tous les génotypes. Elle a une sensibilité de 102 copies/ml. La longueur des fragments amplifiés est de 320 à 348 nucléotides. C'est une technique très performante pour le génotypage des virus [205].

1.4.2 Diagnostic indirect

1.4.2.1 Détection des IgG et des IgM

Par définition, ces techniques visent à caractériser la présence d'IgG ou d'IgM dans le sérum. Ces deux types d'anticorps sont produits à des moments différents de l'infection et peuvent contribuer à dater la contamination. La méthode la plus utilisée est la technique ELISA.

L'antigène correspondant à une protéine de la capsid du VHE, est adsorbé dans les puits de la microplaque du kit de détection. Lorsque l'on verse la solution avec les anticorps à doser, ceux-ci vont se lier naturellement avec l'antigène, et donc seront solidaires de la microplaque. L'étape suivante consiste à verser dans le puits une solution dans laquelle on a placé des anticorps anti-Ig [Ac-Ig] qui ont été préalablement marqués avec une enzyme.

Après un certain temps de contact, il faut rincer les puits, pour enlever l'excès d'anticorps marqués : on a donc un nombre d'enzyme proportionnel à celui d'anticorps présent dans la solution à doser. Une gamme d'étalonnage réalisée extemporanément avec diverses concentrations d'anticorps permet d'évaluer la concentration de l'échantillon [206].

1.4.2.2 Test d'avidité

L'avidité des IgG est la force de liaison entre des antigènes multivalents (ici le VHE) et les anticorps polyclonaux correspondants. L'avidité des anticorps augmente au cours de la réponse immunitaire : cette technique peut donc être utilisée pour dater une infection, car l'interprétation des IgM est rendue difficile par leur manque de spécificité.

Cette technique est particulièrement utile pour analyser une éventuelle contamination in utero chez une femme enceinte. Ainsi, une faible avidité (< 50%) montre une faible liaison des IgG aux antigènes et donc une infection récente [207].

1.4.3 Explorations fonctionnelles hépatiques [208]

L'anomalie la plus importante pour le diagnostic est l'augmentation constante des transaminases ALAT et ASAT généralement supérieure à 10 fois le taux normal.

L'hypertransaminasémie survient dès la période pré-ictérique et elle est souvent maximale après le pic de l'ictère.

Les phosphatases alcalines sont normales ou modérément élevées (moins de 2 fois la valeur supérieure de la normale), sauf dans les formes cholestatiques où l'on peut observer une forte hyperphosphatasémie.

L'activité de la gamma glutamyl-transpeptidase est modérément élevée.

Le temps de Quick et les éléments du complexe prothrombinique sont modérément perturbés dans les formes communes.

1.4.4 Examens hématologiques

Une leucopénie avec neutropénie est parfois observée. Assez fréquemment, le fer sérique est élevé cette hypersidérémie est attribué à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent [209].

2 Leptospirose

2.1 Éléments non spécifiques

- Thrombopénie ($< 100\ 000/\mu\text{l}$) dans plus de 50 % des cas ;
- Hyperleucocytose à polynucléaires [210] ;
- Augmentation de la bilirubine conjuguée, des transaminases (ASAT et ALAT excédant rarement les 200 UI/L), des PAL, de l'urée, de la créatinine, de l'amylase, de la vitesse de sédimentation ;
- Syndrome inflammatoire biologique ;
- L'examen des urines peut indiquer une protéinurie, une pyurie, des cylindres hyalins et fréquemment une hématurie microscopique ;
- L'examen du liquide céphalorachidien peut montrer un aspect de méningite aseptique avec une élévation des leucocytes < 500 éléments/ mm^3 et constituée de lymphocytes, une protéinorachie comprise entre 50 et 100 mg/ml, une glycorachie habituellement normale.

2.2 Diagnostic bactériologique direct

Les prélèvements doivent être réalisés avant l'antibiothérapie et conservés à température ambiante. Les leptospires peuvent être isolés [211] :

- Durant les 10 premiers jours pour le sang circulant mais la durée de la bactériémie peut être longue. Les prélèvements doivent être réalisés sur tubes EDTA ou tubes héparinés, les tubes citratés sont à proscrire car pouvant être inhibiteurs ;
- Entre J5 et J15 pour le liquide céphalorachien ;

- Entre J15 et J25 pour les urines, le prélèvement doit être réalisé dans des conditions aseptiques pour éviter toute contamination et ensemençé dans les 2 heures car les leptospires sont fragiles en milieu acide. La filtration des urines à 0,45 puis 0,22 μm est recommandée pour éviter les contaminations.

Examen direct du sang pendant la première semaine, du LCR en fin de première semaine et au début de la 2^{ème} semaine, des urines dans la deuxième semaine.

Les leptospires sont des bactéries très fines, spiralées et mobiles. Elles ne sont pas visibles en microscopie classique mais avec un microscope à fond noir.

La culture est difficile, elle demande quelques semaines d'incubation (jusqu'à 2 mois). Elle nécessite sur des milieux spécifiques tels que les milieux de Fletcher, Korthoff, Noguchi, Stuart ou EMJH qui est le plus utilisé (DifcoTM), incubés à 28/30 °C à l'obscurité.

La biologie moléculaire est la technique la plus répandue car elle est très spécifique, sensible et permet un diagnostic rapide, dès les premiers jours de la maladie. Les techniques de biologie moléculaire reposent sur la détection du génome bactérien, par PCR ou RT-PCR dont différents gènes spécifiques de leptospires pathogènes ont été ciblés pour cette méthode : ARN16S, ARN 23S, LipL32 pour en citer les principaux.

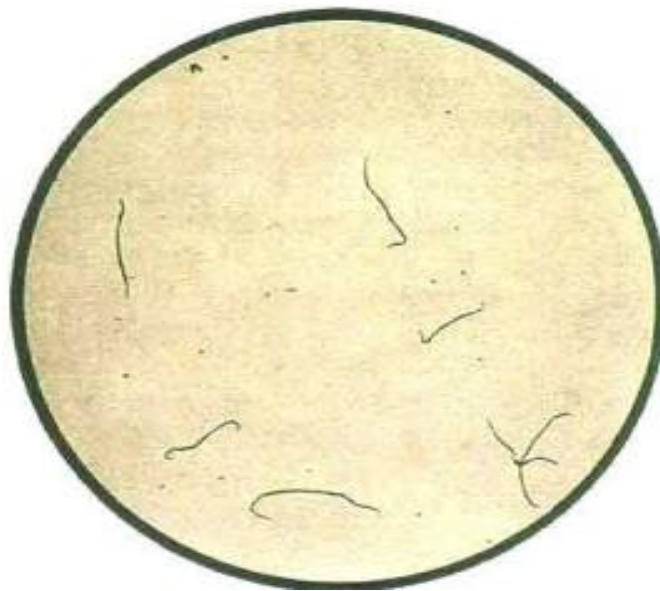


Figure 27: Mise en évidence bactériologique des spirochètes (leptospira) en microscope à fond noir dans les urines [212].

2.3 Diagnostic bactériologique indirect

2.3.1 Test de micro-agglutination (MAT)

C'est la technique sérologique de référence, il dérive de l'ancienne réaction d'agglutination-lyse (RAL) mise au point par Martin et Pettit en 1918.

Ce test est utilisé pour la mise en évidence et le titrage des anticorps sériques mais aussi pour l'identification et le serotypage des souches isolées [213].

La technique demande de maintenir en culture de très nombreuses souches de leptospires, ce qui la réserve aux laboratoires de référence. De plus, le sérum ne pourra être testé que contre les souches du panel qui ne peut être exhaustif (amenant à des résultats faussement négatifs) et qui ne correspond pas forcément à l'écologie de la leptospirose dans la région considérée. Le résultat est donnée en titre, la détermination de la valeur seuil sur un seul sérum doit être calculée pour une population donnée et peut varier de 1/100 (seuil fixé par la plupart des laboratoires) à 1/800. Si le seuil de 1/100 est retenu, un second sérum prélevé à 10 jours du premier est nécessaire et doit montrer une augmentation du titre d'au moins 2 dilutions [214].

Les avantages du test MAT [215] :

- Une spécificité diagnostique élevée ;
- La capacité à mettre en évidence des anticorps et déterminer leur titre ;
- La possibilité d'identifier et déterminer le sérovar de la souche isolée.

Les inconvénients de MAT [215] :

- Il requiert une expérience importante pour l'analyse des résultats et des variations des résultats entre les laboratoires sont fréquentes ;
- Il s'agit d'une technique lourde qui nécessite l'utilisation d'une vingtaine de souches de référence, maintenues à l'état vivant. Il n'est jamais possible de savoir si le panel est complet et si la maladie n'est pas causée par un leptospire non identifié ;

- La présence d'anticorps pour plusieurs sérogroupes est fréquente (coagglutinines) en début de maladie, et seul un sérum tardif permet de préciser le séro groupe en cause.

2.3.2 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Les méthodes sérologiques comme l'ELISA sont largement utilisées pour le diagnostic de la leptospirose. De nombreux tests Elisa/IgM sont commercialisés et ceux-ci sont basés sur la détection d'anticorps dirigés contre un extrait total de leptospires ; généralement, la souche saprophyte *L. biflexa* qui partage de nombreux antigènes de surface avec les souches pathogènes [214].

Très sensible et spécifique, ce test présente l'avantage de pouvoir différencier une leptospirose évolutive d'une infection guérie dans la mesure où les anticorps séquellaires des infections ou des immunisations antérieures ne sont pas décelés [211].

Les IgM anti leptospires peuvent être détectés quatre à cinq jours après l'apparition des symptômes, avant l'apparition des IgG et des anticorps agglutinants, et persistent jusqu'à au moins cinq mois chez les patients [216].

Un résultat ELISA positif ne donne aucune indication sur le sérovar/sérogroupe infectant et il est recommandé de confirmer le résultat par MAT ou PCR.

Les avantages de l'ELISA [215] :

- Ce test est plus facile à utiliser et accessible à tout laboratoire ;
- Il est standardisé et il existe des trousse commercialisées pour l'effectuer ;
- Il peut différencier une leptospirose évolutive d'une infection guérie (car il détecte des IgM).

Les inconvénients de l'ELISA [216] :

- Ce serait un test à utiliser en première intention, suivi du test MAT comme test de confirmation, compte tenu des interrogations sur les performances diagnostiques de l'ELISA ;

- Il y aurait beaucoup de faux-négatifs dans le cas de leptospirose à sérotype grippotyphosa (le sérotype représentant 19 % des cas en France métropolitaine en 1996) ou australis.

2.3.3 Test de macro agglutination sur lame avec antigène thermorésistant

Le test de macro-agglutination sur lame avec antigène thermorésistant (TR) est utilisé habituellement comme un test de dépistage, nécessitant une confirmation par MAT [215].

Ce test consiste à l'agglutination d'un antigène préparé à partir de la souche saprophyte *L. biflexa* sérovar Patoc en présence du sérum du sujet (antigène commun au genre *Leptospira* et non spécifique de sérovar).

Les Ac de nature IgM peuvent persister des mois et parfois des années. La détection des Ac de nature IgG est variable : ils peuvent ne pas apparaître, être détectables durant une période courte ou persister durant des années. Une sérologie négative ne permet en aucun cas d'exclure le diagnostic [214].

2.4 Identification des leptospires [214]

L'identification des leptospires a un intérêt épidémiologique mais n'a pas d'intérêt à titre diagnostique ni pour la prise en charge individuelle des patients.

2.4.1 Sérotypage

A partir des souches par des techniques d'absorption croisée avec des antigènes hétérologues suivant le principe du MAT ou par utilisation d'anticorps monoclonaux reconnaissant des épitopes spécifiques à certains sérovars ou communs à plusieurs sérovars. Cette technique est plus simple que la précédente.

À partir de sérums positifs en MAT par agglutination de sérovars connus de leptospires par le sérum du patient.

2.4.2 Biologie moléculaire

Différentes techniques ont été utilisées :

- ✓ Hybridation DNA/DNA ;
- ✓ Restriction Fragment Length Polymorphisms (RFLP) ;
- ✓ Électrophorèse en champ pulsé (PFGE) ;
- ✓ Ribotyping ;
- ✓ Typage après amplification par PCR.

3 Paludisme

3.1 Eléments d'orientation biologique non spécifiques

Certaines modifications de l'hémogramme sont très évocatrices du paludisme :

- Anémie hémolytique ;
- Leucopénie qui est habituellement fréquente lors des accès palustres ;
- Thrombopénie ($< 150\ 000$ plaquettes / μL) [217] ;
- Perturbation des facteurs de coagulation ;
- Syndrome néphrotique ;
- Hypoglycémie ;
- Hyperprotidémie, hypoalbuminémie.

La C protéine réactive qui peut s'élever de façon très importante lors des accès palustres. Une hyper bilirubinémie qui est principalement secondaire à une hémolyse intravasculaire et rarement à une atteinte hépatique.

3.2 Diagnostic parasitologique de confirmation

Le diagnostic parasitologique se fait par les méthodes suivantes :

3.2.1 Le frottis mince

Il représente la technique la plus largement utilisée pour le diagnostic du paludisme. L'étude de la morphologie parasitaire assure l'identification de l'espèce, mais cette technique permet aussi la quantification de la parasitémie. Sa sensibilité se situe entre 100-300 parasites/ μ L mais nécessite une lecture attentive d'au moins 20 minutes [217].

Elle est peu coûteuse, rapide et obligatoire pour le diagnostic de paludisme.

Cinq microlitres de sang périphérique sont étalés en couche mince (frottis) sur une lame de verre. Après coloration de MayGrünwald-Giemsa (MGG), le frottis est lu au microscope optique (grossissement x 1000) et les différents stades parasitaires sont recherchés dans les hématies du patient. Cette technique a l'avantage de permettre l'identification d'espèce selon les critères morphologiques définis par Garnham (1966) et la quantification de la parasitémie (nombre d'hématies parasitées / nombre d'hématies totales x 100). Cependant, le frottis doit être préparé correctement car la précision du diagnostic dépend de la qualité du film sanguin et de l'examen personnel du laboratoire expérimenté [218].

Les critères d'identification de l'espèce en cause sont principalement : La taille et la forme de l'hématie parasitée, la présence ou non des grains de Schüffner ou de taches de Maurer, certains aspects morphologiques spécifiques d'espèce.

3.2.2 Goutte épaisse rapide

Elle reste une méthode de référence permettant un diagnostic sensible et spécifique même en cas de faible parasitémie.

C'est une technique de concentration, car la quantité de sang examinée est 20 à 30 fois plus élevée que lors du frottis sanguin. Sa sensibilité va de 10 à 20 parasites/MI [217].

Après défibrination, lyse des érythrocytes et coloration de la lame au MGG, les éléments parasitaires sont recherchés au microscope (grossissement x 1000). Du fait de l'hémolyse, les parasites ne s'observent pas dans les hématies, modifiant ainsi certains caractères morphologiques d'identification spécifique. L'étude morphologique des parasites est très difficile, rendant parfois impossible le diagnostic d'espèce [219].

3.2.3 Technique Quantitative Buffy Coat (QBC ®)

Cette technique plus coûteuse que les premières citées présente un seuil de sensibilité remarquable, permettant de détecter une à cinq hématies parasitées / μL de sang [220].

Il combine une concentration sur gradient de densité, par centrifugation d'un tube capillaire rempli de sang, et une coloration des acides nucléiques par l'orange d'acridine. La lecture est faite sur un microscope avec éclairage halogène bleu. La présence d'éléments fluorescents vert brillant dans la couche érythrocytaire signe la présence des structures contenant de l'ADN que sont les plasmodies. Cette technique peut détecter des parasitémies de 5 à 10 parasites/ μL , et a donc la meilleure sensibilité des méthodes microscopiques [217].

3.3 Autres Techniques de détection du parasite : Tests immunochromatographiques [218]

3.3.1 Détection d'antigène par test rapide (TDR)

Il s'agit des trousse de détection prêtes à l'emploi qui permettent en quelques minutes et sans matériel particulier de mettre en évidence la présence du plasmodium. La détection d'antigène parasitaire se fait par immunocapture à l'aide des bandelettes réactives sensibilisées par des anticorps monoclonaux spécifiques : HRP2 (Histidin Rich Protein 2) de *Plasmodium falciparum*, pv LDH (*Plasmodium vivax* Lactate deshydrogénase), Anticorps anti-aldolase.

En pratique, une goutte de sang veineux est déposée sur la bandelette. Après un délai de révélation, des bandes de précipitation apparaissent signant la présence de *Plasmodium falciparum* ou *P. vivax*. Cet outil, simple d'utilisation et d'interprétation ne doit jamais être utilisé isolément.

Les résultats positifs du TDR doivent être confirmés par microscopie pour fournir des informations supplémentaires sur les espèces et la densité de l'infection. Les résultats négatifs du TDR doivent également être confirmés par microscopie ou PCR du fait que les TDR sont moins sensible que la microscopie.

3.3.2 Biologie moléculaire

Le PCR classique ou en temps réel, permet de déterminer avec certitude l'espèce plasmodiale et guider le traitement, en particulier pour prévenir les rechutes d'infections à *P. vivax* et *P. ovale*.

Dans la plupart des laboratoires où la PCR est disponible, elle ne peut pas être effectuée rapidement pour être utile dans le diagnostic initial et le traitement du paludisme aigue.

Sur le plan de la spécificité, la PCR, de par sa nature est un outil très performant lorsqu'elle est correctement utilisée. Comparée aux techniques conventionnelles, la PCR a des performances très supérieures pour l'identification des espèces.

Il est important de disposer d'une PCR capable d'amplifier une séquence nucléotidique commune à toutes les espèces susceptibles d'infecter l'Homme (PCR pan Plasmodium).

3.3.3 Sérologie [220]

Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour détecter la présence d'anticorps antipalustres dans le sang dont nous pouvons citer : l'immunofluorescence, l'hémagglutination, Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Immunotransfert.

Ces différentes techniques n'ont pas d'intérêt pour un diagnostic d'urgence.

4 Cytomégalovirus

4.1 Méthodes de diagnostics

4.1.1 Diagnostic sérologique IgG/IgM [221, 222]

Après une période d'incubation de 28 à 60 jours (40 jours en moyenne), l'infection à CMV induit la production d'IgM suivie par une production d'anticorps IgG.

Les techniques sérologiques actuellement utilisées en pratique quotidienne pour le diagnostic de l'infection maternelle sont de type immunoenzymatiques.

Les tests ELISA (Enzyme linked Immunosorbent Assay) permettent la détection soit des anticorps totaux, soit des anticorps de type IgG ou IgM séparément.

De nombreuses trousse sont commercialisées. Comme source protéique antigénique, les trousse utilisent soit des lysats de cellules infectées, lysats peu précisément définis sur le plan antigénique et qui peuvent comporter des protéines ayant des homologues avec les antigènes des autres herpes virus, soit des protéines recombinantes ou peptides synthétiques correspondant aux déterminants antigéniques essentiels de la réponse humorale.

Pour la détection des IgM, les techniques d'immunocapture sont à privilégier car elles limitent le risque de réactions faussement positives liées à la présence de facteur rhumatoïde.

Le diagnostic de primo-infection repose idéalement sur la mise en évidence d'une séroconversion. Cependant, en l'absence d'un sérum précoce, la détection des IgM est un apport indispensable pour le diagnostic tout en sachant que leur présence ne permet pas d'envisager la primo-infection avec certitude.

En effet, une réapparition des IgM peut :

- Persister pendant six à neuf mois chez certaines femmes enceintes après la phase aiguë de primo-infection ;
- Être détectée pendant une infection secondaire (réactivation ou réinfection) ;
- Être la conséquence d'une réactivité croisée avec des IgM résultant d'une primo-infection avec un autre virus (par exemple Parvovirus B19, Epstein-Barr) ;
- Être observée du fait d'une stimulation polyclonale du système immunitaire.

La confirmation d'une primo-infection récente est souvent basée sur un résultat IgM positif (+) et un résultat IgG à faible avidité.

4.1.2 Test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV [222]

La mesure de l'indice d'avidité des IgG anti-CMV permet de différencier une primo-infection récente d'une infection ancienne. En effet, les immunoglobulines de type IgG synthétisées au moment d'une primo-infection récente possèdent une faible avidité pour l'antigène par rapport à celles synthétisées lorsque l'infection est plus ancienne et lors des infections secondaires.

Ce test sérologique permet d'identifier une primo-infection datant de moins de trois mois si l'avidité est faible, ou de plus de trois mois, si l'avidité est élevée.

Cette datation de plus ou moins trois mois de la primo-infection présente un intérêt majeur au 1er trimestre de grossesse. En effet, la mesure d'un indice de forte avidité au 1er trimestre de grossesse correspond à une phase aiguë virémique de la primo-infection maternelle a priori antérieure au début de grossesse, donc à un risque de transmission materno-fœtale de l'infection à CMV faible.

A contrario, un faible indice d'avidité au 1er trimestre suggère une phase aiguë de primoinfection maternelle survenue au cours de la grossesse, donc un risque important de transmission de l'infection maternelle au fœtus.

Il faut néanmoins relever qu'il n'y a pas de test de référence permettant d'affirmer que la primo-infection maternelle a eu lieu ou non dans les trois mois précédant la suspicion soulevée par la présence d'IgM, ce qui affecte la standardisation des trousse commerciales actuellement disponibles.

4.1.3 Détection du génome (ADN) viral par PCR [222, 223]

Actuellement la technique de choix en raison de sa sensibilité et de la possibilité de quantification virale.

Ce sont les techniques de PCR en temps réel qui sont essentiellement utilisées, rapides, reproductibles et présentant un risque extrêmement réduit de contamination.

Cette PCR peut être effectuée à partir d'un prélèvement périphérique de sang total sur EDTA mais est également applicable au plasma ou au sérum ainsi qu'à tout liquide biologique de l'organisme (salive, urines, LBA). Dans le sang circulant, on peut rechercher l'ADN du CMVH dans les différents compartiments : plasma, leucocytes ou sang total.

Le virus latent est présent dans de nombreuses cellules et les résultats des PCR doivent être interprétés en fonction du contexte clinique, de l'examen anatomopathologique ou de la culture virale témoignant de la présence de virus infectieux. La détection d'une charge virale élevée dans le LBA (dans les pneumonies à CMVH) ou dans les biopsies digestives (colites ou rectites à CMVH) constitue un indicateur de réplication virale locale.

La quantification de l'ADN du CMV dans le sang par PCR est très utilisée pour la surveillance des sujets immunodéprimés. La détection d'ARN messagers du CMV.

Dans les échantillons cliniques, elle pourrait avoir une valeur diagnostique intéressante mais elle reste peu utilisée en pratique courante, n'ayant pu s'imposer face aux techniques de quantification de l'ADN viral.

4.1.4 Essai d'antigénémie par anticorps monoclonal contre la protéine matricielle pp65 [224]

La détection directe d'antigène viral est une technique rapide. Elle peut être utilisée avec profit pour identifier la présence du virus dans le sang essentiellement dans les polynucléaires.

Les leucocytes sont obtenus à partir du sang recueilli sur anticoagulant et sont déposés sur une lame par cyto centrifugation. L'immunofluorescence avec un anticorps monoclonal anti-pp65 permet de mettre en évidence la présence de l'antigène viral dans le noyau des polynucléaires.

La positivité de la technique traduit une infection à CMV généralisée.

C'est une technique quantitative par numération des cellules positives et le niveau de l'antigénémie est indicateur de la sévérité de l'infection.

C'est une technique surtout utilisée pour la surveillance des sujets immunodéprimés et pour guider le traitement préventif de la maladie à cytomégalovirus chez les receveurs de transplantation d'organes solides.

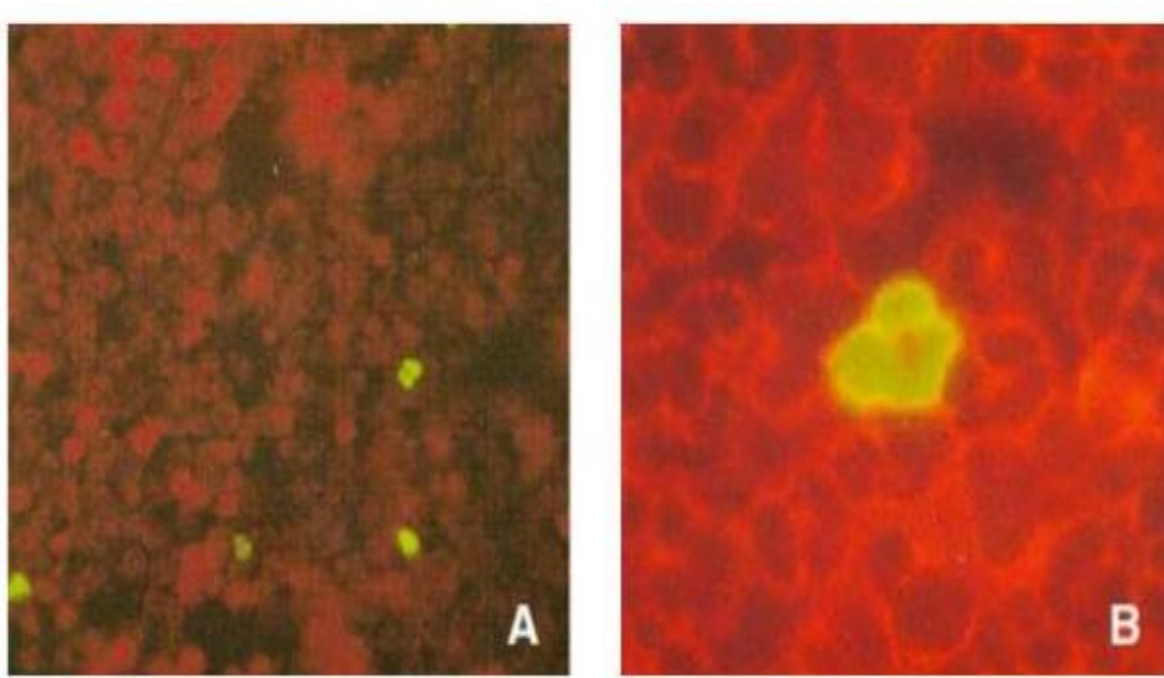


Figure 28: Antigénémie du cytomegalovirus (CMV). Observation, au faible (A) et fort (B) grossissement, des noyaux de polynucléaires exprimant l'antigène pp65 du CMV en immunofluorescence [224].

4.1.5 Culture virale [224]

La technique classique de culture cellulaire, basée sur l'inoculation du prélèvement à des fibroblastes embryonnaires humains (cellules MRC5) avec observation du développement d'un effet cytopathogène, n'est plus utilisée en pratique courante en raison de sa sensibilité relativement faible et du délai beaucoup trop long d'obtention d'un résultat.

La seule utilité actuelle de la culture est l'isolement de la souche sur laquelle pourront être réalisés des tests de sensibilité aux antiviraux pour l'évaluation de la résistance.

4.1.6 Histopathologie en conjonction avec l'immunohistochimie Sur des échantillons de biopsie [225]

La biopsie d'excision, la biopsie incisionnelle et la biopsie à l'aiguille peuvent être faites. Utilisées pour confirmer la présence d'une maladie à cytomegalovirus envahissante pour les tissus.

Des échantillons de biopsie peuvent être obtenus pendant l'endoscopie pour diagnostiquer une oesophagite à cytomégalovirus et une colite.

Les biopsies cérébrales peuvent être utilisées pour diagnostiquer une encéphalite à cytomégalovirus

4.2 Examen biologique non spécifique à l'infection par le cytomégalovirus [226, 227]

- Hémogramme ou Numération de la Formule Sanguine (NFS) : La mononucléose est caractérisée par une lymphocytose relative (plus de 50%) et la présence de lymphocytes atypique. Peut aussi détecter une thrombocytopénie ;
- Bilan hépatique : Des valeurs élevées suggèrent une lésion hépatique ou une hépatite.

5 VIH

Le dépistage vise à mettre en évidence la présence des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 dans du sérum/plasma par des tests ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), et de façon complémentaire la présence de l'antigène viral p24 par des tests ELISA mixte et combinés de quatrième génération ou dans certains cas par des tests de dépistage rapide (TDR) sur sang total ou sur sérum/plasma [228, 229].

Une analyse de dépistage sérologique positive doit toujours être complétée par une analyse de confirmation par western-blot.

L'infection par le VIH n'est établie que lorsque le résultat de l'analyse de confirmation est positif et que des résultats concordants sont obtenus sur deux prélèvements distincts [230, 231].

Tout diagnostic d'infection à VIH confirmé doit s'accompagner de la déclaration obligatoire anonyme, initiée par le biologiste, qui envoie un feuillet au clinicien prescripteur.

Pour la primo-infection, le diagnostic repose sur les tests ELISA « mixte » dépistant en même temps les anticorps anti-VIH 1 et 2, et combinés recherchant en même temps les anticorps anti-VIH et l'antigène p24. En l'absence de test « combiné », si la sérologie est négative, et si le contexte est évocateur, il faut rechercher l'antigène p24 ou faire une mesure d'ARN VIH [232].

L'objectif de ces méthodes d'analyse et de suivi de l'infection par les VIH est de dépister et de traiter plus précocement les personnes infectées permettant ainsi de diminuer la morbidité au cours de cette infection virale chronique [233].

5.1 Diagnostic indirect

5.1.1 Tests de détection rapide

Les tests de détection rapide sont des tests immuno-chromatographiques basés sur la chromatographie d'un sérum, plasma ou salive sur une membrane préalablement sensibilisée avec des antigènes recombinants des VIH-1 et VIH-2.

Ce sont des tests de dépistages rapides car réalisables en moins de 30 min, facilement réalisables sans appareillage sophistiqué et peuvent être réalisés sur le plasma, le sérum, le sang total recueilli par microponction au bout du doigt et la salive.

Trois critères déterminants ont été retenus pour définir un TDR :

- Obtention d'un résultat dans un délai de quelques minutes ;
- Possibilité d'être réalisé auprès du patient ;
- Possibilité d'utilisation en test unitaire et ceci en l'absence d'automatisation et détection des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2.

Tout résultat positif des tests de détection rapide devra faire l'objet d'une confirmation par un western-blot ou un immuno-blot [233].

Les tests de détection rapide sont jusqu'à présent utilisés dans un contexte d'urgence ou d'accident d'exposition, ils devraient l'être plus largement avec le renforcement des politiques de dépistage.

5.1.2 Tests « Enzyme-Linked Immunosorbent Assay »

L'« Enzyme-Linked Immunosorbent Assay » (ELISA) est un procédé d'immuno-absorption enzymatique qui permet de doser les antigènes et les anticorps dans le sang du patient grâce à l'utilisation d'un marqueur enzymatique

La détection des anticorps anti-VIH repose sur des tests immuno-enzymatiques de type ELISA.

Ils mettent en jeu une réaction entre les anticorps du sérum d'un sujet infecté et des antigènes viraux déposés dans des puits d'une microplaque ELISA. Cette réaction permet la capture et la révélation des anticorps spécifique du VIH-1 [234].

Selon les antigènes viraux utilisés et l'isotype de l'anticorps détecté, on distingue des tests ELISA de première, deuxième, troisième et quatrième génération [234, 235].

Les tests de 4^{em} génération utilisés actuellement en France sont très sensibles. Ils permettent la détection combinée de la protéine antigénique p24 du VIH-1 et des anticorps immunoglobulines M et IgG anti-VIH-1 et anti-VIH-2. Ces tests permettent de réduire en quelques jours la fenêtre sérologique pendant laquelle la sérologie est négative en début de primo-infection.

5.1.3 Test de confirmation sérologique : Western-Blot ou Immuno-Blot [233, 236]

Tout test de dépistage positif doit toujours être complété par un test de confirmation de référence dans le but de confirmer ou d'infirmer la séropositivité vis-à-vis du VIH d'un échantillon positif ou douteux en ELISA.

Le western blot permet la détection des anticorps dirigés contre les différentes protéines du VIH : les glycoprotéines d'enveloppe (gp160, gp120, gp41) codées par le gène *env*, les protéines de core codées par le gène *gag* (p55, p24, p17) et les enzymes codées par le gène *pol* (p66, p51, p31).

Les critères de positivité sont ceux définis par l'OMS et consistent en la présence d'anticorps matérialisés visuellement par des bandes vis-à-vis d'au moins deux glycoprotéines d'enveloppe, gp41, gp120 ou gp160.

Au total, sur le sérum à tester sont pratiqués deux tests de dépistage de type ELISA (ou un test ELISA et un test rapide) détectant les anticorps anti-VIH-1 et VIH-2.

Si le résultat est doublement négatif, on peut affirmer l'absence de séroconversion vis-à-vis du VIH et donc, sauf dans le cas d'une forte suspicion de primo-infection très récente, l'absence d'infection par le virus.

Si le résultat est dissocié ou doublement positif, on a recours au western blot. La présence sur le western blot de bandes ne remplissant pas les critères de positivité définit un western blot indéterminé qui peut traduire une séroconversion VIH-1 en cours ou une infection par le VIH-2.

5.2 Diagnostic direct

5.2.1 Détection de l'antigène p24

C'est la mise en évidence d'antigènes viraux circulants correspondants aux particules et aux protéines virales libres.

La détection d'antigène p24 dans le sérum, plasma ou LCR peut se réaliser grâce à des tests faciles standardisés. Les tests de dépistages ELISA combinés permettent la détection à la fois des anticorps dirigés contre le VIH et la protéine p24 virale. Des tests permettant uniquement le dosage de la p24 du VIH-1 sont aussi disponibles. Des techniques de dissociations des complexes anticorps-antigène p24 sont utilisées pour augmenter la sensibilité des tests [237].

L'antigénémie p24 peut être recherchée lors d'une suspicion de primo-infection car elle est positive avant l'apparition des anticorps.

5.2.2 Détection des acides nucléiques viraux

La détection de l'ADN proviral (intégré dans le génome cellulaire) et L'ARN génomique Viral après une étape de rétrotranscription se fait par l'amplification génique de type « Polymerase chain reaction » (PCR) ou l'amplification de type isotherme NASBA (nucleic acid sequence based amplification). Ces dosages sont habituellement effectués suite à un test sérologique positif basé sur la recherche d'anticorps ou pour évaluer la réponse d'un patient à la thérapie au cours du traitement [237].

Une technique de biologie moléculaire dite de l'ADN branché (bdNA) peut aussi être utilisée pour déterminer la charge virale [238]. Elle est basée sur l'utilisation de sondes ramifiées. Elle repose sur un branchement successif de sondes, ce qui multiplie les signaux émis et facilite la détection d'une séquence cible. Le signal émis est directement proportionnel à la quantité de la cible génique [239].

La technique de l'ANRS basée sur l'amplification du gène LTR par RT-PCR en temps réel, un test académique de référence qui permet la détection de nombreux génotypes de VIH 1 et utilise une référence de quantification internationale stable [240].

5.3 Algorithmes de diagnostic proposés par l'OMS selon la prévalence de l'infection à VIH [241]

Les algorithmes suivants décrivent la séquence et le nombre de tests (Assay 1 ou A1, Assay 2 et Assay 3) devant être réalisés. Il doit s'agir de trois tests sérologiques différents ; le premier (A1) devrait présenter la plus grande sensibilité. Les tests de deuxième génération évoqués ne détectent que les IgM. Les tests de troisième génération détectent également les IgG. Les tests de quatrième génération détectent également l'antigène p24 du VIH

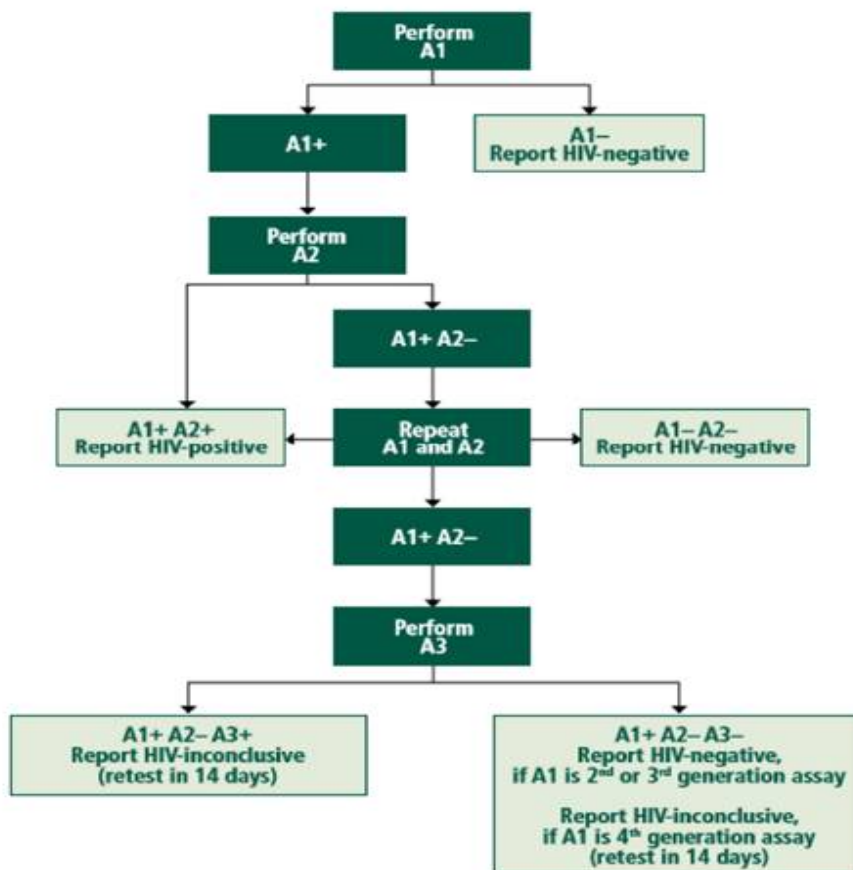


Figure 29: Algorithme diagnostique de l'infection à VIH chez une population à haute prévalence ($\geq 5\%$) [242].

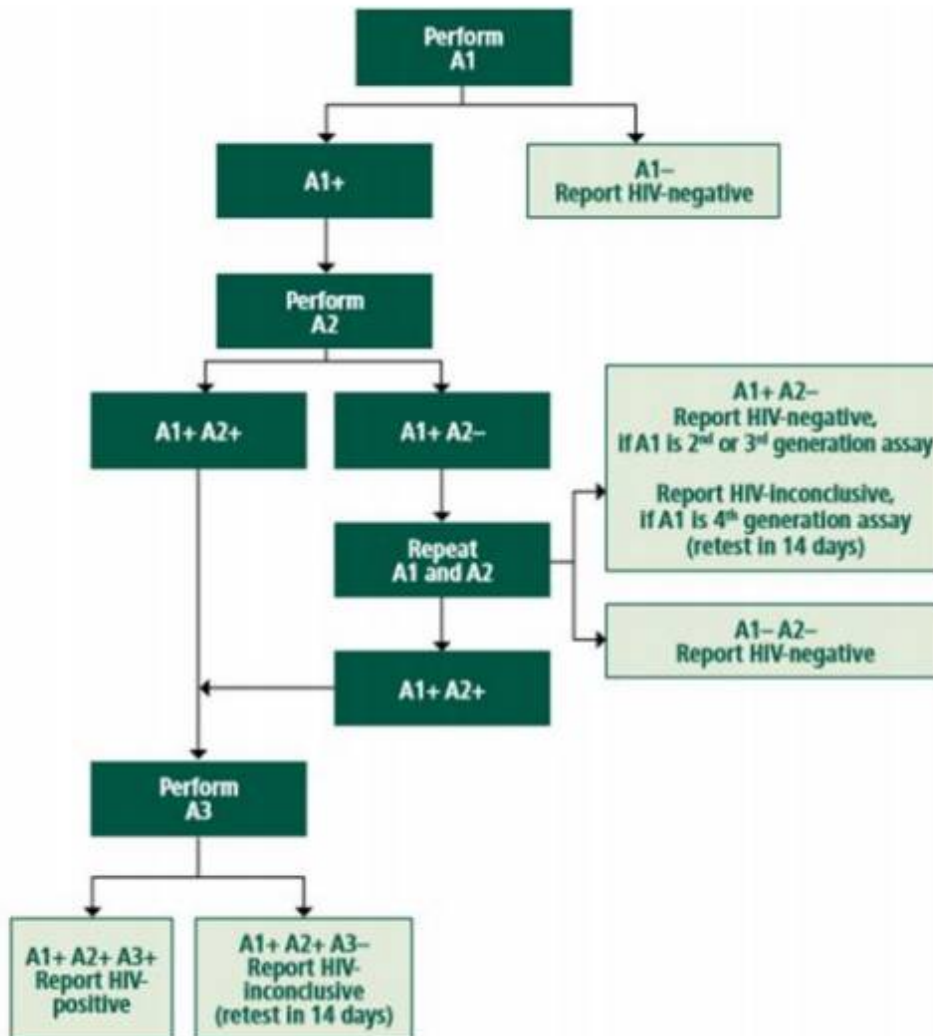


Figure 30: Algorithme diagnostique de l'infection à VIH chez une population à prévalence faible (< 5%) [241].

6 Angiocholite

La biologie doit confirmer la cholestase, exclure une pancréatite associée, quantifier l'état septique, rechercher des signes de gravité [243] :

- La numération formule sanguine (NFS) retrouve une hyper leucocytose élevée (globules blancs $> 10\,000/\text{mm}^3$), prédominant sur les polynucléaires neutrophiles ($> 80\%$). Une leucopénie est un signe de gravité en cas de choc.
- La CRP (C reactive protein) est augmentée ($> 15\text{ mg/l}$) et la vitesse de sédimentation fortement accélérée.
- Le bilan hépatique montre une cholestase ictérique avec une bilirubinémie totale souvent très augmentée ($> 17\ \mu\text{mol/l}$) prédominant sur la bilirubine conjuguée ($> 12\ \mu\text{mol/l}$). Les phosphatases alcalines et les γGT sont élevées. Une cytolysse hépatique nette (ASAT et ALAT) est en faveur d'une migration lithiasique.
- Un taux de prothrombine abaissé (TP $< 70\%$) annonce une probable insuffisance hépatocellulaire aiguë débutante ou peut révéler une hépatopathie sous-jacente.
- Les enzymes pancréatiques (amylasémie et lipasémie) peuvent être augmentées mais en général à moins de trois fois la normale.
- L'ionogramme sanguin permet de détecter une insuffisance rénale fonctionnelle et les troubles hydro-électrolytiques associés. Des hémocultures seront systématiquement prélevées lors de la prise de sang.
- Des hémocultures seront systématiquement prélevées lors de la prise de sang. Elle doit être faite avant tout traitement antibiotique. Les hémocultures répétées au moment des pics fébriles ou des frissons sont très souvent positives et permettent l'isolement du ou des germes responsables avec la réalisation d'un antibiogramme.



***EXAMENS
PARACLINIQUES***

VII. EXAMENS PARACLINIQUES

1 Hépatites virales

1.1 Hépatite virales B et D

1.1.1 Anatomopathologie

La ponction biopsie du foie (PBF) est un examen clé dans l'étude de l'impact de l'hépatite virale B chronique sur l'histologie hépatique. Elle est l'examen de référence. Mais elle présente quelques limites et également couteux.

Elle consiste en un prélèvement d'une carotte hépatique qui doit, de préférence, comporter des fragments d'au moins 25 mm, contenant au minimum 6 à 8 espaces portes. Elle est habituellement effectuée par voie transpariétale, la voie transjugulaire étant plutôt réservée aux malades ayant des troubles de l'hémostase ou en dialyse. Une échographie de qualité de moins de 6 mois est nécessaire pour s'assurer de la taille du foie, de sa position, ainsi que de celle de la vésicule biliaire et pour rechercher une lésion focale [244].

- **Indications**

La ponction biopsie hépatique est à proposer essentiellement aux malades chez lesquels on envisage un traitement, c'est-à-dire ceux ayant une élévation des transaminases et une répllication du VHB [245].

- **Contre-indications de la PBF transpariétale**

✓ Causes générales : TP < 50%, taux de plaquettes < 60000/mm³, TCA > 1,5 fois le témoin, temps de saignement allongé ;

Causes locales mises en évidence par l'échographie : notamment, une cholestase avec dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, un kyste hydatique, un angiome intra-hépatique, ou une ascite importante [246].

- **Complications de la PBF**

✓ Complications majeures : représentées par des hémorragies ou une perforation des voies biliaires et un risque de décès lié presque exclusivement aux complications hémorragiques. Le guidage échographique permet, en outre, d'améliorer la qualité du prélèvement et de diminuer ces complications sans pour autant les annuler ;

✓ Complications mineures : la douleur après la PBF est fréquente et survient chez environ 20 à 30% des malades, un malaise vagal survient dans 0,4% à 2% des cas après PBF [244].

1.1.2 Echographie

L'échographie hépatique au stade d'hépatite chronique est normale. Au stade de cirrhose bien compensée, l'échographie est également normale le plus souvent. Elle peut mettre en évidence des signes d'hypertension portale, à savoir : splénomégalie, augmentation du diamètre de la veine porte, avec parfois visualisation de nodules déformant les contours hépatiques [143].

1.1.3 Marqueurs radiologiques non invasifs

Récemment, de nouvelles techniques mesurant la rigidité hépatique ont été développées sur la base de la technologie des ultrasons [247].

Parmi ces tests, l'élastographie impulsionnelle réalisée avec FibroScan a été la plus largement évaluée. Les autres techniques comprennent l'élastographie en mode Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) et l'élastographie Shear Wave (SWE).

- **FibroScan**

C'est une méthode rapide (effectuée en moins de 10 minutes), facile d'emploi, hautement reproductible, sans nocuité pour les patients et le personnel de santé peut être facilement formé à son utilisation [247, 248]. La sonde consiste en un transducteur ultrasonore (3,5 MHz) monté sur l'axe d'un transducteur électrodynamique (vibreux) [249]. Son principe repose sur la transmission percutanée d'une vibration à la surface du foie et la mesure de la vitesse de propagation de l'onde vibratoire [250].

- **Elastographie en mode Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)**

C'est une nouvelle technologie qui permet de visualiser et quantifier la « rigidité » tissulaire, sans compression manuelle, en calculant la vitesse de déplacement de l'onde de cisaillement suite à une impulsion ultrasonore focalisée source.

Cette technique quantitative fournit une mesure de l'élasticité au niveau de la région d'excitation. Il s'agit d'une technique unidimensionnelle au même titre que le FibroScan, mais la zone de mesure peut être positionnée sur une image en mode bidimensionnel. Les mesures d'élastographie peuvent être réalisées dans le même temps que l'étude morphologique et le Doppler du foie [249].

- **Elastographie Shear Wave® (SWE)**

Elle repose sur la mesure de la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement dans les tissus. Cette technologie fournit une cartographie bidimensionnelle couleur, affichée en temps réel avec une résolution de l'ordre du millimètre. Comme pour l'ARFI, l'examen consiste dans un premier temps en une échographie morphologique du foie avec analyse Doppler, puis dans un deuxième temps, en une élastographie [249].

1. 2 Hépatite virale C

1.2.1 Ponction biopsie hépatique

La ponction biopsie hépatique (PBH) est réalisée le plus souvent par voie trans-pariétale intercostale, au mieux après repérage échographique, après avoir éliminé une éventuelle contre-indication [251].

La PBH permet d'apprécier le degré et la distribution des principales lésions hépatiques : activité nécrotico-inflammatoire, fibrose, stéatose, infiltrat lymphocytaire, lésions biliaires ou vasculaires [252].

Elle est également utile lorsqu'il existe plusieurs causes d'atteintes hépatiques (alcool, surpoids, médicaments hépatotoxiques, surcharge en fer) et dans la décision thérapeutique [253].

La biopsie peut être réalisée en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation de 24 heures, elle est faite sous anesthésie locale, soit par voie transpariétale (avec ou sans repérage échographique préalable), soit par voie transjugulaire en cas de troubles de la coagulation ou d'ascite [254].

Les Contre-Indications de la ponction transpariétale sont [255] : les troubles de la coagulation, Un obstacle biliaire extra- hépatique, l’angiocholite et les anastomoses biliodigestives, l’ascite, les kystes parasitaires, le foie cardiaque, l’amylose, l’impossibilité de disposer d’une transfusion sanguine.

Parmi les limites de la PBH, on peut citer [256] :

- La fiabilité par rapport à la laparoscopie pour le diagnostic de cirrhose qui peut être prise en défaut dans 20 à 32% des cas ;
- Une différence du score de fibrose d’au moins 1 stade (dans le score Métavir) entre des biopsies du foie droit et du foie gauche trouvée chez 33% des patients ;
- La taille du prélèvement hépatique par PBH dépassant rarement 15 mm, alors que l’étude de pièces chirurgicales de résection hépatique montre que la fibrose est estimée de façon correcte chez 65% des patients si la PBH était < 15mm et chez 75% des patients si la PBH était de 25mm ;
- L’histologie hépatique ne permet pas d’apprécier la “dynamique” du processus fibrosant et ne peut évaluer indépendamment l’importance des mécanismes de fibrogenèse et de dégradation du tissu fibreux.

Plusieurs scores d’atteinte hépatique ont été développés, mais le plus pertinent et utilisé en pratique clinique est le score Metavir. La dernière conférence de consensus a recommandé de traiter les patients infectés par le VHC à partir d’un score Metavir F2.

Tableau VIII: Score de METAVIR [257].

Score de fibrose	Score d’activité
F0 : pas de fibrose	A0 : pas de signes d’activités
F1 : fibrose portale sans septa	A1 : activité minimale
F2 : quelques septa	A2 : activité modérée
F3 : nombreux septa sans cirrhose	A3 : activité sévère
F4 : cirrhose	

1.2.2 Méthodes non invasives

a) Fibrotest

Le Fibrotest combine le dosage dans le sang de 5 marqueurs indirects de fibrose (alpha 2 macroglobuline, haptoglobuline, apolipoprotéine1, bilirubine totale, GGT), avec un ajustement selon l'âge et le sexe du patient.

Depuis 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande son utilisation pour confirmer le diagnostic de cirrhose non compliquée au cours de l'hépatite chronique C non traitée chez l'adulte.

Ce score est établi à l'aide d'une formule mathématique brevetée combinant les dosages précédemment. Pour la prédiction de fibrose significative (METAVIR > F2), la performance diagnostique est d'environ 80%.

b) FibroMètre [258]

Le FibroMètre a été mis au point par l'équipe du Professeur Paul Calés du CHU et de l'Université d'Angers.

Le FibroMètre est un score non invasif de fibrose basé sur la mesure de neuf marqueurs sanguins :

- Alpha-2macroglobuline
- Acide hyaluronique
- ASAT- ALAT
- Bilirubine totale
- Gamma GT
- Plaquettes
- Taux de prothrombine
- Urée

Ces paramètres sont pondérés par l'âge et le sexe du patient.

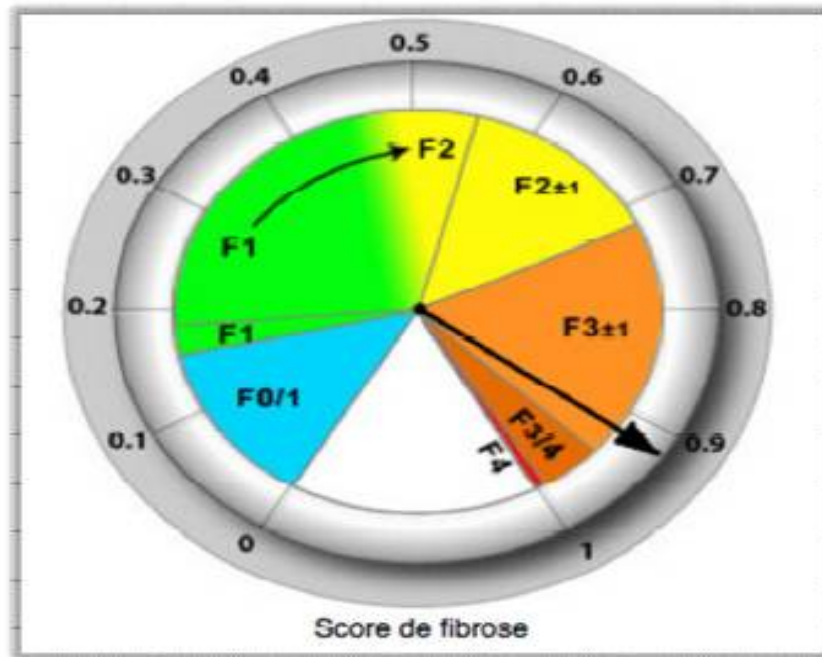


Figure 31: Correspondance Fibromètre et Score METAVIR [259].

c) Hepascore [260]

Réalisé à partir d'une simple prise de sang, l'Hepascore comporte 4 paramètres biologiques, pondérés par l'âge et le sexe du patient : L'alpha-2-macroglobuline, L'acide hyaluronique, La bilirubine totale, Gamma GT.

Il s'agit, comme les précédents tests, d'un index estimatif de fibrose. Cet index est exprimé entre 0 et 1 proportionnel à la gravité de la fibrose avec une conversion en stade de fibrose de 0 à 4 METAVIR (De F0 à F4).

d) Fibroscan

L'élastographie impulsionnelle (EI) (Fibroscan®, Echosens, Paris) est la méthode d'imagerie la plus répandue actuellement pour la mesure de la fibrose hépatique.

Le Fibroscan utilise le principe de l'élastométrie impulsionnelle et donc mesure l'élasticité des tissus. Le principe repose sur la création d'une petite vibration à la surface de la peau qui va se propager jusque dans le foie, Plus cette vibration se déplace rapidement, plus le foie est dur, plus la fibrose est importante.

Ses limitations sont l'ascite et la graisse thoracique, et il ne doit pas être réalisé chez les femmes enceintes. Il permet le diagnostic de la fibrose significative au cours de l'hépatite C avec une bonne performance diagnostique [261].

Le Fibroscan est actuellement validé pour l'infection par le virus VHC et peut être utilisé en association avec d'autres tests non invasifs sanguins, notamment le Fibrotest. Si les résultats du Fibroscan et du fibrotest sont concordants, la ponction biopsie du foie n'est pas indiquée. Dans le cas contraire, la PBH s'impose [262].

Tableau IX: Scores biologiques de l'évaluation de la fibrose hépatique [263].

	Principe	Limites : S'assurer d'une réalisation avec des techniques appropriées de dosage, de la qualité de la réalisation et de la conservation des prélèvements	Diagnostic de cirrhose
Fibrotest®	Score composite combinant 5 paramètres : α 2macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, γ GT. Ajustés sur l'âge et sexe	<ul style="list-style-type: none"> Respecter les précautions d'interprétation du test : absence de maladie intercurrente, en particulier d'un syndrome inflammatoire, d'une hémolyse, d'une maladie de Gilbert ou de prise de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperbilirubinémie 	> 0,75 (valeur du score probabiliste)
FibroMètre®	Score composite combinant 9 paramètres biologiques : α 2-macroglobuline, acide hyaluronique, ASAT, ALAT, bilirubine totale, γ GT, urée, numération des plaquettes, taux de prothrombine	<ul style="list-style-type: none"> Respecter les précautions d'interprétation du test : absence d'un syndrome inflammatoire, de traitements par anti-vitamines K ou d'une cholestase responsable d'un déficit en vitamines K, d'une insuffisance rénale ou d'une déshydratation 	> 0,98 (valeur du score probabiliste)
Hepascore	Score composite combinant 6 paramètres : α 2-macroglobuline, acide hyaluronique, bilirubine totale, γ GT avec un ajustement en fonction du sexe et de l'âge	<ul style="list-style-type: none"> Respecter les précautions d'interprétation du test : absence d'un syndrome inflammatoire, d'une maladie de Gilbert ou d'une hémolyse 	>0,84 (valeur du score)

1.3 Hépatite E

1.3.1 Anatomie pathologie [209]

L'hépatite virale aigue habituelle n'est jamais une indication à la biopsie hépatique. Les altérations hépatocytaires en plus de la réaction inflammatoire sont la ballonisation et la dégénérescence acidophile.

Les hépatocytes ballonisés sont des cellules dont la taille est augmentée. Dont la forme est arrondie et dont le cytoplasme est clair et spumeux le noyau est normal ou pycnotique.

La dégénérescence acidophile est caractérisée par la disparition de la basophilie normale du cytoplasme sur les coupes colorées par l'hématéineéosine, le cytoplasme devient rouge foncé : la taille de la cellule est normale ou diminuée avec des bords concaves le noyau est pycnotique ou fragmenté ou absent.

Lorsque la lésion est maximale la cellule est transformée en corps acidophile ou corps de Councilman. Dans quelques rares cas surtout chez le nouveau-né et chez l'enfant les altérations hépatocytaires se traduisent par la formation d'hépatocytes géants contenant plusieurs noyaux.

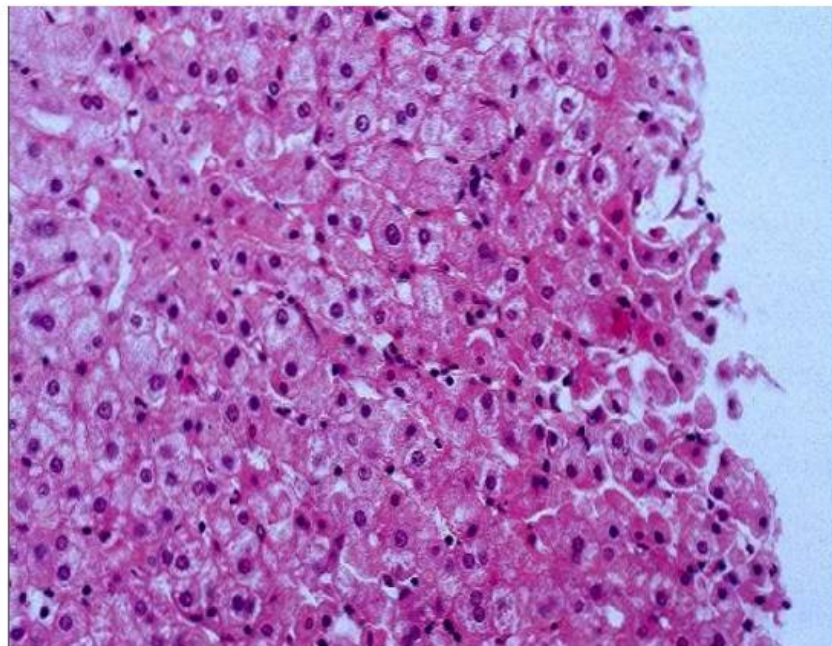


Figure 32: Hépatite aigue habituelle biopsie du foie (agrandissement X 400) travées hépatocytaires désorganisées avec ballonisation et noyaux doubles [208].

2 Cytomégalovirus

Les examens complémentaires sont demandés en fonction de la clinique :

2.1. Radiographie thoracique

Les infiltrats interstitiels ou de verre moulu sont caractéristiques de la pneumonite à cytomégalovirus [264].

2.2 Échographie cérébrale et tomodensitométrie

- En cas de suspicion d'infection congénital ;
- Peut présenter une calcification, des défauts de migration neuronale et des anomalies de myélinisation, qui sont des complications courantes de la maladie à cytomégalovirus [265].

2.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Des anomalies non spécifiques de la substance blanche peuvent être présentes dans l'encéphalite à cytomégalovirus. Comme le montre la figure ci-dessous réalisé chez une femme qui présente une primo-infection à CMV au cours de sa grossesse [266].

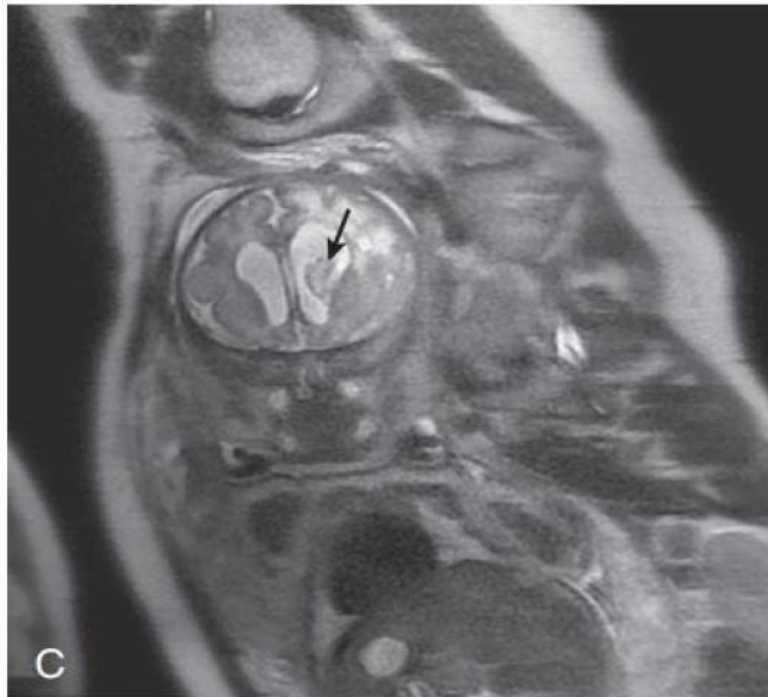


Figure 33: IRM montrant une hémorragie intraventriculaire (flèche) [267].

2.4 Autres examens complémentaires

- Essai Otoémissions acoustiques : pour évaluer la fonction périphérique [265] ;
- Test de réponse du tronc cérébral auditif pour évaluer le nerf auditif et le tronc cérébral ;
- L'examen ophtalmoscopique direct pour rechercher une anomalie rétinienne [268] ;
- Ponction lombaire : pour analyser le liquide céphalorachidien ;
- OEsophagoscopie [269] :
 - ✓ Trouve des ulcères simples ou multiples, généralement dans l'oesophage
 - ✓ distal, dans l'oesophagite à cytomégalovirus. Rarement, des ulcères géants
 - ✓ (plus de 2 cm) ont été observés ;
 - ✓ Les échantillons de tissus des zones affectées peuvent être utilisés pour :
 - ELISA pour détecter les antigènes viraux et les anticorps spécifiques ;
 - Histopathologie pour détecter les corps d'inclusion caractéristiques ;
 - Réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour détecter l'ADN viral.
- Coloscopie : L'ulcération et l'érosion sont des constatations courantes dans la colite à cytomégalovirus ;
- Les biopsies des zones anormales peuvent être utilisées pour :
 - ✓ ELISA pour détecter les antigènes viraux et les anticorps spécifiques ;
 - ✓ Histopathologie pour détecter les corps d'inclusion caractéristiques ;
 - ✓ Réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour détecter l'ADN viral.

3 Angiocholite

3.1 Echographie hépato biliaire [270, 271]

L'échographie est l'examen de première intention, elle doit être réalisée en urgence

chez les patients suspects de pathologie biliaire. Le principal objectif de l'échographie est de mettre en évidence une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques et/ou extra-hépatiques [272].

C'est un examen anodin, facile, peu coûteux et réalisable en urgence au lit du malade.

L'échographie permet d'affirmer (mais non d'écarter) les diagnostics suivants :

- Lithiase biliaire : formation(s) hyperéchogène(s) avec cône d'ombre postérieur dans la vésicule ou les gros canaux biliaires ;
- Obstruction de la voie biliaire principale et/ou de la convergence des canaux hépatiques droit et gauche ;
- Siège de l'obstacle sur la voie biliaire principale.

L'échographie confirme, mais n'exclue pas la lithiase du cholédoque [273].

L'échographie donne de plus des indications sur l'état de la vésicule biliaire, du parenchyme hépatique et du pancréas.

Certaines conditions rendent le diagnostic difficile voire impossible :

- La présence d'interpositions gazeuses gastriques ou duodénales ;
- L'absence de dilatation de la VB principale ;
- La petite taille des calculs ;
- L'absence de cône d'ombre ;
- Le siège rétro pancréatique ou distal du calcul.

3.2 TDM abdominale [272]

Le scanner n'est pas utilisé en première intention pour rechercher une dilatation des voies biliaires, ceci en raison des bonnes performances de l'échographie.

Cet examen peut confirmer la présence de lithiases vésiculaires et/ou cholédociennes, lorsqu'elles sont radio opaques et de taille suffisante, et confirmer un obstacle en montrant une dilatation de la voie biliaire [180].

La tomодensitométrie sans injection de produit de contraste, permet de [274] :

- Explorer la vésicule biliaire et les voies biliaires intra et extra hépatiques sans être gêné par les gaz digestifs ;
- Confirmer la présence de calculs sur la paroi vésiculaire ;
- Visualiser la dilatation des voies biliaires ;
- Rechercher l'étiologie d'un obstacle biliaire.

La cholangiographie par tomодensitométrie correspond à la réalisation d'une acquisition volumique de l'ensemble de l'arbre biliaire après opacification indirecte des voies biliaires par une cholangiographie intraveineuse ou orale. L'utilisation de produit de contraste biliaire améliore la sensibilité du scanner pour la détection de calculs.

Les performances du cholangio-scanner restent inférieures à celle de la cholangiographie par IRM. Le risque allergique des produits de contraste biliaires est élevé. Ces raisons font que le cholangio-scanner ne s'est pas véritablement développé.

En cas de suspicion clinique et biologique d'angiocholite, le caractère global de l'exploration réalisée par la tomодensitométrie permet, dans certains cas, de corriger l'orientation initiale en mettant en évidence une autre cause d'obstruction biliaire pouvant être à l'origine d'une angiocholite (ampullome, infiltration tumorale, antécédents chirurgicaux) ou une pathologie non biliaire simulant une angiocholite (abcès hépatique d'origine non biliaire, pyléphlébite d'origine digestive, ulcère perforé bouché avec collection du pédicule hépatique, etc.).

3.3 Bili IRM [272]

La cholangiographie par IRM utilise des séquences spécifiques qui produisent une hyper-intensité franche de tous les liquides stationnaires. Aucune injection de produit de contraste n'est nécessaire à la visualisation des voies biliaires. Les images fournies par la cholangiographie IRM sont très similaires à celles obtenues en cholangiographie directe, mais obtenues d'une façon totalement non invasive.

La cholangiographie IRM est aujourd'hui la technique non-invasive la plus performante pour l'exploration des voies biliaires, la recherche d'obstruction et la détection de calculs de la voie biliaire principale.

De plus, elle est rapide, peut être réalisée en urgence et ne donne pas de complications. En cas d'obstruction, elle montre les voies biliaires au-dessus et en dessous de l'obstacle, ce que ne fait ni la CPRE ni la CTH. Elle est particulièrement intéressante en post opératoire, précoce et tardive [275].

La lithiase biliaire apparaît comme une image intra-canalair en hyposignal, entourée par la bile en hypersignal.

Cependant cet examen présente des limites à savoir [180] :

- Sa disponibilité en urgences encore limitée.
- Sa faible sensibilité pour le diagnostic de petits calculs : En effet, la sensibilité est de 100 % pour les calculs supérieurs à 1 cm et de 71 % pour ceux qui sont inférieurs ou égaux à 5mm.

3.4 Echo-endoscopie [272]

L'écho-endoscopie est une technique semi-invasive qui a démontré son efficacité dans le diagnostic des lésions de la tête du pancréas et l'exploration des obstacles biliaires extra-hépatiques. L'examen nécessite une sédation ou le plus souvent une anesthésie générale.

L'Echo-endoscopie est l'examen le plus sensible pour visualiser un petit calcul ou un sédiment avec une performance diagnostique >95% en cas d'échographie normale. Les calculs apparaissent sous la forme d'un arc hyperéchogène déclive inclus dans la lumière de la VBP, accompagné d'un cône d'ombre [180].

L'écho-endoscopie présente néanmoins des limites qu'il faut connaître :

- l'impossibilité ou la grande difficulté de réaliser un examen chez des patients aux antécédents de gastrectomie totale ou partielle ou d'anastomose gastro-jéjunale ;
- les faibles performances en cas d'aérobilie ;

- les difficultés à visualiser la portion rétro-pancréatique de la voie biliaire principale en cas de pancréatite chronique calcifiante et en cas de pancréatite aiguë nécrosante grave ;
- les faibles performances de l'écho-endoscopie pour les obstructions ou les calculs localisés dans le hile ou en intra-hépatique.

L'écho-endoscopie est contredit en cas de sténose digestive haute ou de gastrectomie.

3.5 Cholangiographies directes [272]

Les opacifications directes des voies biliaires réalisées par voie endoscopique ou percutanée, même si elles sont toujours considérées comme des méthodes de référence, ne sont plus, en pratique utilisées comme méthode diagnostique.

Le rôle de la cholangiographie rétrograde endoscopique et de la cholangiographie percutanée doit être limité à la première phase d'un geste thérapeutique.

Les complications de ces gestes, qu'il s'agisse d'infection des voies biliaires, de pancréatite ou d'hémorragie pour la CPRE et du risque hémorragique pour la cholangiographie percutanée, ne permettent plus d'utiliser ces techniques dans un but uniquement diagnostique.

La CPRE comporte des inconvénients non négligeables qui en limitent l'utilisation [180] :

- complications potentiellement sévères : la pancréatite aiguë (PA), l'hémorragie, la perforation, le sepsis biliaire, les défaillances cardiorespiratoires ;
- invasive ;
- coûteuse ;
- des fausses images entraînant des sphinctérotomies abusives.

3.6 Scintigraphie hépato biliaire [180]

C'est une étude fonctionnelle de la captation et de l'excrétion hépatique, de la perméabilité des voies biliaires intra et extra-hépatiques et de la vésicule biliaire. Elle est particulièrement utile pour l'examen des patients suspects de cholécystite aiguë.

Un scintigramme hépatobiliaire normal signifie que le conduit cystique est ouvert et exclut pratiquement une cholécystite aiguë chez les patients se plaignant de douleur abdominale.

Cette technique peut fournir la preuve seulement indirecte de la présence ou de l'absence de calculs biliaires et n'est pas actuellement utilisée dans l'enquête diagnostique de maladie biliaire.



VIII. TRAITEMENTS

1. Hépatites virales

1.1 Hépatite virale A [276, 277]

De façon générale l'hépatite virale A guérit seule, il n'existe pas de traitement antiviral spécifique pour cette infection. Cependant, toute prise excessive de médicaments pourrait aggraver les lésions hépatiques.

Donc, il s'agit, d'une part, d'un traitement non spécifique personnel comprenant des mesures hygiéno-diététiques avec limitation de l'apport en graisses, arrêt de toute boisson alcoolisée, arrêt de tout médicament non indispensable et si besoin adapter la posologie à la fonction hépatique, avec surveillance de l'évolution des fonctions hépatiques en se basant sur le rapport aspartate aminotransférase/ alanine aminotransférase (ASAT/ALAT) et le taux de prothrombine (TP).

D'autre part, un traitement collectif avec respect des mesures d'hygiène, notamment dans les collectivités en préconisant le lavage des mains avant de préparer les repas, après tout passage aux toilettes ou les changes des enfants. Le seul traitement existant est la prévention spécifique par le vaccin anti-VHA.

1.2 Hépatite virale B et D

L'objectif de la prise en charge de toute infection chronique virale B est bien de réduire le risque d'évolution vers la cirrhose et de réduire l'incidence du carcinome hépatocellulaire. Cet objectif ne peut être atteint qu'en faisant régresser les lésions inflammatoires hépatiques par un contrôle de la réplication virale B [278].

La priorité du traitement antiviral sera donc de contrôler, et si possible, de négativer la réplication virale B en évaluant celle-ci par des méthodes de détection sensibles. Un traitement efficace sera caractérisé par une négatation rapide et durable de la charge virale [278].

Le traitement s'adresse aux patients porteurs d'une hépatite B associée à une réplication virale (AND-VHB positif), une cytolyse (transaminases élevées) et à la présence sur la biopsie d'une activité nécrotico-inflammatoire et/ou d'une fibrose significative [279].

1.2.1 Moyens thérapeutiques

1.2.1.1 L'interféron pégylé

L'interféron-alpha (IFN) est une cytokine ayant des propriétés antivirales et immunostimulantes [280].

Les interférons pégylés alpha-2a et alpha-2b ont été évalués dans le traitement des hépatites chroniques B aux posologies utilisées dans l'hépatite C et pour une durée de 48 semaines dans plusieurs essais randomisés [278].

Le traitement au long court est recommandé chez les patients AgHBe-positif avec le plus de chances d'obtenir une séroconversion HBe mais également être utilisé chez les patients AgHBe-négatif.

Ainsi, le schéma thérapeutique se résumera à une injection sous-cutanée de 180 µg/semaine d'interféron pégylé α -2-a pour des durées présumées de 48 semaines. La dose d'interféron pégylé sera réduite à 135 µg/semaine si la clairance de la créatinine est < 30 ml/min [281].

A noter qu'une contraception orale doit être prescrite tout au long du traitement par interféron chez les femmes en âge de procréer.

Les principaux avantages théoriques de l'interféron pégylé sont l'absence de résistance et le potentiel de contrôle immunitaire de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), avec la possibilité d'obtenir une réponse virologique soutenue et une possibilité de clairance de l'AgHBs chez les patients qui atteignent et maintiennent un taux indétectable d'ADN du VHB (correspondant à un taux < 10-15 UI/ml) [282].

Le traitement par interféron pégylé est contre-indiqué chez les patients présentant une cirrhose décompensée ou ayant une maladie auto-immune, chez les patients présentant une dépression sévère non suivie ou une psychose, ainsi que chez les femmes enceintes [283-285].

1.2.1.2. Analogues nucléos(t)idiques

Les analogues nucléos(t)idiques pour le traitement de l'hépatite B peuvent être classés en nucléosides et en nucléotides [286].

Ces molécules ont une structure proche des nucléotides naturels et entrent en compétition au niveau du site catalytique de la polymérase du VHB lors de la synthèse de l'ADN viral. Les résultats à court terme indiquent qu'avec une administration orale quotidienne d'un comprimé/jour, ces médicaments antiviraux diminuent la charge virale de façon significative sous traitement [139].

En effet, les analogues de première génération (Lamivudine et Adéfovir) ont une puissance antivirale insuffisante et un taux élevé de résistance, de ce fait, ils sont actuellement abandonnés au profit des nouveaux analogues, à savoir l'Entécavir et le Ténofovir, qui associent puissance antivirale et excellent profil de résistance. La Telbivudine, du fait d'un taux de résistance non négligeable, est réservée aux patients ayant une charge virale modérée [287].

Le traitement à long terme par les analogues nucléos(t)idiques est généralement recommandé chez les patients AgHBe négatif en première intention, ainsi que chez les patients AgHBe-positif avec facteurs prédictifs de mauvaise réponse à l'interféron (à savoir, charge virale élevée, transaminases modérément élevées) et chez les patients cirrhotiques indépendamment de leur statut AgHBe [282, 284].

L'Entécavir et le Ténofovir, étant des inhibiteurs puissants du virus de l'hépatite B (VHB) avec une forte barrière génétique, peuvent être utilisés en toute confiance en monothérapie de première ligne. Cette monothérapie est poursuivie pendant plusieurs années, voire de façon indéfinie. Les trois autres analogues nucléos(t)idiques ne seront utilisés que si les molécules plus puissantes avec une forte barrière génétique sont indisponibles ou inappropriées [282, 284].

Les principaux avantages des analogues nucléos(t)idiques consistent en leur efficacité antivirale supérieure à celle de l'interféron, leur meilleur profil de tolérance et leur administration par voie orale. Cependant, les taux de séroconversion HBe et HBs restent faibles, nécessitant une administration à long terme. La durée du traitement est, de ce fait, le plus souvent illimitée, ce qui pose le problème de l'observance et du risque d'émergence de résistances, principalement avec les analogues ayant une faible barrière de résistance [139, 288].

1.2.2 Schéma thérapeutique des différents analogues

- Lamivudine : premier analogue ayant obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour l'hépatite chronique B et commercialisée sous le nom de Zeffix* au Maroc, sous forme de comprimés dosés à 100 mg. La dose de Lamivudine recommandée est de 100 mg/j chez les adultes sans insuffisance rénale, cette dose doit toutefois être adaptée à la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux [281, 283].

- Telbivudine : disponible au Maroc sous le nom de Sebivo*, sous forme de comprimés dosés à 600 mg. La dose recommandée est de 600 mg/jour par voie orale [282].

- Entécavir : commercialisé au Maroc sous le nom de Baraclude* sous forme de comprimés dosés à 0,5 mg et 1 mg. La dose généralement recommandée chez les adultes et les adolescents de plus de 16 ans est de 0,5 mg en 1 fois par jour. En cas de cirrhose, une posologie de 1 mg/j est recommandée. Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est $< 50\text{ml/min}$ [244].

- Adéfovir : commercialisé au Maroc sous le nom d'Hepsera* sous forme de comprimés dosés à 10 mg. La dose d'Adéfovir recommandée est de 10 mg/jour par voie orale chez l'adulte. L'intervalle d'administration de la dose doit être augmenté chez les patients ayant une insuffisance rénale [285].

- Ténofovir : se présente sous le nom de Viread*, sous forme de comprimés dosés à 245 mg, mais il n'est pas disponible au Maroc. La dose recommandée est de 245mg/j [284]. Le Ténofovir peut également être utilisé en injection intraveineuse [289].

Tableau X: Tableau récapitulatif des stratégies thérapeutiques habituelles de l'hépatite chronique B [278].

Molécule utilisée	Interféron pégylé alpha	Analogues nucléos(t)idiques
Mode d'administration	Injection sous-cutanée	Voie orale
Posologie	180 µg/semaine	Lamivudine : 100 mg/jr Telbivudine : 600 mg/jr Adéfovir : 10 mg/jr Entécavir : 0,5 mg/jr (1 mg/jr si cirrhose) +++ Ténofovir : 245 mg/jr +++
Durée du traitement	48 semaines	Traitement à long terme Le traitement peut être interrompu 12 mois après une séroconversion HBe (en l'absence de cirrhose)
Facteurs prédictifs de séroconversion HBe	Charge virale faible Taux d'ALAT élevés Score élevé d'activité hépatique Infection par les génotypes A et B	Charge virale faible Taux d'ALAT élevés Score élevé d'activité hépatique
Indications préférentielles	Principalement, les patients AgHBe-positif avec facteurs prédictifs de bonne réponse à l'interféron	Patients AgHBe-négatif Patients AgHBe-positif avec facteurs prédictifs de mauvaise réponse à l'interféron Patients cirrhotiques Echec du traitement par interféron
Effets secondaires	Syndrome pseudo-grippal, asthénie, amaigrissement, perte de cheveux, sécheresse cutanée Manifestations sévères : neuropsychiatriques, thyroïdiennes, dermatologiques, hématologiques, cardiovasculaires, ophtalmologiques ou induction de maladies immunologiques.	Acidose lactique Néphrotoxicité Ostéopénies (Ténofovir) Myopathies et neuropathies (Telbivudine) Tumorigénicité (Entécavir)
Précautions	Nécessité d'une contraception orale chez les femmes en âge de procréer	

1.2.3 Traitement de l'infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD)

Il repose sur une seule molécule : l'interféron pégylé alpha à fortes doses et ce, pendant au moins 18 mois. Il est recommandé de surveiller les niveaux d'ARN du VHD tous les 3 à 6 mois sous traitement. Les taux de guérison sont estimés entre 25% et 40%, les rechutes étant souvent la règle à l'arrêt du traitement. Les analogues nucléos(t)idiques anti-VHB n'ont pas montré d'efficacité sur le virus de l'hépatite Delta (VHD). Tout récemment, des inhibiteurs d'entrée du virus, dont le Myrcludex, ont été proposés. Ils sont en cours d'essais cliniques [290, 291].

1.3 Hépatite virale C

L'objectif principal du traitement est l'éradication de l'infection par le VHC afin de prévenir les complications liées au VHC, hépatiques ou extra-hépatiques, incluant les lésions nécro-inflammatoires du foie, la fibrose, la cirrhose, la décompensation de la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire, les manifestations extra-hépatiques sévères et la mort [292].

1.3.1 Moyens thérapeutiques [293]

Divers médicaments ont été proposés pour supprimer la réplication virale C depuis plusieurs décennies. L'interféron alpha, la ribavirine puis les antiprotéases (bocéprévir et téléprévir pour les patients de génotype 1) ont été associées, permettant ainsi d'obtenir la disparition de la virémie dans environ la moitié des cas, au prix d'un traitement prolongé (6 à 12 mois) et souvent mal toléré.

Une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe est aujourd'hui mise à disposition des médecins et des malades. Il s'agit de médicaments qui ont, pour certains, une activité pangénotypique avec un meilleur profil de tolérance que les thérapies existantes notamment avec la possibilité de combinaison entre les antiviraux d'action directe entre eux constituant une révolution thérapeutique dans la prise en charge de l'hépatite virale C.

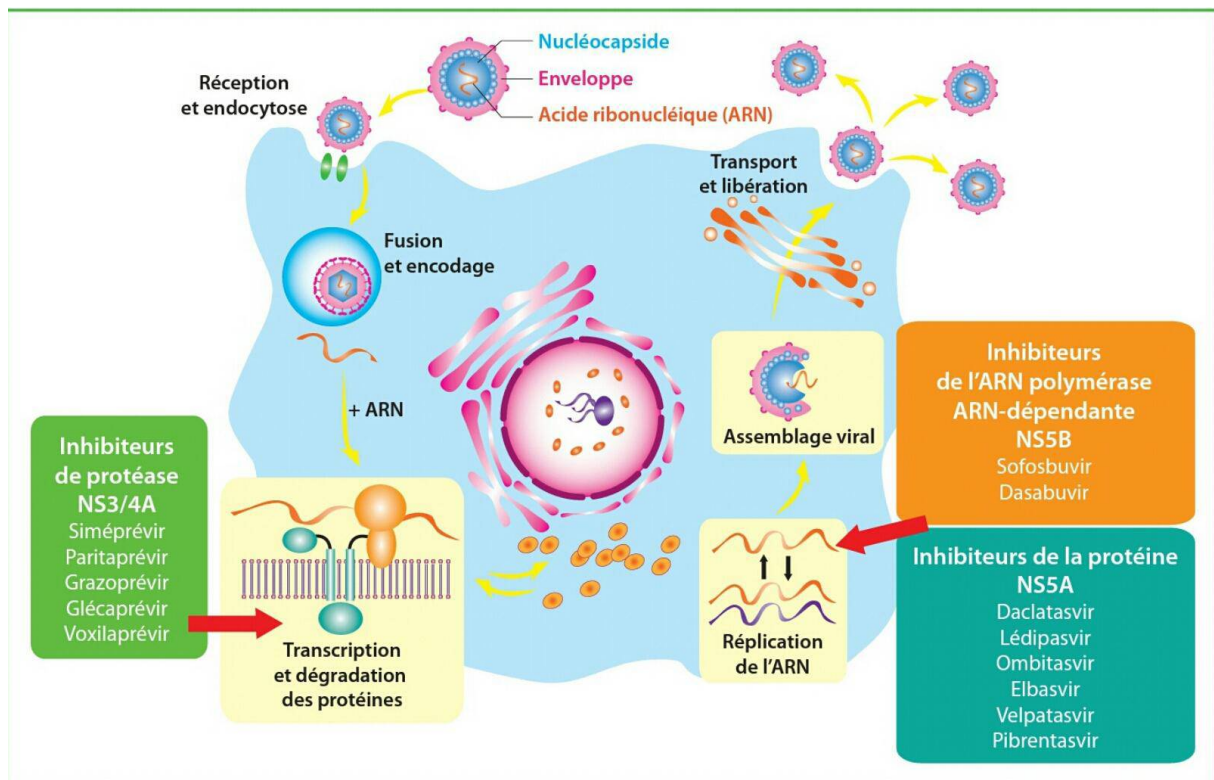


Figure 34: Cycle du VHC et cibles thérapeutiques [294].

Interféron alpha et Ribavirine

La bithérapie associant l'interféron (IFN) pégylé et la ribavirine était le traitement de référence depuis des années [295].

Ceci se faisait au prix de nombreux effets secondaires :

- soit de l'interféron : syndrome pseudogrippal, troubles neurocognitifs, immunosensibilisation des situations préexistantes asymptomatiques (tuberculose, sarcoïdose, dysthyroïdie et diabète) et hypoplasie médullaire ;
- soit de la ribavirine : éruption cutanée, anémie hémolytique [296].

Les nouvelles molécules disponibles en 2018 et selon les recommandations

EASL 2018 [297] : Le Sofosbuvir, Le Daclatasvir, Ledipasvir, Sofosbuvir + Ledipasvir et Ténofovir, Dasabuvir, Grazoprevir + l'Elbasvir, Velpatasvir, Glecaprevir + Pibrentasvir, Voxilaprevir.

En résumé, le tableau ci-dessous explique les différentes caractéristiques des nouveaux antiviraux :

Tableau XI: Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C [298].

Medicaments	Présentation	Posologie
Ribavirine	Comprimés à 200 ou 400 mg	1000 mg/j si poids < 75kg 1200 mg/j si poids > 75 kg
Sofosbuvir (Sovaldi*)	Comprimés à 400 mg	1 comprimé par jour
Daclatasvir (Daklinza)	Comprimés à 30 et 60 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni*)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipas 90 mg	1 comprimé par jour
Dasabuvir (Exviera*)	Comprimés à 250 mg	1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax*)	Comprimés avec Paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg	2 comprimés une fois par jour
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier)	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 50 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa*)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg	1 comprimé par jour
Glecaprevir + Pibrentasvir	Comprimés avec Glecaprevir 100 mg et Pibrentasvir 40 mg	3 comprimés une fois par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg et Voxilaprevir 100 mg	1 comprimé par jour

1.3.2 Traitement des patients selon les génotypes [297]

1.3.2.1 Génotype 1

1.3.2.1.1 Sous type 1a

a) Traitement pangénotypique

- Sofosbuvir (400mg)/velpatasvir (100mg) journalière en 1 seul comprimé :

Pour patients naïfs (jamais traités pour leur infection HCV) sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (child pugh A) devraient être traités d'une dose fixe combinée de sofosbuvir et velpatasvir pendant 12 semaines.

- Glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg) en 3 comprimés en une seule prise :
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités, sans cirrhose : 8 semaines
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités avec cirrhose compensée (child pugh A) : 12 semaines.

b) Traitement spécifique au génotype

- Sofosbuvir (400mg)/ledipasvir (90mg) un seul comprimé /j :
 - ✓ Pour patients naïfs sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (child pugh A) devraient être traités d'une dose fixe combinée pendant 12 semaines.
 - ✓ Pour patients naïfs et sans cirrhose : 8 semaines
 - ✓ Pour patients déjà traités il n'est pas recommandé d'administrer ce traitement.
- Grazoprevir (100mg)/elbasvir (50mg) en 1 seul comprimé/j :
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités sans cirrhose ou avec cirrhose compensée child pugh A) avec charge virale < 800 000 UI/ml : 12 semaines
 - ✓ Pour patients infectés avec charge virale > 800 000 : cette combinaison n'est pas recommandée.

1.3.2.2.2 Sous-type 1b

a) Traitement pangénotypique

- Sofosbuvir (400mg)/velpatasvir (100mg) journalière en 1 seul comprimé :

Pour patients naïfs devraient être traités d'une dose fixe combinée de sofosbuvir et velpatasvir pendant 12 semaines.

- Glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg) en 3 comprimés en une seule prise :
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités, sans cirrhose : 8 semaines
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités avec cirrhose compensée (child pugh A) : 12 semaines.

b) Traitement spécifique au génotype

- Sofosbuvir (400mg)/ledipasvir (90mg) un seul comprimé /j :
 - ✓ Pour patients naïfs sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (child pugh A) devraient être traités d'une dose fixe combinée pendant 12 semaines.
 - ✓ Pour patients naïfs et sans cirrhose : 8 semaines.

- Grazoprevir (100mg)/elbasvir (50mg) en 1 seul comprimé/j :
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (child pugh A) ml : 12 semaines.
 - ✓ Pour patients naïfs avec F0-F2 stade de fibrose : 8 semaines.
- Ritonavir (50mg) boosté de paritaprevir (75mg), ombitasvir (12.5mg) et Dasabuvir (250mg) en 1 seul comprimé deux fois /j :
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (child pugh A) ml : 12 semaines.
 - ✓ Pour patients naïfs avec F0-F2 stade de fibrose : 8 semaines.

1.3.2.2 Génotype 2

a) Traitement pangénotypique

- Sofosbuvir (400mg)/velpatasvir (100mg) journalière en 1 seul comprimé :

Pour patients naïfs (jamais traités pour leur infection HCV) sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (child pugh A) devraient être traités d'une dose fixe combinée de sofosbuvir et velpatasvir pendant 12 semaines.
- Glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg) en 3 comprimés en une seule prise :
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités, sans cirrhose : 8 semaines.
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités avec cirrhose compensée (child pugh A) : 12 semaines.

1.3.2.3 Génotype 3

a) Traitement pangénotypique

- Sofosbuvir (400mg)/velpatasvir (100mg) journalière en 1 seul comprimé :
 - ✓ Pour patients naïfs (jamais traités pour leur infection HCV) sans cirrhose : 12 semaines.
 - ✓ Pour patients naïfs ou déjà traités avec cirrhose compensée (child pugh A) ce protocole n'est pas recommandé.

- Glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg) en 3 comprimés en une seule prise :
 - ✓ Pour patients naïfs avec F0-F2 stade de fibrose : 8 semaines.
 - ✓ Pour patients naïfs avec stade de fibrose avancé (METAVIR score 3) mais sans cirrhose : 8 semaines.
 - ✓ Pour patients déjà traités sans cirrhose : 12 semaines.
 - ✓ Pour patients naïfs avec cirrhose compensée (child pugh A) : 12 semaines.
 - ✓ Pour patients déjà traités avec cirrhose compensée (child pugh A) : 16 semaines.
- Sofosbuvir (400mg)/velpatasvir (100mg)/voxilaprevir journalière en 1 seul comprimé : Pour patients naïfs ou déjà traités avec cirrhose compensée (child pugh A) : 12 semaines.

1.3.2.4 Génotype 4

a) Traitement pangénotypique

- Sofosbuvir (400mg)/velpatasvir (100mg) journalière en 1 seul comprimé :
Pour patients naïfs (jamais traités pour leur infection HCV) ou déjà traités sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (child pugh A) : 12 semaines.
- Glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg) en 3 comprimés en une seule prise :
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités sans cirrhose : 8 semaines.
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités avec cirrhose compensée child pugh A) : 12 semaines.

b) Traitement spécifique au génotype

- Sofosbuvir (400mg)/ledipasvir (90mg) un seul comprimé /j :
 - ✓ Pour patients naïfs sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (child pugh A) devraient être traités d'une dose fixe combinée pendant 12 semaines.
 - ✓ Pour patients déjà traités ce protocole n'est pas recommandé.

- Grazoprevir (100mg)/elbasvir (50mg) en 1 seul comprimé/j :
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (child pugh A) avec charge virale < 800 000 UI/ml : 12 semaines.
 - ✓ Pour patients infectés avec charge virale > 800 000 : cette combinaison n'est pas recommandée.

1.3.2.5 Génotype 5

a) Traitement pangénotypique

- Sofosbuvir (400mg)/velpatasvir (100mg) journalière en 1 seul comprimé :

Pour patients naïfs (jamais traités pour leur infection HCV) ou déjà traités sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (child pugh A) : 12 semaines.

- Glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg) en 3 comprimés en une seule prise :

✓ Pour patients naïfs et déjà traités sans cirrhose : 8 semaines.

✓ Pour patients naïfs et déjà traités avec cirrhose compensée (child pugh A) : 12 semaines.

b) Traitement spécifique au génotype

- Sofosbuvir (400mg)/ledipasvir (90mg) un seul comprimé /j :

✓ Pour patients naïfs sans cirrhose ou avec cirrhose compensée child pugh A) devraient être traités d'une dose fixe combinée pendant 12 semaines.

✓ Pour patients déjà traités ce protocole n'est pas recommandé.

1.3.2.6 Génotype 6

a) Traitement pangénotypique

- Sofosbuvir (400mg)/velpatasvir (100mg) journalière en 1 seule comprimé :

Pour patients naïfs (jamais traités pour leur infection HCV) ou déjà traités sans cirrhose ou avec cirrhose compensée child pugh A) : 12 semaines

- Glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg) en 3 comprimés en une seule prise :
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités sans cirrhose : 8 semaines.
 - ✓ Pour patients naïfs et déjà traités avec cirrhose compensée (child pugh A) : 12 semaines.

b) Traitement spécifique au génotype

- Sofosbuvir (400mg)/ledipasvir (90mg) un seul comprimé /j :
 - ✓ Pour patients naïfs sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (child pugh A) devraient être traités d'une dose fixe combinée pendant 12 semaines.
 - ✓ Pour patients déjà traités ce protocole n'est pas recommandé

1.4 Hépatite virale E

Le traitement de l'hépatite E est symptomatique.

Les formes chroniques (ARN détectable au-delà de 3 mois) sont accessibles à des traitements par Interféron alpha pegylé ou par ribavirine avec 2/3 de réponse virologique soutenue.

Dans les formes fulminantes, une hospitalisation en milieu spécialisé est nécessaire en vue d'une évaluation pour une transplantation [148].

Une monothérapie de ribavirine est préconisée dans les transplantations rénales du fait de la contre-indication relative à l'interféron- α en raison des risques de rejets du greffon rénal [299].

1.4.1 Traitement antiviral

Un traitement antiviral semble pourtant nécessaire dans les situations d'infection aiguë grave ou d'infection chronique.

L'interféron- pégylé hebdomadaire administré pendant trois mois a également permis une éradication virale chez un patient toujours porteur d'une HVE chronique malgré l'arrêt de tous les traitements immunosuppresseurs. Ce patient, transplanté rénal, était en effet en situation d'insuffisance rénale terminale et donc dialysé, et le virus E était toujours détecté trois mois après l'arrêt de ses traitements immunosuppresseurs [300].

Il est cependant limitée par le fait qu'il est contre-indiqué après transplantation rénale en raison du risque élevé de rejet aigu, ainsi qu'en cas de cytopénie importante, notamment de thrombopénie.

La ribavirine semble constituer l'alternative thérapeutique la plus prometteuse en raison de sa bonne tolérance et de son utilisation plus facile. Par ailleurs, il a été montré chez le sujet transplanté que la réduction de dose des immunosuppresseurs, en particulier du tacrolimus (DCI, connu sous le nom commercial d'ADOPT) et des corticoïdes, permettait une clairance virale spontanée chez 25 à 30 % des patients [301, 302].

Plusieurs cas de patients immunodéprimés porteurs d'une HVE chronique et traités par ribavirine ont été rapportés dans la littérature.

Nous pouvons dire que la ribavirine est actuellement le traitement le mieux validé dans l'HVE chronique. Une dose de 600 à 800 mg/j en deux prises, adaptée au poids et à la fonction rénale, administrée pendant trois mois, peut être recommandée dans les formes chroniques.

2 Leptospiroses

2.1 Traitement étiologique

2.1.1 Antibiothérapie

Depuis plusieurs décennies, une controverse demeure au sujet du traitement des leptospiroses par antibiotiques du fait du peu d'études de cas disponibles [211].

Cependant plusieurs études montrent que la pénicilline est l'antibiotique majeur utilisé dans le traitement de la leptospirose à sa phase tardive [303].

Les deux classes d'antibiotiques prescrites dans le traitement de la leptospirose sont les β -lactamines et les cyclines et doit être idéalement prescrit le plus précocement possible, avant que les leptospires ne disséminent dans les tissus.

Les indications des différents traitements sont rappelées dans le Tableau ci-dessous :

Tableau XII: Traitements antibiotiques et chimioprophylaxie au cours de la leptospirose [304].

Indication	Antibiotique	Dosage
Chimioprophylaxie	Doxycycline	200 mg PO une fois par semaine
Traitement des formes non sévères	Amoxicilline ou ampicilline	1 g PO deux fois par jour
	Doxycycline	100 mg deux fois par jour
Traitement des formes modérées à sévères	Ceftriaxone	1 g IV /24 h
	Pénicilline G	1,5 MU IV quatre fois par jour
	Amoxicilline ou ampicilline	1 g IV trois fois par jour

Dans les formes non compliquées, les traitements recommandés sont l'amoxicilline, l'ampicilline ou la doxycycline par voie orale pendant 7 jours. L'efficacité de la doxycycline a été rapportée en administration orale pendant 7 jours pour raccourcir la durée des principaux symptômes (fièvre, céphalées, myalgies) et prévenir la leptospirurie [305].

Les bénéfices de la pénicilline G intraveineuse (6 MU/j), dans le traitement de la leptospirose sévère, ont été rapportés [306]. Son efficacité a été prouvée en termes de disparition plus rapide de la fièvre, une amélioration plus rapide de la fonction rénale, une disparition de la leptospirurie et un raccourcissement de la durée d'hospitalisation. Cependant, aucune réduction de la mortalité n'a été rapportée.

Comparée à la pénicilline G (6 MU/j), la ceftriaxone (1 g/j) prescrite pendant 7 jours semble aussi efficace pour le traitement des formes sévères. Ses avantages sont l'administration en une seule fois par jour et un spectre d'activité antibactérien plus large, ce qui permet de prendre en compte une éventuelle infection à bacilles à Gram négatif parfois difficile à différencier en début de prise en charge [307].

En traitement empirique, les auteurs recommandent la doxycycline (surtout en région à forte prévalence de rickettsioses) ou le céfotaxime et suggèrent l'intérêt de leur association en cas de doute diagnostique. En pratique, il est actuellement recommandé de privilégier les céphalosporines de 3e génération en cas de doute diagnostique avec un sepsis à bacilles à Gram négatif. Le relais oral peut ensuite se faire par l'amoxicilline. Dans les formes sévères, la durée du traitement est de 7 à 10 jours.

2.1.2 Traitement immunologique

Dans les leptospiroses sévères, notamment lorsqu'il existe une atteinte pulmonaire et rénale, le recours à des thérapeutiques immunologiques a pu être proposé, en raison du rôle important que semblent jouer les médiateurs du système immunitaire (cytokines) dans la physiopathologie de ces manifestations. Ainsi les corticostéroïdes, les plasmaphères, ont été utilisés [165]

En ce qui concerne la corticothérapie, son efficacité au cours de leptospiroses graves n'avait été rapportée jusqu'à récemment que ponctuellement. Les posologies utilisées sont élevées, immunosuppressives, allant de 500 mg (en bolus unique) à 1 g de méthylprednisolone pendant quatre jours [308].

2.2 Traitement symptomatique

La détresse respiratoire nécessitera une oxygénothérapie voire le cas échéant une assistance respiratoire. La ventilation mécanique précoce améliora le pronostic vital Pour l'hémorragie pulmonaire, complication assez fréquente, plusieurs thérapies ont été proposées, la desmopressine, les corticostéroïdes en bolus et l'inhalation de N₂O (oxyde nitrique) [303].

Courtin et coll, ont souligné l'importance de la corticothérapie administrée en bolus unique de 500 mg de méthylprednisolone intra veineux en cas d'hémorragie intra alvéolaire diffuse [309].

L'insuffisance rénale régresse le plus souvent spontanément mais pourrait parfois avoir recours à l'hémodialyse ou à la dialyse péritonéale. La filtration extra-rénale améliora le pronostic en cas de rhabdomyolyse sévère [310]. La filtration glomérulaire se normalise au bout de deux mois, cependant un dysfonctionnement tubulaire avec défaut de concentration des urines peut persister.

A côté du remplissage vasculaire et les amines vasoactives, le recours à la plasmaphérèse et l'hémofiltration veino-veineuse continue d'améliorer l'hémodynamique systémique et normalise la pression artérielle et favorisera la disparition des symptômes pulmonaires [311].

Le tableau clinique d'une leptospirose ictérohemorragique peut se compliquer d'hémorragie de gravité variable associée à des troubles de crase : thrombopénie, temps de prothrombine allongé nécessitant une prise en charge en unité de soins intensifs.

3 Paludisme

La prise en charge thérapeutique du paludisme à *Plasmodium malariae*, *ovale* et *vivax* est bien codifiée et l'évolution de leurs formes est généralement bénigne contrairement à celui du paludisme à *Plasmodium falciparum* qui présente un taux de mortalité estimée à plus de 2 millions de décès par an et qui impose un traitement précoce et adapté.

3.1 Moyens thérapeutiques [312]

3.1.1 Quinine

Elle se présente en 2 formules :

- En comprimés de chlorhydrate, de dichlorhydrate, de sulfate et bisulfate de quinine respectivement dosés à 82%, 82%, 82,6% et 59,2% de quinine base ;
- Ou en Solutions injectables de chlorhydrate, de dichlorhydrate et de sulfate de quinine respectivement dosées à 82%, 82% et 82,6% de quinine base.

3.1.2 Amino-4-quinoléines

- Chloroquine : se présente en Comprimés dosés à 100 mg ou 150 mg de chloroquine base sous forme de phosphate ou de sulfate ;
- Amodiaquine : se présente en Comprimés dosés à 200 ou 153 mg d'amodiaquine base sous forme de chlorhydrate.

3.1.3 Aryl-amino-alcools

- Méfloquine : elle est administrée par voie orale sous forme de chlorhydrate (250 mg de base équivalent à 274 mg de chlorhydrate), en Comprimés dosés à 250 mg de chlorhydrate (Etats-Unis d'Amérique) ou à 250 mg de base (autres pays) ;

- Luméfantrine : Il existe uniquement sous forme de préparation orale dans laquelle elle est associée à l'artéméther. Il se présente en comprimés dosés à 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantrine.

3.1.4 Artémisinine et dérivés

- Artémisinine : Il existe des formes galéniques très variées destinées à la voie orale, parentérale ou rectale :

- ✓ Comprimés et gélules dosés à 250 mg d'artémisinine.

- ✓ Suppositoires dosés à 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg ou 500 mg d'artémisinine.

- Artéméther : Il peut être administré sous forme de solution huileuse pour injection intramusculaire ou encore par voie orale. Il est également formulé en association thérapeutique avec la luméfantrine. Il se présente :

- ✓ Gélules dosées à 40 mg d'artéméther ;

- ✓ Comprimés dosés à 50 mg d'artéméther ;

- ✓ Ampoules de solution pour injection intramusculaire dosées à 80 mg d'artéméther dans 1 ml de solution pour les adultes ou à 40 mg d'artéméther dans 1 ml de solution à usage pédiatrique.

En association avec la luméfantrine : Comprimés dosés à 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantrine.

- Artésunate : peut être administré par voie orale, rectale ou par injection intramusculaire ou intraveineuse :

- ✓ Comprimés dosés à 50 mg ou 200 mg d'artésunate de sodium ;

- ✓ Ampoules pour injection intramusculaire ou intraveineuse dosées à 60 mg d'acide artésuniqué avec une ampoule séparée contenant une solution de bicarbonate de sodium à 5 % ;
- ✓ Gélules rectales dosées à 100 mg ou 400 mg d'artésunate de sodium.
- Dihydroartémisinine : peut également être administrée en tant que telle par voie orale ou rectale. Elle se présente :
 - ✓ Comprimés dosés à 20 mg, 60 mg ou 80 mg de dihydroartémisinine ;
 - ✓ Suppositoires dosés à 80 mg de dihydroartémisinine.

3.1.5 Antifoliques (sulfamides) et antifoliniques (pyriméthamine, proguanil)

- Sulfadoxine : Elle peut être administrée par voie orale ou intramusculaire :
 - ✓ Comprimés dosés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine ;
 - ✓ Ampoules dosées à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine dans 2,5 ml de solution pour injection intramusculaire.
- Pyriméthamine : Elle se présente :
 - ✓ Comprimés dosés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine ;
 - ✓ Ampoules dosées à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine dans 2,5 ml de solution pour injection intramusculaire.
- Proguanil : Il se présente en comprimés dosés à 100 mg de chlorhydrate de proguanil soit l'équivalent de 87 mg de base ou en association avec l'atovaquone :
 - ✓ Comprimés pelliculés dosés à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil pour l'adulte ;
 - ✓ Comprimés dosés à 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de chlorhydrate de proguanil à usage pédiatrique

3.1.6 Analogues de l'ubiquinone

Pour le traitement du paludisme, l'atovaquone est associée au proguanil.

Elle se présente :

- Comprimés pelliculés dosés à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil pour l'adulte ;
- Comprimés dosés à 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de chlorhydrate de proguanil à usage pédiatrique.

3.1.7 Antibiotiques

- Doxycycline : Elle se présente en gélules ou comprimés dosés à 100 mg de chlorhydrate de doxycycline.
- Clindamycine : Elle se présente en gélules dosées à 75 mg, 150 mg ou 300 mg de clindamycine base sous

3.1.8 Gamétocytocides : amino-8-quinoléine

- Primaquine

Elle se présente en comprimés dosés à 5,0 mg, 7,5 mg ou 15,0 mg de primaquine base sous la forme de diphosphate.

3.2 Schéma thérapeutique

3.2.1 Traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum*

3.2.1.1 Paludisme simple à *Plasmodium falciparum*

a) Le traitement préconisé en première intention fait appel à :

- L'association Artémether-Luméfantrine :

Chaque comprimé contient 20 mg d'Artemether et 120 mg de Lumefantrine.

Ce traitement est administré durant trois jours, conformément au tableau cidessous tout en précisant que :

- ✓ La 1ère prise : administrée dès la confirmation du diagnostic (H0) ;
- ✓ La 2ème prise : administrée 8 heures après la première prise (H8) ;
- ✓ Le 2ème et 3ème jour : l'association Artéméther-Luméfantine est administrée matin et soir.

Pour améliorer l'absorption digestive de la Luméfantine, l'association Artéméther-Luméfantine doit nécessairement être administrée au cours ou immédiatement après une collation riche en graisse.

- La Primaquine :

Une prise unique de Primaquine à la dose de 0,25 mg/kg doit être administrée au malade le premier jour, au milieu d'un repas, pour éliminer les gamétocytes mûres. Le déficit en G6PD ne contre indique pas la prise unique à faible dose de la primaquine.

b) Le traitement préconisé en deuxième intention

Il fait appel à l'atovaquone-Proguanil : comprimé dosé à 250 mg/ 100 mg. Ce traitement est administré pendant trois jours à raison de quatre comprimés par jour au cours du repas.

NB : ce traitement est réservé aux patients ayant un poids supérieur à 40 kg.

c) Le traitement préconisé en troisième intention

Il fait appel à la Quinine comprimé de 10 mg/kg trois fois par jour toutes les huit heures pendant 7 jours sans dépasser 2,5 gramme par jour. La quinine est obligatoirement associée à la Doxycycline 3.5 mg/kg/jour pendant 7 jours, ou la Clindamycine 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours.

3.2.1.2. Paludisme grave à *Plasmodium falciparum*

Le paludisme grave est une urgence médicale. Un traitement parentéral doit être démarré chez tout patient dont l'état général est inquiétant. Même si certaines analyses de laboratoire ne sont pas disponibles, il ne faut pas retarder les soins intensifs.

a) Le traitement de première intention :

L'artésunate : 2,4 mg/kg de poids corporel administrés par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission (t = 0), puis 12 h et 24 h plus tard et, par la suite, une fois par jour jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale.

L'artésunate injectable est recommandée comme traitement de première intention du paludisme grave et des cas de paludisme en défaillance multi-viscérale.

L'artésunate est rapidement absorbée et tue les jeunes parasites en circulation d'où la négativation rapide de la parasitémie, en comparaison avec la quinine.

b) Traitement de deuxième intention :

En cas de non disponibilité ou de contre-indication à l'artésunate, la quinine injectable constitue une alternative thérapeutique.

Ce traitement doit être administré en milieu hospitalier (réanimation) en administrant une dose de charge de 20 mg de sel de quinine /kg (17 mg/kg de quinine base) en perfusion continue pendant 4 heures suivi d'une dose de 10 mg de sel de quinine /kg (8 mg de quinine base) toutes les 8 heures en perfusion lente (le débit de perfusion ne doit pas dépasser 5 mg de sel de quinine /kg par heure) dans du sérum glucosé 10 % en raison du risque d'hypoglycémie, tant que le malade est inconscient.

NB : Il est actuellement recommandé en cas de paludisme grave, d'administrer des antipaludéens par voie parentérale au minimum 24 heures, même si le patient tolère des médicaments par voie orale.

Ce protocole à l'artésunate ou à la quinine injectables doit être poursuivi tant que le malade est inconscient et/ou incapable d'avaler des comprimés sans dépasser 7 jours.

Si la voie intraveineuse n'est pas possible, on peut injecter l'artésunate en intramusculaire ou la quinine sur la face antérieure de la cuisse et non dans la fesse vu le risque de l'atteinte du nerf sciatique.

La dose à injecter en IM doit être diluée dans un soluté salin normal à une concentration de 60 - 100 mg de sel/ml. En cas de grand volume de quinine, l'administration doit être faite au niveau des deux cuisses.

c) Traitement de pré-transfert du paludisme grave

- Si le temps écoulé entre la décision de transfert et le traitement définitif est 6 h administrer soit l'artésunate en IM 2,4 mg/kg ou sel de quinine IM 20 mg/kg (à répartir en 10 mg/kg dans chaque cuisse) ;
- Il faut administrer avec un traitement pré-transfert un antibiotique à large spectre chez l'enfant en cas d'altération de la conscience et également chez l'adulte en cas de présence de signes de coïnfection bactérienne (hypotension, pneumonie).

d) Traitement de relais

Dès que le malade reprend conscience la poursuite du traitement se fera par voie orale jusqu'à obtention de sept jours complets de traitement, comme suit :

- En première intention par l'association Artémether-Luméfantrine à raison de deux prises par jour (matin et soir) pendant 3 jours et une dose unique de Primaquine à 0,25 mg/kg est à prescrire obligatoirement ;
- En deuxième intention par la Quinine comprimé de 10 mg/kg trois fois par jour toutes les huit heures et une dose unique de Primaquine à 0,25 mg/kg est à prescrire obligatoirement, ce traitement est associée soit à :

La Doxycycline 3.5 mg/kg/jour, Ou La Clindamycine 10 mg/kg deux fois par jour chez l'enfant et la femme enceinte chez qui la doxycycline est contre indiquée.

3.2.2 Traitement du paludisme dû à d'autres espèces

a) Traitement du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*

Les accès palustres de ces deux espèces seront traités par le même protocole.

- Traitement radical :

Il consiste en l'administration d'une association de deux médicaments qui sont la Chloroquine et Primaquine selon le schéma suivant :

CHLOROQUINE : 10 mg/kg/j le 1er et 2ème jour 5 mg/kg/j le 3ème jour, sans dépasser 600 mg/jour.

PRIMAQUINE : 0,25 mg/kg du 1er au 14ème jour.

- Chimiothérapie bloquant la transmission

Envisager un traitement radical de 14 jours par la Primaquine pour les voyageurs qui ont passé un séjour de 3 mois ou plus dans une zone d'endémie du *Plasmodium vivax*, qui veulent s'installer dans des zones à risque au Maroc, malgré la négativité de l'examen parasitologique direct.

Ce traitement a pour but d'éliminer les formes hypnozoïtes possibles et diminuer le risque de la réintroduction de la transmission.

b) Traitement du paludisme à *Plasmodium Malariae*

Il est à base de Chloroquine seule, selon le schéma suivant :

CHLOROQUINE : 10 mg/kg/j le 1er et 2ème jour 5 mg/kg/j le 3ème jour, sans dépasser 600 mg/jour.

4 Cytomégalovirus

Le traitement permet de soulager les symptômes, de réduire la charge virale et de prévenir les complications des organes atteints.

4.1 Moyens thérapeutiques

4.1.1 Traitement Médical

Le ganciclovir (Cymevan®) et sa pro drogue le valganciclovir (Roalcyte®) sont les antiviraux actifs sur le CMV les plus utilisés [223].

Le traitement antiviral spécifique dépend des manifestations cliniques. Il consiste en première intention en l'administration pendant 2 à 4 semaines de VGCV (2 x 900mg/j) ou de GCV IV (5mg/kg/12h), associée si possible à une diminution du traitement immunosuppresseur. Suivant le type de maladie à CMVH touchant le sujet et son niveau de reconstruction immunitaire, un traitement d'entretien peut être nécessaire pour éviter le risque de rechute dans un délai de 20 à 30 jours après le traitement d'attaque [222].

4.2.1.1 Ganciclovir intraveineux [223]

Solution sodique de ganciclovir pour injection :

a) Oesophagite ou colite à Cytomégalo­virus

- Nourrissons et enfants : 5 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours chez les patients atteints de maladie disséminée ; peut augmenter jusqu'à 7,5 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures si nécessaire ;
- Adolescents : 5 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures ; peut passer au valganciclovir PO lorsqu'il est capable de tolérer le PO ; traiter pendant 21 à 42 jours ou jusqu'à la disparition des signes et symptômes ;
- Adultes : 5 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures est recommandée par les lignes directrices sur le VIH pendant 21 à 42 jours ou jusqu'à la disparition des signes et des symptômes ; lorsque le patient peut tolérer l'OP, passer au valganciclovir oral pour terminer le traitement.

b) Pneumonie à Cytomégalo­virus

- Nourrissons et enfants : 5 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours. Pour les patients infectés par le VIH atteints d'une maladie disséminée, peut augmenter à 7,5 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures si nécessaire ;
- Adolescents : 5 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours ;
- Adultes : une dose IV de 5 mg/kg/dose toutes les 12 heures est suggérée par les lignes directrices sur le VIH ; durée optimale non établie.

c) Encéphalite à Cytomégalo­virus

- Solution de ganciclovir pour injection ; nouveau-nés : 6 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures pendant 6 semaines ;
- Solution de ganciclovir pour injection ; nourrissons et enfants : 5 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures avec foscarnet IV jusqu'à amélioration symptomatique suivie d'une prophylaxie secondaire (traitement de maintien chronique) ;

- Solution de ganciclovir pour injection ; Adultes et adolescents : 5 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures avec foscarnet IV ; durée optimale non établie.

d) Rétinite à Cytomégalovirus

- Dosage intraveineux :

- ✓ nourrissons et enfants : 5 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours ; peut augmenter à 7,5 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures si nécessaire. En cas de maladie menaçant la vue, envisagez d'ajouter du foscarnet IV ;

- ✓ Adultes et Adolescents : 5 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours comme thérapie alternative. En cas de lésions immédiates menaçant la vue, un traitement systémique doit être administré en même temps que des injections intravitréennes de ganciclovir ou de foscarnet ;

- Dosage intra vitréen :

- ✓ Adultes et adolescents : Pour les patients présentant des lésions immédiates menaçant la vue, injecter 2 mg par voie intravitréenne pendant 1 à 4 doses sur une période de 7 à 10 jours pour obtenir rapidement de fortes concentrations intraoculaires de médicament et administrer en association avec un traitement d'induction générale.

e) Pour les nourrissons atteints d'une infection congénitale par le cytomégalovirus [265]

- Nouveau-nés et nourrissons : 6 mg/kg/dose IV toutes les 12 heures pendant 6 semaines ; peut ajuster la dose en cas de neutropénie.

Si la séropositivité d'un nouveau-né est confirmée au cours des six semaines de traitement, certains experts recommandent de prolonger le traitement au-delà de six semaines [223].

4.2.1.2 Valganciclovir oral [224]

a) Rétinite à cytomégalovirus, oesophagite ou colite :

- Chlorhydrate de valganciclovir en comprimé oral : Adultes et adolescents de plus de 16 ans : 900 mg PO deux fois par jour est préférable ; ajouter du ganciclovir intra vitréen ou du foscarnet pour la rétinite à CMV ;

- Traiter la rétinite pendant 14 à 21 jours et les maladies gastro-intestinales pendant 21 à 42 jours ;

- Traitement d'entretien chronique (prophylaxie secondaire) après un traitement d'induction de la rétinite ; éventuellement pour une maladie gastro-intestinale.

b) Pour les nourrissons atteints d'une infection congénitale par le cytomégalovirus [265] :

- Chlorhydrate de valganciclovir en solution orale ; nouveau-nés et nourrissons : 16 mg/kg/dose PO toutes les 12 heures pendant au moins 6 semaines ;

- Le traitement pendant 6 mois peut entraîner une amélioration des résultats audiologiques et neurodéveloppementaux.

4.2.1.3 Autres antiviraux [214]

- Le foscarnet (Foscavir®), Cidofovir (Vistide®)
- L'aciclovir (Zovirax®) et sa pro drogue le valaciclovir (Zelitrex®)

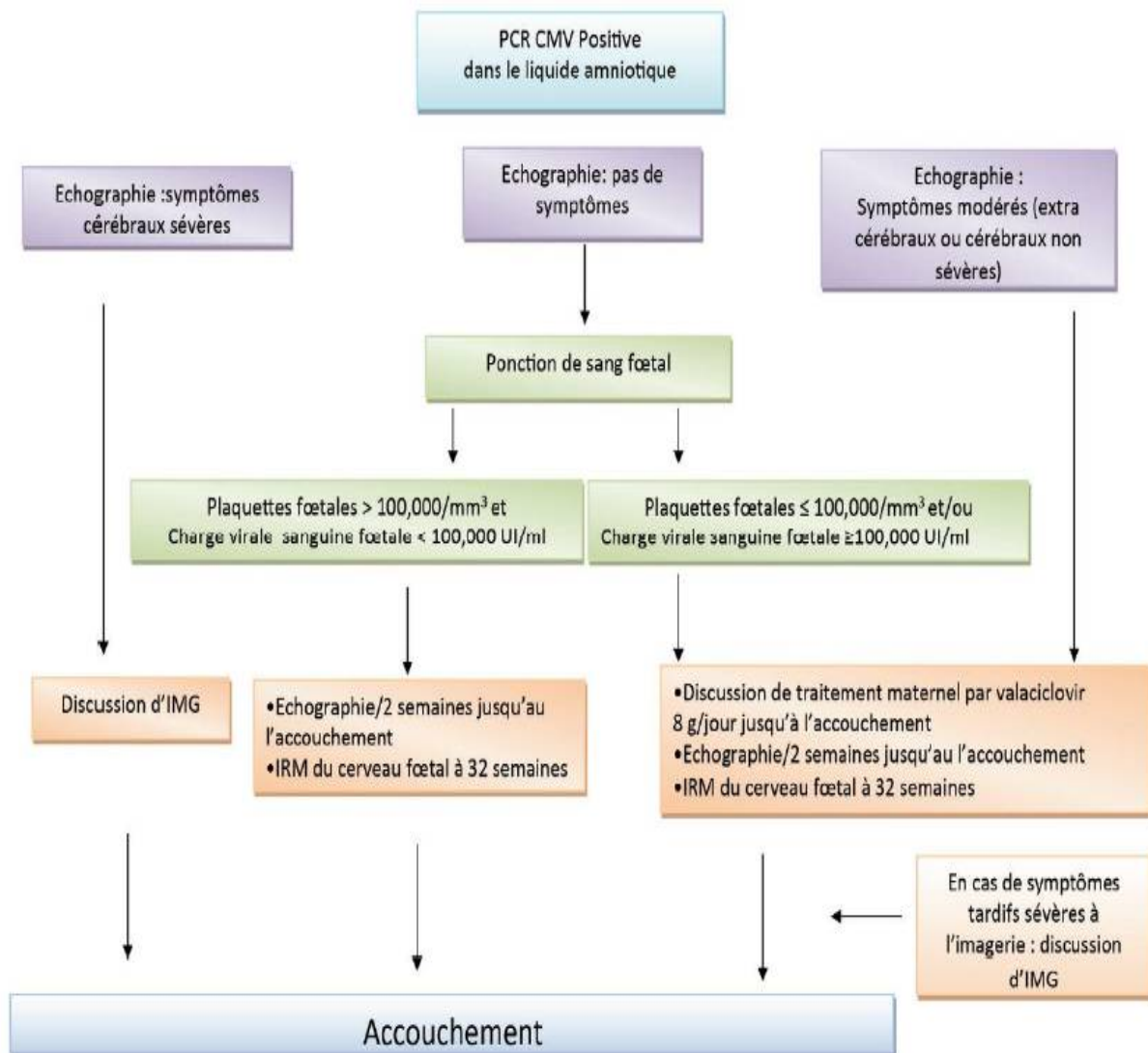


Figure 35: Algorithme de prise en charge des fœtus infectés [313].

5 VIH

Le traitement de l'infection par le VIH repose essentiellement sur les médicaments antirétroviraux qui inhibent la réplication virale à différentes étapes du cycle du VIH. Ces médicaments sont virostatiques et ne permettent pas l'éradication du virus.

Le traitement doit être précédé d'un bilan pré-thérapeutique, associé à des mesures adjuvantes, et complété par un suivi et une surveillance rapprochés.

L'objectif principal du traitement ARV est d'empêcher la progression de la maladie vers le stade SIDA et le décès.

Il a pour but également de prolonger et améliorer de la qualité de vie, de réduire de la charge virale au niveau le plus bas possible et le plus longtemps possible, de préserver et/ ou restaurer de la fonction immunitaire, de réduire la morbidité et la mortalité liées au VIH et d'optimiser l'adhésion au traitement (association puissante adaptée et simplifiée pour le patient) [314].

5.1 Moyens thérapeutiques

Les antirétroviraux constituent l'arsenal thérapeutique contre le VIH. Ils interfèrent sur différents mécanismes, d'une part sur les enzymes nécessaires à la réplication du VIH et d'autre part sur ses mécanismes d'entrée dans la cellule.

Les antirétroviraux sont classés suivant leur domaine d'action :

5.1.1 Inhibiteurs de la transcriptase inverse [315, 316]

Les médicaments appartenant à cette classe inhibent la transcriptase inverse, enzyme clé qui permet à l'ARN viral de se rétro transcrire en ADN avant d'être intégré dans le génome cellulaire.

Ils appartiennent à deux familles thérapeutiques très différentes : les analogues ou inhibiteurs nucléos(t)idiques et les inhibiteurs non nucléosidiques.

Les inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI) est la classe thérapeutique historiquement la plus ancienne. Les INTI sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2.

Ils comprennent la Zidovudine (AZT), la Didanosine (DDI), la Zalcitabine (DDC), la Stavudine (D4T), la Lamivudine (3TC), l'Abacavir (ABC) et l'Emtricitabine (FTC).

Cette famille est caractérisée par une puissance antivirale satisfaisante de 0,5 à 1,5 log₁₀ et une tolérance moyenne pour les INTI thymidiniques tels que le D4T ou à un moindre degré l'AZT.

Les inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI) ne sont pas actifs sur le VIH-2 et le groupe O du VIH-1. Dans cette classe Il n'en existait que deux jusqu'à très récemment, la Nevirapine (NVP), l'Efavirenz (EFV).

Cette classe thérapeutique est caractérisée par une efficacité importante (> 1 à $2 \log_{10}$), une tolérance au long cours excellente et une très faible barrière génétique à la résistance impliquant la survenue de résistances pour un faible niveau de réplication virale et une résistance croisée entre les deux médicaments.

Une grande avancée a été faite dans cette classe avec le développement d'un INNTI de deuxième génération, l'étravirine (TMC 125 ou Intérence®), qui a montré qu'elle conservait une activité antirétrovirale sur des virus ayant acquis des mutations de résistance à l'éfavirenz ou à la névirapine.

5.2.2 Inhibiteurs de la Protéase (IP) [317]

Les IP sont actifs sur le VIH-1 et certains d'entre eux sur le VIH-2. Quatre inhibiteurs de la protéase sont actuellement utilisés dans le traitement du VIH : le Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), le Saquinavir (SQV/r), l'Indinavir (IDV/r) et le Nelfinavir (Viracept®).

Il est recommandé que tout IP soit prescrit en association avec du ritonavir à faible dose (100 à 200 mg deux fois par jour), ce qui permet une diminution de la variabilité interindividuelle, une augmentation de la biodisponibilité ainsi que des concentrations plasmatiques résiduelles, des aires sous les courbes et des demi-vies plasmatiques.

5.2.3 Inhibiteurs d'entrée

Les inhibiteurs de fusion (IF) interviennent au début du cycle de réplication du VIH en bloquant les protéines de surface du VIH (gp120 ou gp41) ou perturbant les co-récepteurs des cellules ciblées par le VIH (CCR5 ou CXCR4).

A titre d'exemple L'enfuvirtide est un peptide de gros poids moléculaire, ce qui explique qu'il ne soit pas utilisable par voie orale ; son activité antivirale est d'environ -1 à $-1,5 \log_{10}$. Administrable par voie sous-cutanée deux fois par jour, il est utilisé chez les patients en situation d'échec thérapeutique. La meilleure efficacité virologique est obtenue lorsque l'enfuvirtide est associé à, au moins, une autre molécule antirétrovirale encore active sur le virus résistant [318, 319].

Les inhibiteurs de CCR5 : le maraviroc (Celsentri®) a récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. Il s'agit d'une petite molécule antagoniste du corécepteur CCR5, agissant par un mécanisme allostérique non compétitif.

Son utilisation est destinée aux patients porteurs d'un virus ayant un tropisme R5 et nécessite donc une identification du tropisme viral par un test spécifique génotypique ou phénotypique. Une monothérapie de dix jours de maraviroc permet une diminution de la CV de $-1,84 \log_{10}$ copies/mL à la dose de 300 mg, deux fois par jour [320].

5.2.4 Inhibiteurs d'intégrase

Cette classe agit au niveau d'une enzyme virale sur laquelle les antirétroviraux actuellement commercialisés n'ont pas d'action : l'intégrase du VIH.

Une molécule est actuellement commercialisée (le raltégravir ou Isentress®). Elle s'administre par voie orale, subit une glucuronidation et n'est pas métabolisée par la voie du cytochrome P450. Cette molécule se révèle très efficace, rapidement, avec chez les patients ayant des virus multirésistants, un taux d'indélectabilité d'environ 60 % [321] et de près de 80 % chez les patients naïfs dès la quatrième semaine de traitement [322].

5.3 Indication

L'OMS annonce en 2015 que «Toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le diagnostic», et supprime toutes les limitations aux conditions requises pour pouvoir bénéficier du traitement antirétroviral quand on est porteur du VIH.

Les nouvelles orientations sur les schémas de TAR privilégiés pour les adultes et les adolescents engagent à réduire la dose d'efavirenz en vue d'améliorer la tolérance, de réduire les coûts et d'opter pour la classe des inhibiteurs de l'intégrase dans les TAR de première intention.

Le traitement antirétroviral est l'un des volets de la prise en charge globale des personnes vivantes avec le VIH. Cette dernière inclut également [241] :

- Le diagnostic et le traitement des affections opportunistes ;

- Le diagnostic et le traitement des pathologies invasives sévères ;
- Le diagnostic et le traitement des effets secondaires précoces et au long cours ;
- Le diagnostic et le traitement des pathologies non transmissibles associées au VIH ;
- L'éducation et l'apport nutritionnel ;
- Les vaccinations ;
- Le soutien psychologique ;
- Les soins palliatifs ;
- L'appui social.

Tableau XIII: Schémas de TAR de première intention privilégiés et autre options conseillées [323].

SCHÉMAS DE TAR DE PREMIÈRE INTENTION PRIVILÉGIÉS ET AUTRES OPTIONS CONSEILLÉES		
TAR de première intention	Schémas de première intention privilégiés	Schémas de première intention alternatifs ^{1,2}
Adultes	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF + 3TC (ou FTC) + DTG ^{3,4} TDF + 3TC (ou FTC) + EFV ₄₀₀ ^{3,4,5} TDF + 3TC (ou FTC) + NVP
Femmes enceintes/allaitant au sein	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF + 3TC (ou FTC) + NVP
Adolescents	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF (ou ABC) + 3TC (ou FTC) + DTG ^{3,4} TDF (ou ABC) + 3TC (ou FTC) + EFV ₄₀₀ ^{3,4,5} TDF (ou ABC) + 3TC (ou FTC) + NVP
Enfants à partir de 3 ans et de moins de 10 ans	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF + 3TC (ou FTC) + EFV (ou NVP)
Enfants de moins de 3 ans	ABC (ou AZT) + 3TC + LPV/r	ABC (ou AZT) + 3TC + NVP

6 Angiocholite

Le traitement, comportant une double composante, médicale et chirurgicale, consiste en priorité à drainer la bile infectée et à traiter le sepsis généralisé.

L'objectif thérapeutique serait d'une part de traiter l'infection par une antibiothérapie et une réanimation adaptée et d'autre part traiter l'obstruction en levant l'obstacle biliaire et restaurer le flux biliaire.

La prise en charge doit être multidisciplinaire avec une étroite collaboration entre les chirurgiens, les réanimateurs, les radiologues et les endoscopistes.

6.1 Traitement médical

6.1.1 Antibiothérapie [324]

Elle doit toujours être instituée et choisie en fonction de leur efficacité sur les germes responsables d'infection des voies et doit être élargie en cas de critères de sévérité et/ou de possible infection nosocomiale, de leur diffusion tissulaire hépatique et biliaire et en l'absence d'hépatotoxicité ou néphro-toxicité.

Les antibiotiques à bonne diffusion sont : Ampicilline, Pipéracilline +/- tazobactam, Ceftriaxone et cefazidime, Ciprofloxacine et Clindamycine.

Une antibiothérapie doit être administrée chez tous les patients présentant une angiocholite (Tokyo Guidelines), et doit être mise en route de façon empirique et raisonnée, aussitôt le diagnostic suspecté ou établi.

Le choix des antibiotiques doit être guidé par la sévérité du tableau clinique :

- grade I = monothérapie par Ampicilline ou céphalosporine de 1ère ou 2ème génération.
- grade II = céphalosporines de 3 ou 4ème génération + Aminoside.
- grade III = Ampicilline ou Fluoroquinolone ou C3-4G + Aminoside + Métronidazole.

Selon les recommandations de Tokyo Guidelines 2013 [325] :

Grade	CAL et angiocholite
Grade 1 communautaires	Ampi sulbactam+aminoside Ceftriaxone+/-métridinazole Cefoxitine Ertapénem FQ+/-métridinazole ou moxifloxacine seule
Grade 2 communautaires	Pipéracilline-tazobactam Ceftriaxone+/-métridinazole Cefoxitine – Ertapenem FQ+/-métridinazole ou moxifloxacine seule
Grade 3 communautaires	Pipéracilline-tazobactam Ceftazidime ou céfépime+/- métronidazole Imipénème ou méro. ou dori. Azteronam+/-métridinazole En association à la vancomycine

En cas d'infection considérée comme nosocomiale, il est recommandé d'élargir le spectre de l'antibiothérapie administrée notamment au *Pseudomonas aeruginosa* (Pipéracilline tazobactam + amikacine ou Imipénème + amikacine ou ceftazidime + métronidazole+ amikacine.

Selon les recommandations de Tokyo Guidelines 2013 [325]

- CAL grade 1 :
 - ✓ Arrêt 24 h après cholécystectomie ;
 - ✓ Si perforation, emphysemateux ou nécrose : 4 à 7 j.
- CAL grade 2 et 3 et angiocholites grade 1 à 3 :
 - ✓ 4 à 7 j si source infection contrôlée ;
 - ✓ 15 j si cocci G + type entérocoque (hémocultures) ;
 - ✓ Si rétention biliaire persistante : poursuivre jusque drainage, extraction de la lithiase.

6.1.2 Antalgiques

Le traitement antalgique est systématique et doit être adapté selon l'état du patient.

6.1.3 Apport de la vitamine K

Il est important de penser à corriger les troubles de l'hémostase, toujours majorés par la choléstase, le traitement fait appel à la vit K1 administrée par voie parentérale, et à l'apport de facteurs de la coagulation sous forme de plasma frais congelé en cas de coagulation intra-vasculaire disséminée avec un taux de prothrombine < 50%. En cas de thrombopénie sévère, une transfusion de culots plaquettaires est souhaitable [326].

6.1.4 Mesures de réanimation [327]

- corriger les troubles métaboliques : consiste à obtenir un équilibre nutritionnel et hydroélectrique satisfaisant ;
- traiter les défaillances viscérales ;
- traiter l'état de choc.

6.1.5 Traitement et équilibrage des tares associées (HTA, diabète...)

6.2 Traitement chirurgical

La prise en charge préopératoire (consultation, choix de la technique anesthésique, contrôle de la volémie et correction des désordres métaboliques ou des troubles de la coagulation) est fondamentale. Les malades sont opérés sous anesthésie générale ou sous anesthésie péridurale [327].

La lithiase de la voie biliaire principale, qu'elle soit symptomatique ou non, nécessite un traitement chirurgical ou endoscopique en raison du risque des complications graves notamment une angiocholite aiguë.

6.2.1 Chirurgie conventionnelle ou classique

6.2.1.1 Voies d'abord [328]

L'Incision sous costale droite (ISCD) était l'incision de choix avant l'ère de la laparoscopie. L'incision suit le rebord costal à une distance de deux travers de doigt, sa longueur est adaptée à la morphologie du patient. Elle peut être étendue vers la gauche si nécessaire pour réaliser une anastomose bilio-digestive ou une hépatotomie. Elle expose moins au risque d'éviscération et d'éventration.

L'Incision médiane sus-ombilicale (IMSO) est indiquée si le patient est déjà porteur d'une telle incision, en cas d'angle sternocostal fermé chez les longilignes, ou en cas d'intervention synchrone sur d'autres viscères de l'étage sus-mésocolique.

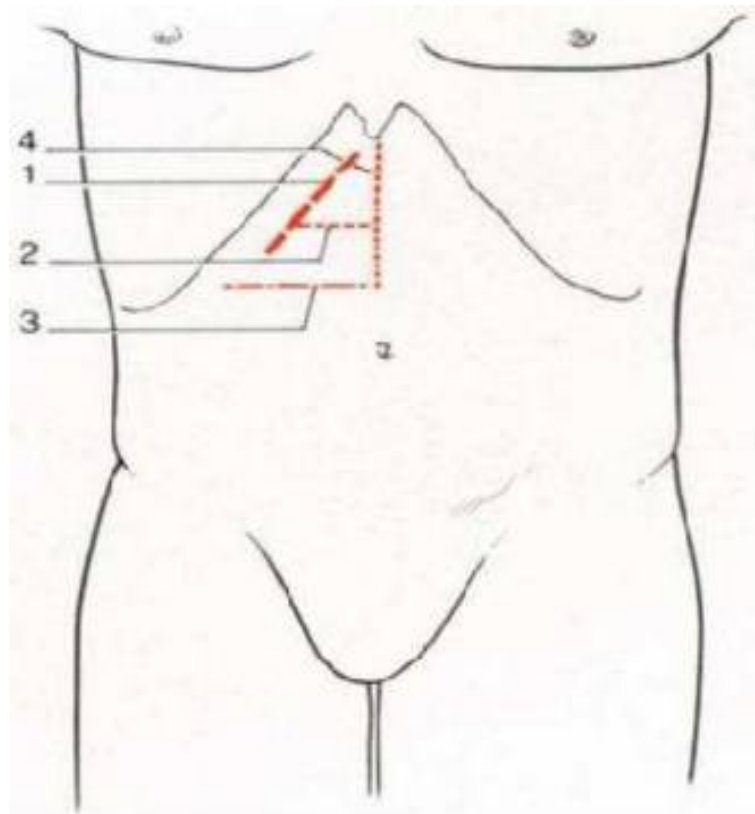


Figure 36: Voies d'abord des voies biliaires [327].

1) sous costale droite ; 2) horizontale basse ; 3) horizontale haute ; 4) médiane sous ombilicale.

6.2.1.2 Explorations per-opératoires

L'exploration visuelle et manuelle est une exploration abdominale globale et plus précise sur la région hépato-biliaire qui doit être systématique. Elle constitue le premier temps après la laparotomie [327].

La Cholangiographie per-opératoire (CPO) doit précéder toutes manœuvres de désobstruction de la voie biliaire que la lithiase de la VBP soit soupçonnée ou connue. Sa réalisation était quasiment systématique au cours de toute cholécystectomie faite par voie conventionnelle. On distingue [329] :

- CPO de détection qui a pour objectif d'explorer l'anatomie de l'arbre biliaire et dépister une éventuelle anomalie du bas cholédoque et de la papille et rechercher une LVBP ;
- CPO de contrôle : Elle est réalisée après la vacuité et le drainage de la VBP par le drain trans- cystique ou le DK. Elle vise à détecter outre les lithiases résiduelles, d'éventuelles plaies de la VBP.

L'échographie per-opératoire permet la détection de microlithiases biliaires passées inaperçues aux examens préopératoires. Elle est encore plus intéressante pour la localisation des calculs intra hépatiques [327].

La cholédocoscopie : trois types d'endoscopes sont utilisés : rigide, souple et semi-rigide. Elle permet dans la majorité des cas, une exploration visuelle directe de la VBP, la vérification de sa vacuité et même l'extraction d'un calcul méconnu par l'exploration radiologique et ou instrumentale, et enfin elle offre l'avantage de pouvoir répéter aussi souvent que nécessaire le contrôle de la vacuité des voies biliaires [330, 331].

La cholécystectomie est la seule technique qui met définitivement les patients à l'abri du risque de récurrence. Elle comprend deux temps : un temps pédiculaire de dissection de l'artère et du canal cystique, un temps d'extirpation de la vésicule selon 2 techniques : Directe dite cholécystectomie antérograde ou sous séreuse et Indirecte dite cholécystectomie rétrograde : c'est-à-dire du collet vésiculaire vers le fond [332].

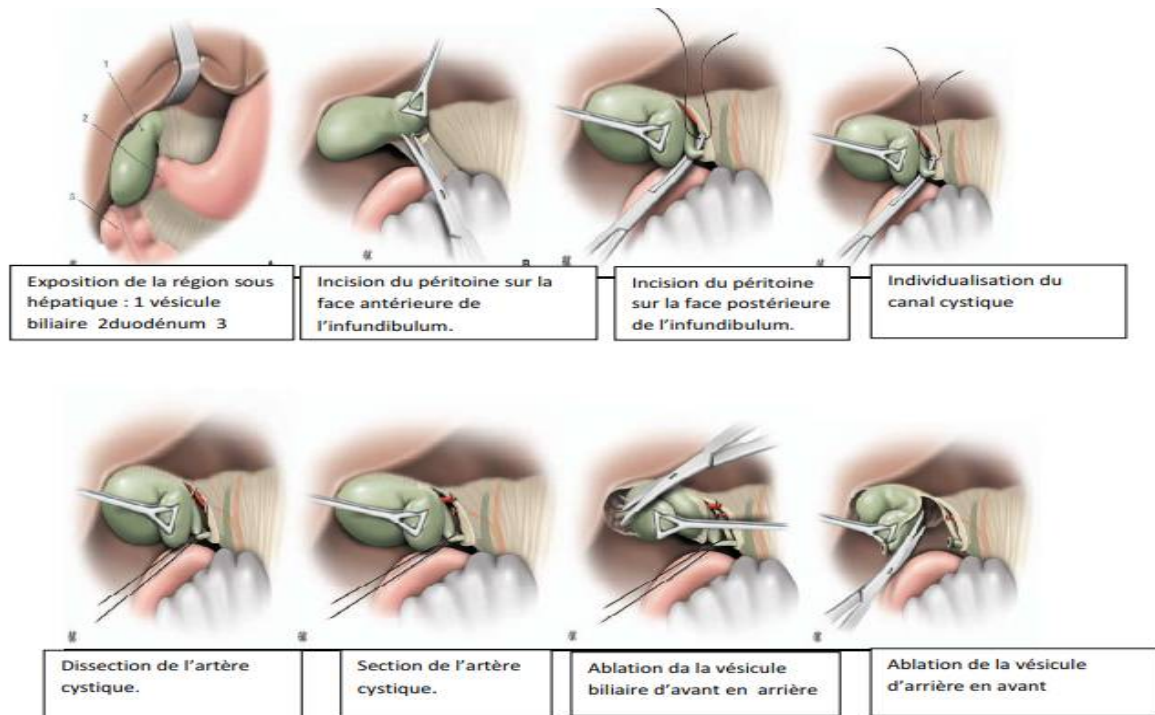


Figure 37: Etapes de la cholécystectomie ouverte par la laparotomie [327].

6.2.1.3 Extraction des calculs [333, 334]

L'extraction du ou des calculs de la voie biliaire principale et la désobstruction de la VBP se fait par 4 grandes voies :

- La voie trans-cystique est en pratique actuellement très utilisée en chirurgie laparoscopique alors que son utilisation était plus marginale en laparotomie. Elle évite l'ouverture de la voie biliaire principale mais qui ne permet pas toujours une exploration complète de celle-ci en particulier vers le haut ;
- La voie trans-cholédocienne ;
- La voie trans-duodénale par sphinctérotomie Oddienne chirurgicale : Une technique ancienne dont la place a été réduite en raison de ses complications fréquentes (péritonites par lâchage de la duodénotomie, hémorragies, angiocholite précoce par reflux, fistules duodénales, pancréatites aiguës rares) et l'avènement de la sphinctérotomie endoscopique [335] ;
- la voie combinée.

6.2.1.4 Drainage de la VBP

Drainage biliaire externe : C'est la méthode la plus indiquée :

- Drain trans-cystique : Il consiste à adjoindre à la fermeture complète de la brèche canalaire, la mise en place dans le cystique d'un drain qui joue en quelque sorte le rôle d'une soupape de sécurité ;
- Drain de KHER : depuis son introduction en chirurgie en 1897, le drainage externe par un drain en T (DK) est régulièrement utilisé après cholécotomie. C'est un drain en T qui peut être en caoutchouc, en silicone ou en latex de préférence et qui existe en différents calibres. La mise en place d'un DK permet une décompression passive des voies biliaires ainsi qu'à un accès à la VBP en postopératoire (contrôle radiologique secondaire) [336].

Drainage biliaire interne (anastomose bilio digestive) :

- Anastomose cholédoco-duodénale (ACD) [367] :Elles sont de deux types : latéro-latérale (ACDLL) :Il s'agit de l'intervention de choix du fait de sa rapidité et simplicité. termino-latérale (ACDTL) ;
- Anastomose cholédoco-jéjunale (ACJ) sur anse en Y ou anastomose hépaticojéjunale [337].

Drainage sous hépatique et/ou abdominal et fermeture de la paroi abdominale [327]

6.2.2 Laparoscopie [338, 339]

Initialement proposée pour le traitement de la lithiase vésiculaire symptomatique, la coelio-chirurgie s'applique aujourd'hui à toutes les formes de lithiase, notamment à celle de la LVBP.

La technique laparoscopique de traitement de la lithiase de la voie biliaire principale se fait selon des étapes bien codifiées :

- Installation du malade ;
- Réalisation d'un pneumopéritoine par insufflation progressive d'air jusqu'à une pression 12-14mmHg ;

- Position des trocarts : Cinq trocarts sont placés : le trocart optique de 10 mm est en sus ombilical, le trocart opérateur no 2 de 10 mm en para ombilical gauche, 2 trocarts opérateurs nos 3 et 5 en flanc droit et sous xyphoïdien, un trocart courbe pour le cholédoscope est en sous costal droit ;
- Cholangiographie et dissection de la face antérieure du cholédoque après dissection du triangle de Calot ;
- Cholédocotomie ;
- Cholédoscopie et extraction des calculs sous contrôle de la vue ;
- Cholédocographie ;
- Contrôle cholangiographique et drainage de la voie biliaire est indispensable, cholangiographie de contrôle à j5.

6.2.3 Traitement endoscopique [337]

Le traitement endoscopique est devenu, selon les dernières recommandations, le traitement de référence de la LVBP, bien que dans certaines situations une prise en charge chirurgicale dans le même temps que la cholécystectomie cœlioscopique soit considérée comme une alternative possible dans les centres où les compétences des équipes chirurgicales le permettent.

Les indications préférentielles du traitement endoscopique de la LVBP se font au cours de la lithiase résiduelle de la VBP (en cas d'ATCD de cholécystectomie), l'angiocholite (surtout en l'absence d'évolution favorable sous antibiothérapie, une décompression urgente des voies biliaires est nécessaire), Pancréatite aiguë biliaire (PA sévère lithiasique), « Calculs difficiles » : macro calculs, empierrements, malade à risque chirurgical élevé.

6.2.3.1 Traitement « conventionnel » : Sphinctérotomie Endoscopique (SE) et extraction des calculs au ballon ou à la Dormia

Le traitement endoscopique de première intention repose sur la réalisation d'une SE et l'extraction du ou des calculs à la Dormia (panier métallique) ou à l'aide d'un ballon d'extraction. Ce traitement permet l'extraction de plus de 85-90 % des LVBP.

Il est donc nécessaire de réaliser des techniques endoscopiques complémentaires pour assurer la vidange biliaire. Les indications privilégiées, modalités, efficacités et morbidités de ces différentes techniques seront détaillées ci-dessous.

6.2.3.2 Sphinctéroclasia biliaire « classique »

Cette technique est une alternative à la SE. Elle s'effectue à l'aide d'un ballon de dilatation biliaire de 6 à 10 mm de diamètre. Le ballon est gonflé à l'aide d'un manomètre et il est recommandé de maintenir la pression jusqu'à disparition de l'empreinte sphinctérienne sur le ballon.

Les situations privilégiées sont les troubles de l'hémostase et le montage chirurgical rendant difficile l'accès à la papille (anse en Y).

L'efficacité de cette technique est que seuls des calculs infra centimétriques peuvent être extraits après sphinctéroclasia biliaire « classique ».

En raison d'une moins grande rupture du sphincter d'Oddi (SO), la sphinctéroclasia biliaire minimise le risque de saignement par rapport à la SE.

6.2.3.3 Sphinctérotomie et macrodilatation du sphincter d'Oddi (SMSO)

Cette technique, réservée aux calculs ne pouvant être extraits après la SE au cours d'une CPRE, a été décrite pour la première fois en 2003. Elle consiste à associer à la SE une dilatation à fort diamètre (12 à 20 mm) à l'aide de ballons de dilatation habituellement utilisés pour les dilatations entérales ; cela afin de compléter la dilacération du sphincter d'Oddi et de faciliter l'extraction endoscopique des calculs sans nécessiter leur fractionnement préalable.

Les Situations privilégiées sont l'échec d'extraction de la LVBP après SE, l'échec de LM, les calculs volumineux, les calculs nombreux, l'absence de sténose du bas cholédoque.

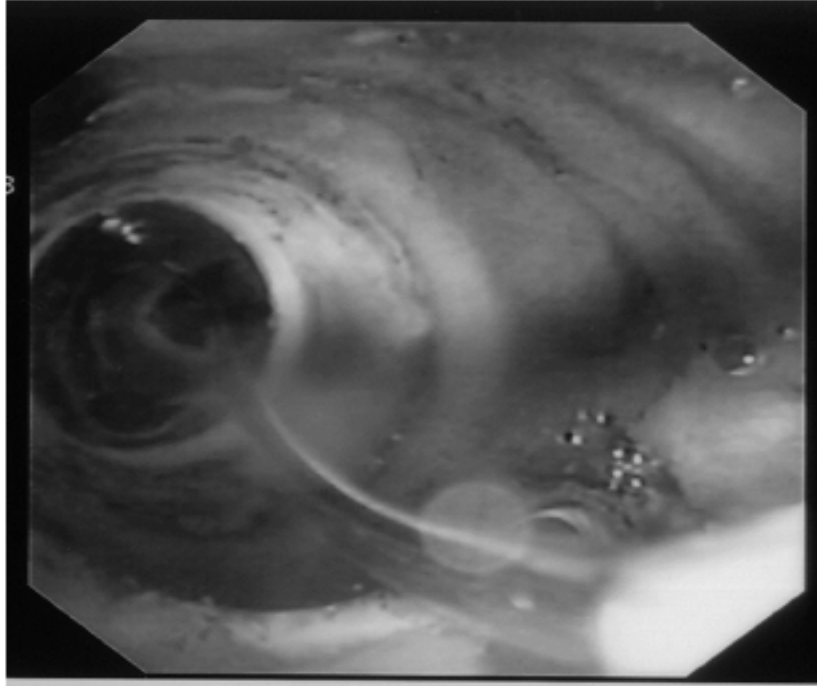


Figure 38: Vision endoscopique au travers du ballon au cours de la sphinctérotomie avec macrodilatation du sphincter d'Oddi (SMSO) [337].

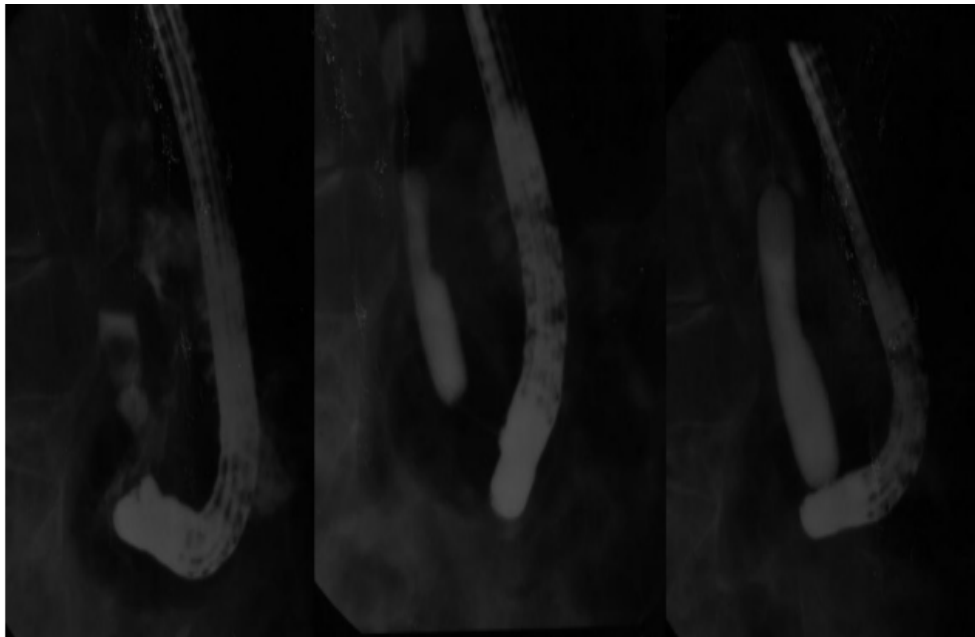


Figure 39: Disparition de l'empreinte sphinctérienne vue en fluoroscopie au cours de la sphinctérotomie avec macrodilatation du sphincter d'Oddi (SMSO) [337].

6.2.3.4 Lithotripsie mécanique (LM)

C'est une méthode qui impose un long temps opératoire (habituellement de 60 à 120 minutes) Panier métallique (Dormia) monté ou non sur fil guide, dont les brins peuvent être sécables à très forte pression.

Poignée ou manivelle permettant d'exercer une forte pression pour fermer les brins de la Dormia sur le calcul et ainsi de le fractionner. Contrôle scopique du saisissement du calcul et de son fractionnement par la Dormia.

Les Situations privilégiées sont les calculs volumineux, les calculs peu nombreux, la sténose du bas cholédoque et l'échec de SMSO.

6.2.3.5 Lithotripsie extracorporelle (LEC)

Initialement développée pour la pathologie lithiasique urinaire, elle fut ensuite proposée pour le traitement de la LVBP.

Cette technique impose donc une mise en place préalable d'un drain nasobiliaire d'opacification. La séance de LEC est habituellement pratiquée sous anesthésie générale en raison de son caractère douloureux et de sa durée (environ 90 minutes), et nécessite une antibioprofylaxie.

Les Situations privilégiées sont l'échec de SMSO et l'échec de LM.

6.2.3.6 Lithotripsie intracorporelle (LIC)

Elle consiste en l'obtention d'une fragmentation des calculs par administration au contact du calcul par l'intermédiaire d'une sonde ou d'un cathéter, d'ondes de choc propagées en milieu liquide (LEH) ou d'un laser pulsé (LL). La LEH est effectuée au cours d'une CPRE et nécessite le plus souvent un contrôle cholédocoscopique du calcul par babyscope ou plus récemment SpyGlass®, Boston. La LEH nécessite également l'irrigation permanente de la VBP par du sérum physiologique et peut être suivie lors de la même CPRE de l'extraction des débris de calculs obtenus. La LL est moins traumatique que la LEH pour la paroi biliaire.

Les Situations privilégiées sont l'échec de SMSO, l'échec de LM, l'échec de LEC et le calcul intra-hépatique.

6.2.3.7 Lithotripsie intracorporelle (LIC) par voie radiologique percutannée

Lorsque la voie endoscopique est impossible, ou lorsque les compétences locales le permettent, les techniques de LIC peuvent être effectuées par voie radiologique percutannée. Cela impose la création et la dilatation d'un trajet transhépatique (plus invasif) et permet la réalisation d'une LM à la Dormia, ou une LEH ou bien LL.

6.2.3.8 Prothèse biliaire

En cas d'échec de tentative de traitement endoscopique de LVBP, une ou plusieurs prothèses biliaires plastiques de 10 F ou 11,5 F sont habituellement mises en place, considérée comme une solution temporaire, dans l'attente d'un traitement plus radical de la LVBP. Ces prothèses de 7 à 10 cm, sont laissées en place entre deux et six mois.

En cas de sténose du bas cholédoque, la pose de prothèse métallique couverte permet la dilatation en plus du drainage que permet la prothèse plastique, au prix d'un coût nettement supérieur.

Le drainage biliaire par prothèse permet une diminution de taille, une fragmentation, voire une disparition des calculs.

Les situations privilégiées sont les troubles de l'hémostase et l'échec d'une première session de traitement endoscopique de la LVBP.



IX PREVENTION

1 Hépatites virales

1.1 Hépatite virale A [340]

1.1.1 Mesures d'hygiène

Pour protéger les contacts étroits, des mesures d'hygiène individuelle et collective sont nécessaires.

1.1.1.1 Collective

A côté de lavage des mains, Il faut insister sur :

- L'utilisation de savon liquide et serviettes jetables ;
- L'augmentation de la fréquence de nettoyage des sanitaires (cuvette, bouton de chasse d'eau, poignées de porte et robinets) avec de l'eau de javel diluée au 1/10 :
 - ✓ L'utilisation de gants de ménage pour le personnel d'entretien ;
 - ✓ En crèche/maternelle : lavage des draps de couchage une fois par semaine et rinçage à l'eau de javel (lessive à 90 °C) ou remise des draps aux parents en cas de draps personnels ;
 - ✓ La désinfection des objets portés à la bouche est nécessaire tous les jours avec de l'eau de javel diluée au 1/10, les rincer et les essuyer ou utiliser une solution désinfectante ;
 - ✓ La mise des linges souillés par les selles dans un sac fermé, avant d'être récupéré par les proches ;
 - ✓ L'utilisation de gobelets à usage unique ou de verres désinfectés à l'eau javellisée et rincer après chaque usage.

1.1.1.2 Individuelle

Les mesures de prévention primaire, constituant l'hygiène de base, consistent à se laver les mains après être allé aux toilettes, avoir changé la couche d'un bébé, avant de préparer les repas, avant de manger, avant de donner à manger aux enfants.

A noter que le lavage des mains doit être réalisé correctement en suivant les étapes ci-dessous :

- Mouiller les mains ;
- Savonner de préférence avec du savon liquide ;
- Frotter les paumes, le dos des mains et l'espace situé entre les doigts pendant 15 à 30 secondes ;
- Nettoyer les ongles en les frottant doucement contre la paume opposée ;
- Rincer sous l'eau courante ;
- Sécher avec un essuie-main de préférence en papier et à usage unique. En cas d'impossibilité, changer les serviettes en tissus tous les jours.

Ces mesures d'hygiène de base sont à renforcer dans les 8 semaines suivant le début des symptômes ou de l'ictère. Dans le foyer familial, elles sont à mettre en œuvre dès l'apparition du premier cas d'hépatite A et à continuer 8 semaines après le dernier cas.

1.1.2. Vaccins

La vaccination n'est pas obligatoire, mais peut être recommandée pour protéger l'individu à risque.

Le schéma vaccinal varie en fonction de la catégorie du vaccin :

- Pour le vaccin HAVRIX et AVAXIM, deux doses sont à administrer : la première dose à J0 et la deuxième dose de rappel : 6 à 12 mois après la première injection ;
- Pour le vaccin TWINRIX, trois doses sont à injecter : la première dose à J0, la deuxième dose à 1 mois plus tard et la troisième dose à 6 mois après la première injection ;
- Pour le vaccin TYAVAX, deux doses sont à administrer : la première dose à J0 et la deuxième dose de rappel d'AVRIX ou d'AVAXIM se fera 6 mois à 12 mois après la première dose de TYAVAX, voire à 36 mois après la première dose.

Les deux vaccins disponibles au Maroc sont [341] :

- AVAXIM (IM) :
 - ✓ AVAXIM 80/0,5 (pédiatrique)
 - ✓ AVAXIM 160/0,5 (16 ans et plus)
- HAVRIX(IM) :
 - ✓ HAVRIX 1440 /1ml (adultes)
 - ✓ HAVRIX JUNUO 720/0,5ml (pédiatriques)

1.2 Hépatite virale B et D

Le dépistage est une étape nécessaire pour l'application de mesures préventives adaptées au statut sérologique des patients, et pour la prévention dans l'entourage.

Le dépistage, en dehors du dépistage obligatoire de l'AgHBs chez la femme enceinte (au 6ème mois de grossesse) et chez les donneurs de sang, est plutôt orienté vers les personnes exposées au risque de contact avec le VHB [342] :

- L'entourage proche d'un sujet porteur de l'AgHBs ;
- Les personnes ayant des partenaires sexuels multiples ;
- Les personnes séropositives pour le VIH, le VHC, ou ayant une IST (Infection Sexuellement Transmissible) en cours ou récente ;
- Les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives ;
- Les personnes nées ou ayant résidé dans des régions de forte ou moyenne endémie, et les voyageurs dans ces zones ;
- Les personnes séjournant ou ayant séjourné dans une institution psychiatrique, ou en milieu carcéral ;
- Les usagers de drogues par voie intraveineuse ;
- Les personnes ayant un tatouage ou un piercing ;
- Les professionnels de santé.

1.2.1 Mesures préventives générales

Il s'agit [343] :

- Non-partage des objets personnels entrant en contact avec le sang (brosses à dents, objets de toilette contondants, seringues et aiguilles, etc.) ;
- L'utilisation de préservatifs lors des rapports sexuels ;
- L'exclusion des dons du sang positifs pour l'AgHBs (ou pour l'anticorps anti-HBc ou ayant une activité des transaminases sériques augmentée) ;
- La décontamination des matériels médicaux non jetables (eau de Javel, formol à 10%, glutaraldéhyde) ;
- L'utilisation de gants, de matériel de ponction jetables dans les containers appropriés, par le personnel soignant ;
- Dépistage des personnes à risque.

1.2.2 Vaccination

Il existe deux types de vaccins :

- Dérivés du plasma : il s'agit d'antigènes HBs purifiés à partir du plasma de porteurs chroniques du VHB. Ils ont été les premiers utilisés (Hevac B®) ;
- Produits par génie génétique : l'antigène HBs est synthétisé par des levures ou des cellules de mammifères dans lesquelles un gène codant pour l'AgHBs a été introduit (Engerix B®, Genhevac B®). Ils ont remplacé les vaccins plasmatiques [285, 344].

Ils peuvent également être classés en fonction de leur association, on distingue :

- Des vaccins monovalents protégeant uniquement contre l'hépatite B ;
- Des vaccins associés protégeant contre l'hépatite B et d'autres maladies, tel que le vaccin pentavalent, dont l'action est également dirigée contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et l'*Haemophilus influenzae* de type b [140].

L'administration du vaccin se fait par une injection intramusculaire profonde : le vaccin monovalent est injecté au niveau de la face antéro-externe de la cuisse chez le nourrisson, et au niveau du deltoïde chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Le vaccin pentavalent est injecté au niveau de la face antérolatérale de la cuisse droite [245].

L'OMS recommande la mise en place d'une vaccination systématique et universelle de tous les nourrissons contre le VHB. La première dose du vaccin doit être administrée le plus tôt possible après la naissance, de préférence dans les premières 24 heures, et suivie de 2 ou 3 autres doses. Seul le vaccin monovalent peut être utilisé à la naissance, tandis que pour les autres doses, on peut avoir recours à des vaccins monovalents ou associés.

Au Maroc, Le Programme National d'Immunisation (PNI) recommande l'administration de 4 doses du vaccin contre l'hépatite virale B dont la première dose (HB1n) dans les 24 heures après la naissance par le vaccin monovalent.

Dans le cas où cela ne serait pas possible, il faut l'administrer avec le BCG au cours du premier mois. Les 3 autres doses à base de vaccin pentavalent dont une deuxième dose à l'âge de 2 mois, une troisième dose à l'âge de 3 mois et enfin, une quatrième dose à l'âge de 4 mois.

1.2.3 Immunothérapie passive par les immunoglobulines spécifiques anti-HBs

Les indications de l'immunisation passive après exposition au VHB [345] :

- Après un contact sexuel avec un sujet infecté ;
- Après un partage de seringues entre toxicomanes intraveineux ;
- En cas de contamination accidentelle (piqûre, blessure) par du sang ou des produits sanguins positifs pour l'antigène HBs chez des sujets non vaccinés. L'injection doit être réalisée dans les 48 heures suivant le contage ;
- Chez les nouveau-nés de mère positive pour l'antigène HBs. Chez les sujets que l'on vaccine en raison d'un terrain à risque (hémodialysés, personnel infirmier, malades transfusés chroniques...) pour couvrir la fenêtre sans protection vaccinale ;
- Après transplantation hépatique chez un sujet porteur chronique du VHB.

La posologie recommandée est de 500 UI en cas de contamination accidentelle de 30 UI/kg dès la naissance chez le nouveau-né de mère porteuse de l'Ag HBs et de 8 UI/kg (avec un maximum de 500 UI au total) chez l'hémodialysé.

L'immunisation passive doit en outre toujours être associée à une vaccination.

1.3 Hépatite virale C

1.3.1 Prévention de la transmission sanguine

1.3.1.1 Sécurité transfusionnelle

La réglementation marocaine au sang et ses composantes se décline en loi, notamment, la loi 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain, ainsi que les décrets, arrêtés et les circulaires de son application.

Cette réglementation permet de cadrer le système transfusionnel, particulièrement, complexe afin de garantir une haute sécurité transfusionnelle par l'intervention de l'ensemble des acteurs du processus transfusionnel, du don jusqu'à la transfusion sanguine et à son suivi, en s'adaptant aux nouvelles technologies et à l'évolution rapide de la médecine transfusionnelle. Cependant l'absence des textes réglementaires régissant certains domaines de la transfusion et la non-actualisation d'autres textes aux exigences scientifiques actuelles compromettent l'évolution et la sécurité de notre système transfusionnel [346].

1.3.1.2 Accidents d'exposition au sang [347]

Les personnels de santé peuvent également être exposés au risque de transmission du VHC au cours des AES lors des gestes de soins. Non seulement le personnel est exposé au cours des soins, mais il peut lui-même faire courir un risque aux patients qu'il soigne en transmettant le virus dont il est porteur.

La prévention repose avant tout sur l'application des précautions dites universelles qui doivent s'appliquer à tout patient pour prévenir les AES. Ces règles comprennent en particulier un évitement des gestes pourvoyeurs d'AES (recapuchonnage des aiguilles), le port de vêtements de protection en cas de projection ou de gestes sanglants, et l'utilisation d'un matériel dit « sécurisé ».

L'OMS recommande les gestes suivantes en milieu de soins :

- Hygiène des mains y compris la préparation des mains avant une intervention chirurgicale, le lavage des mains et l'utilisation de gants ;
- Usage sûr et approprié des injections dans le milieu des soins ;
- Manipulation et élimination sans risque des objets tranchants ou piquants et des déchets ;
- Formation du personnel

1.3.2 Prévention de la transmission materno-fœtale [348]

La transmission verticale du VHC est faible, d'environ 5 % et survient principalement en intra-partum. Elle est augmentée chez les patientes co-infectées par le VIH et en cas de virémie maternelle élevée.

Les situations obstétricales à risque élevé d'échanges sanguins fœto-maternels au cours du travail et de l'accouchement (pH foetal, électrode céphalique, déchirures vaginales...) doivent être connues et évitées.

Les précautions d'asepsie doivent être rappelées : désinfection régulière du vagin en cours de travail, désinfection soigneuse du cordon avant sa section, bain immédiat de l'enfant et collyre dès la naissance.

1.3.3 VHC et vaccination [349]

Jusqu'alors, face à ce fléau qui inquiète de plus en plus les politiques et les organisations sanitaires, il n'existait aucun vaccin préventif du VHC. L'espoir pourrait venir des travaux menés par David Klitzmann et ses collaborateurs et la société de biotechnologies Epixis.

Ils ont en effet mis au point un prototype de vaccin grâce à une approche originale : avoir recours non pas à des virus « tués » ou « inactivés » mais à des « pseudo-particules virales ». Celles-ci ressemblent aux particules virales mais n'en ont pas la dangerosité, car elles ne contiennent pas de matériel génétique et ne permettent pas au virus de se multiplier. Elles ont été fabriquées à partir de fragments de rétrovirus de souris recouverts de protéines du virus de l'hépatite C.

En expérimentant ce vaccin sur des souris, puis des primates, les chercheurs ont observé une réponse immunitaire qui neutralise les souches les plus agressives du VHC. Ces résultats sont suffisamment probants pour pouvoir passer à des essais cliniques. Des stratégies similaires pourraient être envisagées pour la mise au point de vaccins contre d'autres infections, comme le VIH ou la dengue.

1.4 Hépatite virale E

1.4.1 Mesures collectives [350]

Dans les pays en voie de développement, l'hépatite E est une maladie liée au péril fécal, donc les mesures collectives visant à réduire le nombre et l'importance des épidémies.

Ainsi ces pays y compris le Maroc doivent mettre en place des dispositifs de traitement des eaux usées, des techniques de production d'eau potable efficaces et prévoir des travaux afin de compartimenter les réservoirs d'eaux usées et d'eau potable (aqueducs, digues et conduites étanches).

Parfois en situation de déficit d'eau, tous les aliments irrigués avec des eaux souillées sont susceptibles d'être impliqués dans la transmission du VHE (légumes consommés crus et fruits) sans oublier les fruits de mer qui filtrent de grandes quantités d'eau et qui sont particulièrement à risques.

Quel que soit le cas, la meilleure façon de détruire le virus et de cuire l'aliment lorsque cela est possible.

Les mesures à mettre en place sont donc celles qui permettraient une baisse de la prévalence du VHE dans les élevages, et une traçabilité du produit fini jusqu'à l'élevage.

1.4.2 Mesures individuelles [350]

A côté des mesures générales, la prévention individuelle repose sur l'observance stricte des règles d'hygiène non spécifiques permettant la lutte contre le péril oro-fécal, surtout chez la femme enceinte, il convient donc d'insister sur le lavage des mains après chaque défécation et avant les repas et d'éviter la défécation près des sources d'eaux.

La consommation d'eau du robinet et de boissons contenant des glaçons est à proscrire et à remplacer par l'eau minérale dans les zones d'endémies. De même, la consommation d'aliments non cuits, particulièrement les fruits et les légumes crus non épluchés, est déconseillée.

1.4.2 Vaccin [351]

L'infection par le VHE peut également être prévenue avec un programme de vaccination efficace. Le VHE n'ayant qu'un seul sérotype et l'infection naturelle conduisant à des anticorps protecteurs, le VHE est un bon candidat pour la mise au point d'un vaccin efficace.

Le premier vaccin humain contenait des particules ressemblant à un virus (VLP) constituées d'une protéine HEF ORF2 tronquée à 56 kD (acides aminés 112 à 607) produits dans des cellules de *Spodoptera frugiperda* infectées par un baculovirus recombinant.

L'hépatite E cliniquement manifeste a été moins fréquente chez les vaccinés ayant terminé le schéma à trois doses que chez les receveurs du placebo, avec un taux d'efficacité vaccinale de 95%. L'administration de deux doses était associée à un taux d'efficacité légèrement inférieur de 86%.

Le second vaccin, le vaccin HEV 239, contient une protéine de capsid de VHE plus tronquée (correspondant aux acides aminés 368–606) exprimée dans *Escherichia coli*, qui a été purifiée et adsorbée sur de l'hydroxyde d'aluminium en suspension dans une solution saline tamponnée.

Parmi les participants ayant reçu trois doses du vaccin (30 µg chacun, à 0, 1 et 6 mois), le taux d'efficacité de protection était de 100% au cours de l'année suivante. Même après deux doses du vaccin, une protection de 100% était notée, bien que ces données soient plus limitées.

Il a été démontré que le vaccin chinois (vaccin 2) offrait une protection contre les infections à VHE de génotype 4, même s'il était basé sur le génotype 1 du virus.

Le vaccin HEV 239 a été approuvé en Chine par la SFDA en janvier 2012 et sa commercialisation par Innovax (Xiamen Innovax Biotech) a débuté en novembre 2012 sous le nom d'Hecolin[®].

2 Leptospiroses

La prophylaxie sanitaire repose sur [214] :

2.1 Protection des personnes exposées

Les méthodes d'hygiène comme l'évitement du contact direct et indirect avec l'urine animale sont recommandées en tant que mesures préventives. Les travailleurs des champs marécageux, les éboueurs ou autres doivent être mis en garde contre tout contact direct avec de l'eau contaminée ou de la boue. Ils doivent être conseillés à :

- Porter des vêtements de protection imperméables à l'eau tels que des bottes de caoutchouc et des gants ;
- Couvrir les lésions cutanées avec des pansements étanches ;
- Laver avec de l'eau propre immédiatement après l'exposition.

2.2 Lutte contre les rongeurs, et contre la maladie chez les animaux domestiques

Il est actuellement bien établi que les rongeurs sont les principaux réservoirs de la bactérie, par conséquent contrôler ces espèces réservoirs est indispensable pour réduire l'incidence de la maladie et ce par des mesures visant l'amélioration de l'environnement. Ces mesures comprennent :

- La réduction des populations réservoirs certains animaux, par exemple les rats.
- La séparation des réservoirs animaux des habitations humaines par la construction de clôtures.
- L'élimination contrôlée des déchets pour maintenir les alentours des habitations humaines propres.
- Promouvoir la propreté dans les zones de loisirs, les établissements alimentaires ainsi que des logements où les rats peuvent être présents.

- Améliorer la salubrité du milieu par l'amélioration de l'élimination des égouts, réhabilitation des décharges publiques et la construction de nouvelles décharges répondant aux normes environnementales et sanitaires requises.
- Promouvoir la collaboration intersectorielle (les autorités locales, les élus ...) dans toutes les actions de lutte.
- Prendre en compte de la composante environnementale dans toute politique de développement.

2.3 Prophylaxie médicale

2.3.1 Prophylaxie vaccinale

Jusqu'à maintenant, aucun vaccin efficace pour prévenir la leptospirose chez l'humain n'est offerte à grande échelle.

Il existe cependant des vaccins inactivés contre certains Sérovars en Chine et au Japon. Un vaccin monovalent est utilisé en France dans des situations présentant un risque professionnel élevé. Ce vaccin contient 1 ml d'une suspension, dont la concentration est de 2×10^8 , de *Leptospira Icterohaemorrhagiae* inactivés par le formaldéhyde ; elle consiste en deux injections à 15 jours d'intervalle avec une troisième injection six mois plus tard et rappel tous les deux ans.

2.3.2 Prophylaxie médicamenteuse

2.3.2.1 Chimio prophylaxie préexposition

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de la chimio prophylaxie préexposition sur les symptômes cliniques et la mortalité attribuables à la leptospirose, en utilisant doxycycline par voie orale à 200 mg une fois par semaine (95% d'efficacité). Peuvent bénéficier de la chimio prophylaxie préexposition les personnes à risque élevé d'exposition (soldats exerçant en terrain marécageux, les équipes de sauvetage, les personnes exerçant des sports d'aventure au niveau des zones à risque...).

L'azithromycine peut être utilisée avec une dose de 500 mg chaque semaine pendant tout le séjour (pour les femmes enceintes et ceux qui sont allergiques à la Doxycycline). Cependant, le bénéfice de la prophylaxie préexposition reste controversée où les avantages possibles doivent être confrontés aux effets secondaires potentiels du médicament (photosensibilité induite, nausées, etc.).

2.3.2.2 Chimio prophylaxie post-exposition

Ce traitement peut être envisagé lors des épidémies surtout pour les sujets exposés à une source commune que le cas index. Cette chimio prophylaxie est à base de :

- Doxycycline 200 mg comme dose de charge suivie de 100 mg par jour pendant 5-7 jours pour dès l'apparition des premiers symptômes.

OÙ

- L'azithromycine 1g le 1er jour, suivie de la dose de 500 mg par jour pendant 2 jours (Pour les femmes enceintes et ceux qui sont allergiques à la Doxycycline)

NB : Le rôle de la prophylaxie chez les enfants n'a pas été suffisamment étudié.

2.4. Education sanitaire

Elle consiste à sensibiliser le public sur la maladie et le motiver à prendre les mesures préventives nécessaires. Ceci nécessite la mise en place de stratégie de communication destinées aux groupes cibles spécifiques en utilisant tous les moyens de communication disponibles (affiches, dépliants, roll up, mass média, communication interpersonnelle...).

Les messages livrés doivent être pertinents, simples et culturellement acceptables pour les groupes cibles. Ils consistent à :

- Eduquer la population sur le mode de transmission de la maladie et sur l'importance de la propreté de la nourriture et la nécessité de l'élimination des déchets ;
- Minimiser le contact avec l'eau ou les végétaux qui peuvent être contaminés avec les urines d'animaux infectés surtout lorsqu'on est porteur de plaies ;

- Initier les personnes à risque sur les mesures de protection individuelles (port des gants, vêtements appropriés, des bottes, des lunettes de natation).
- Prendre une douche après la participation à une activité nautique ;
- Se laver les mains après avoir touché des objets potentiellement souillés avec les urines des animaux infectés ;
- Utiliser un désinfectant ou de l'eau de javel pour nettoyer les endroits contaminés par les urines.

3 Paludisme

3.1 Lutte anti vectorielle

3.1.1 Réduction de la densité de moustiques

3.1.1.1 Lutte antilarvaire

La lutte antilarvaire est bénéfique quand les gîtes sont limités en nombre, facilement identifiables et faciles d'accès. Les méthodes utilisées dans la lutte antilarvaire se classent en quatre catégories :

- L'aménagement de l'environnement : travaux de drainage et l'hygiène péri-domestique ;
- la lutte génétique : réduction de la densité des populations de moustiques par modification de leur patrimoine génétique ou par leur autodestruction. Elle concerne essentiellement le lâcher de mâles stériles dans certaines régions bien délimitées [352] ;
- la lutte biologique : utilisation des prédateurs (poissons larvivores culiciphages) ou de bactéries entomopathogènes ; *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus sphaericus* [353] et *fungus Metarhizium anisopliae* [354] ;
- la lutte chimique : la plus utilisée, traitement des gîtes larvaires avec des insecticides chimiques.

3.1.1.2 Lutte imagocide

Principalement par l'aspersion intra domiciliaire des insecticides.

Cette technique est encore utilisée en Afrique pour lutter contre les vecteurs du paludisme endophiles et anthropophiles comme *Anophèle funestus* et *Anophèle gambiae*. Les traitements intradomiciliaires présentent cependant l'inconvénient de ne pas éliminer les moustiques les plus exophages, maintenant ainsi un niveau minimal de transmission. Le DDT (Dichloro-Diphényl-Trichloréthane) a petit à petit été remplacé par des insecticides moins toxiques pour l'environnement mais tout aussi efficaces comme certains organophosphorés (malathion), carbamates (bendiocarb) ou pyréthrinoïdes (deltaméthrine) [354].

Récemment, l'utilisation de champignons entomopathogènes (*Beauveria bassiana* et *Metarhizium anisopliae*) en pulvérisations intradomiciliaires s'est avérée prometteuse en Inde et en Afrique [352, 355].

Par les pulvérisations spatiales extradomiciliaires de pyréthrinoïdes ou d'organophosphorés. Cette technique, définie comme la destruction des moustiques en vol par contact avec des insecticides en l'air, a une faible activité résiduelle, un coût élevé et son utilisation, doit être réservée aux situations d'épidémie [352].

3.1.2 Réduction du contact Homme-vecteur

3.1.2.1 Vêtements protecteurs

Les vêtements peuvent assurer une protection contre les piqûres d'insectes s'ils sont suffisamment épais et d'une texture qui s'oppose à la pénétration de l'aiguillon ou des pièces buccales. Les insectes sont généralement moins attirés par les couleurs claires que par les teintes foncées.

Le port de bottes ou de chaussures montantes permet de se protéger les chevilles. On peut également se protéger à ce niveau en portant des chaussettes épaisses et des pantalons longs et en veillant à bien enfiler le bas du pantalon dans la chaussette.

Les chemises à manches longues, les résilles, voilettes, foulards et chapeaux fournissent aussi une certaine protection. Certains insectes parviennent toutefois à piquer à travers l'étoffe d'un vêtement et des chaussettes en particulier ; pour se prémunir contre ce risque, on peut traiter les vêtements avec un insecticide ou un répulsif [356].

3.1.2.2 Moustiquaires

Bien que les moustiquaires non traitées soient depuis longtemps utilisées pour se protéger des piqûres de moustiques, l'avènement de moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) a considérablement augmenté leur efficacité [356], ajoutant à l'effet de barrière physique [357], un effet répulsif et létal vis-à-vis des moustiques.

En effet, l'effet répulsif des pyréthrinoïdes empêche le moustique de se gorger au travers de la moustiquaire et d'y pénétrer lorsque celles-ci sont trouées après un certain temps d'utilisation. L'effet létal sur les moustiques est important mais variable selon l'insecticide choisi et l'espèce cible.

Si elles sont utilisées à l'échelle d'une communauté, avec une couverture supérieure à 80 % (« effet de masse ») [352], elles entraînent une diminution de la transmission palustre en réduisant la densité vectorielle, la durée de vie du moustique, ainsi que les indices sporozoïtiques [358, 359].

Les moustiquaires disponibles sur le marché sont le Long Lasting Nets* (LLN), l'Olyset* et le Permanet* et présentent l'avantage de ne nécessiter aucun retraitement durant la durée de vie de la moustiquaire (estimée à 4 ou 5 ans) [360].

3.1.2.3 Rideaux imprégnés

L'utilisation de rideaux imprégnés peut également constituer une méthode complémentaire aux moustiquaires imprégnées [352] :

3.1.2.4 Répulsifs, serpentins antimoustiques, aérosols, tortillons

Des outils complémentaires de protection individuelle sont disponibles et largement utilisés comme les diffuseurs d'insecticides, les bombes insecticides, les serpentins ou les répulsifs (appliqués sur la peau ou sur les habits).

a) Les Répulsifs

Ils constituent la méthode la plus communément utilisée pour se prémunir contre les piqûres de moustiques et d'autres insectes hématophages et se présente sous forme de spray, de lotion de crèmes ou de lingettes. On les applique directement sur la peau, les vêtements ou autres pièces de tissu comme les moustiquaires ou les écrans antimoustiques.

Les répulsifs disponibles sur le marché sont DEET et les analogues :

- Le N, N-diethyl-3-methylbenzamide, anciennement appelé le N, N-diethyl-mtoluamide ou DEET, est le répulsif de référence.
- Autres répulsifs synthétiques ou naturels : le diméthylphtalate (DMP) et l'éthylhexanediol (EHD) (Insect Ecran* peau enfant).

L'action des insecticides est plus durable et le contact avec le produit a pour effet soit de les tuer, soit de les étourdir, alors que les répulsifs empêchent simplement le contact entre l'Homme et l'insecte.

L'efficacité et la durée d'action varient selon le type de répulsif (nature du principe actif et type de formulation ; le mode d'application, les conditions locales (température, humidité, vent), l'attraction plus ou moins grande du moustique pour telle ou telle personne, les pertes dues à la transpiration et aux frottements et la sensibilité des insectes au produit, chaque espèce ayant sa sensibilité propre. La densité des piqûres joue également un rôle important : plus il y a de moustiques, plus on a de chances d'être piqué [356].

b) Les Aérosols

Les aérosols sont très populaires dans les pays en voie en développement et se composent essentiellement d'insecticides pyréthrinoïdes de première génération (resméthrine, esbiothrine,...etc.....) à action rapide et à fort effet KD (Knock Down) [356].

c) Les Tortillons fumigènes ou serpentins anti-moustique

Ces tortillons sont très utilisés. Une fois allumés, ils brûlent lentement et régulièrement et diffusent de l'insecticide qui tue ou tient les moustiques à distance par un effet aérien. Ces produits sont énormément répandus dans les pays pauvres car ils sont accessibles et bon marché [356].

Nous avons aussi les plaquettes thermodiffuseurs composés également de pyréthriinoïdes à action rapide qui procurent un confort certain contre les moustiques. Il est toutefois nécessaire de disposer d'une plaque électrique chauffante afin de permettre la diffusion progressive du produit actif dans l'atmosphère [352].

3.2 Chimio prophylaxie

La chimio prophylaxie n'est que le complément des mesures de protection contre les moustiques. Elle est justifiée en cas de forte probabilité d'infection, du risque vital de la maladie, ou de difficultés thérapeutiques.

Le choix d'une chimio prophylaxie doit tenir compte des zones visitées (classées en groupe 1, 2 et 3 selon la fréquence de la résistance à la chloroquine et au proguanil, de l'intensité de la transmission, des conditions et de la durée du séjour, de l'âge et du poids du voyageur, de ses antécédents pathologiques, d'une possible interaction avec d'autres médicaments, d'une précédente intolérance aux antipaludiques, d'une grossesse en cours ou future.

Les schémas prophylactiques recommandés par l'agence sanitaire française, institut de veille Sanitaire (InVES), d'un voyageur non immun se rendant en zone d'endémie, notamment vers les pays subsahariens, sont résumés dans le tableau V [361]:

- Pays du groupe 1 (zones sans chloroquinorésistance) : le Cap-Vert, et l'Ile Maurice ;
- Pays du groupe 2 (zones de chloroquinorésistance) : le Burkina Faso, la Gambie, la Guinée, la Guinée-Bissau, le Libéria, l'île de Madagascar, le Mali, le Mauritanie, la Namibie, le Niger, la Sierra Leone et le Tchad ;
- Pays du groupe 3 (zones de prévalence élevée de chloroquinorésistance ou multirésistance) : englobant la plus grande partie de l'Afrique subsaharienne, comprenant l'Afrique du sud (moitié nord), l'Angola, le Bénin, la Botswana, la Burundi, le Cameroun, les Comores, le Congo, la Djibouti, l'Erythrée, l'Ethiopie, le Gabon, le Ghana, la Guinée équatoriale, le Kenya, la Malawi, la Mozambique, le Nigeria, l'Ouganda, la République Centrafricaine, la République démocratique du Congo, la Rwanda, la Sao Tomé-et-Principe, la Somalie, la Soudan, la Swaziland, la Tanzanie, le Togo, la Zambie et le Zimbabwe.

Tableau XIV: Chimio prophylaxie antipaludique selon les groupes de Chimiorésistance, 2007 [361].

Groupe de chimiorésistance	Adulte	Femme enceinte	Enfant
Groupe 1	CHLOROQUINE (Nivaquine®) 100 mg/j Séjour + 4 sem. après		CHLOROQUINE (Nivaquine®) 1,5 mg/kg/j Séjour + 4 sem. après
Groupe 2	CHLOROQUINE + PROGUANIL 100 mg/j 200 mg/j (Nivaquine® + Paludrine®) ou (Savarine®) Séjour + 4 sem. après		CHLOROQUINE + PROGUANIL 1,5 mg/kg/j 3 mg/kg/j (Nivaquine®) (Paludrine®) Séjour + 4 sem après
	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg (Malarone®) 1 cp/j Séjour + 1 sem. après	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg Peut être envisagée si nécessaire	- Si < 11kg : idem ci-dessus - Si ≥ 11 kg et < 40 kg : ATOVAQUONE 62,5 mg + PROGUANIL 25 mg (Malarone enfant®) 1 cp/10 kg/j Séjour + 1 sem. après
Groupe 3	MEFLOQUINE 250 mg (Lariam®) 1 cp/semaine 10 j avant + séjour + 3 sem. après		Si >15 kg : MEFLOQUINE (Lariam ®) 5 mg/kg/sem. 10 j avant + séjour + 3 sem. après
	DOXYCYCLINE (monohydrate de doxycycline) 100 mg/j Séjour + 4 sem. après		
			Si > 8 ans DOXYCYCLINE (monohydrate de doxycycline) 50 mg/j si < 40 kg séjour + 4 sem. après

3.3 Vaccination

La mise au point de vaccins contre le paludisme a connu une évolution au cours des dix dernières années. Ainsi, le nombre d'essais cliniques a augmenté et quelques antigènes ont été essayés en zone d'endémie.

Les essais ont cependant montré sans ambiguïté qu'un certain niveau d'immunité clinique antipalustre pouvait être induit par vaccination, dans des conditions expérimentales ou sur le terrain.

4 Cytomégalovirus

4.1 Prévention de la primo-Infection [214]

- Il est recommandé de se laver régulièrement les mains, en particulier après un contact avec des liquides corporels, pour prévenir une infection primaire ;
- Les professionnels de la santé devraient suivre strictement les algorithmes d'hygiène générale ;
- Aucun vaccin n'est encore disponible ;
- Si possible les greffés séronégatifs devraient être jumelés à des donneurs séronégatifs.

4.2 Prévention de l'infection congénitale

- Aucune stratégie de prévention à ce jour n'a été suffisamment étudiée pour documenter l'efficacité [362] ;
- Éduquer les femmes enceintes sur la façon dont l'infection à cytomégalovirus est acquise et sur les précautions à prendre pour l'éviter.

4.3 Prévention de la réactivation de l'infection

- Pour les patients atteints du VIH :

La prophylaxie médicale vise à maintenir la numération des CD4 à plus de 100 cellules/mm [363]

- Pour les receveurs de transplantation [225, 364] :

Il existe deux approches pour prévenir l'infection clinique par le cytomégalovirus, et la controverse demeure quant à la meilleure approche, qui peut varier selon l'organe transplanté et le statut sérologique du donneur et du receveur :

- ✓ Prophylaxie antivirale au valganciclovir (Rovalcyte®), dans laquelle la moitié de la dose du traitement est administrée pendant la période d'immunosuppression la plus intense ;

- ✓ Traitement préventif, dans le cadre duquel l'apparition de cytomégalovirus dans le sang est surveillée chaque semaine par Antigénémie (pp65) ou par l'ADN quantitatif du cytomégalovirus.

5 VIH

5.1 Prévention à l'échelle individuelle [365]

Elle se décline comme suit :

- Utilisation de préservatifs au cours des rapports sexuels avec toute personne séropositive ou dont le statut sérologique n'est pas connu ;
- Utilisation de seringues à usage unique chez les usagers de drogues et prise en charge de ces derniers avec accès à des programmes de sevrage et traitement substitutif des opiacés le cas échéant ;
- Protection du personnel de santé contre les contaminations : port de gants, de masques et de lunettes lors des examens invasifs, protection contre les piqûres accidentelles ;
- En cas de piqûre ou de contamination cutanée infectante, prise en charge immédiate des accidents d'exposition au sang (AES) ;
- Information des sujets séropositifs sur les risques de transmission du VIH ;
- Encouragement à la démarche du test de dépistage chez les personnes à risque et proposition du test devant des symptômes des stades cliniques selon l'OMS.

5.2 Prévention à l'échelle collective [365]

Elle englobe les points suivants :

- Dépistage des sujets contacts ;
- Dépistage des donneurs de sang et politique générale d'amélioration de la sécurité transfusionnelle ;

- Promotion du dépistage dans le respect de la confidentialité des résultats, de la non stigmatisation des personnes dites à risque, en donnant accès à une filière de prise en charge ;
- Stérilisation stricte des matériels d'injection ou d'endoscopie ou utilisation de matériel à usage unique ;
- Campagnes d'information en particulier auprès des groupes particulièrement à risque : professionnels du sexe, routiers, usagers de drogues injectables, personnes ayant des rapports sexuels non protégés ;
- Promotion de la pratique de la circoncision chez les jeunes adolescents dans les régions à forte prévalence de VIH.

5.3 Prévention de la transmission mère-enfant [366]

L'OMS recommande une approche en quatre points :

- Une prévention primaire de l'infection à VIH chez les femmes en âge de procréer ;
- Une contraception efficace chez les femmes vivant avec le VIH ;
- La prévention de la transmission du virus des femmes séropositives à leurs enfants ;
- Un traitement approprié, des soins et un support aux mères vivant avec le VIH, leurs enfants et leurs familles.



L'ictère fébrile est un symptôme fréquent et peut causer des problèmes de diagnostic car présent dans de nombreuses maladies infectieuses tels que les hépatites virales, la leptospirose, le cytomégalovirus...etc.

Il se manifeste cliniquement par une coloration jaune généralisée des téguments et des muqueuses, due à un excès de bilirubine plasmatique et accompagné de fièvre > 37,5 ° C le matin et 38 ° C le soir [1].

Il survient généralement en présence d'infections parasitaires (paludisme, toxoplasmose, schistosomiase), bactériennes (typhoïde, typhus, borréliose, leptospirose) ou virales (hépatite et Lassa, Marburg, Ebola, Crimée – Congo et fièvres hémorragiques virales de Hantoun, cytomégalovirus, oreillons, rougeole, rubéole et Coxackievirus) [3, 5-7].

Ces infections sont des problèmes de santé publique majeurs, et la compréhension de leur épidémiologie locale permet d'évoquer des diagnostics différentiels [8].

L'ictère fébrile constitue une urgence diagnostique et certaines étiologies nécessitent des mesures thérapeutiques urgentes qui doivent être évoquées en premier lieu.

Une analyse attentive des données anamnestiques, cliniques, biologique et paracliniques permet d'aboutir à un diagnostic étiologique et par conséquent la mise en route d'un traitement adéquat.



RESUME

Titre : Causes infectieuses de l'ictère fébrile : Clinique et Microbiologie.

Auteur : ISMAEL MOGNE DAHO Soilha.

Directeur de thèse : Pr Yassine SEKHSOKH.

Mots clés : Ictère – Fièvre – Virus – Hépatite – Vaccin.

L'ictère fébrile est un symptôme fréquent de certaines maladies infectieuses qui peut être dû à la libération dans le sang d'une substance pyrogène ou due à une hémolyse de l'hémoglobine ou à une cholestase, accompagné d'une diminution ou d'un arrêt de la sécrétion biliaire d'origine intra ou extra-hépatique.

La combinaison d'ictère et de fièvre peut causer un problème de diagnostic de certaines maladies infectieuses tels que les hépatites virales, la leptospirose, l'infection à cytomégalovirus, le paludisme...etc.

Dans les pays à revenu faible et intermédiaire, principalement en Afrique subsaharienne, l'ictère fébrile survient généralement en présence d'infections parasitaires, bactériennes ou virales.

Ces infections sont des problèmes de santé publique majeurs, et la compréhension de leur épidémiologie locale pourrait indiquer des diagnostics différentiels.

L'ictère constitue une urgence diagnostique et nécessite des mesures thérapeutiques urgentes dans certaines étiologies qui doivent toujours être évoquées en premier lieu.

Une analyse attentive des données anamnestiques, cliniques et paracliniques permet d'aboutir à un diagnostic étiologique et par conséquent la mise en route d'un traitement adéquat ainsi qu'à la prévention de ces derniers.

ABSTRACT

Title : Infections causes of febrile jaundice : Clinical and Microbiology.

Author : ISMAEL MOGNE DAHO Soilha.

Supervisor : Pr Yassine SEKHSOKH.

Key Words : Jaundice – Fever – Virus – Hepatits – Vaccine.

Febrile jaundice is a common symptom of certain infectious diseases that may be due to the release in the blood of a pyrogenic substance or due to haemolysis of hemoglobin or cholestasis, accompanied by a decrease or a cessation of biliary secretion of intra or extrahepatic origin.

The combination of jaundice and fever can cause a problem of diagnosis of certain infectious diseases such as viral hepatitis, leptospirosis, cytomegalovirus infection, malaria...etc.

In low-and middle-income countries, mainly in sub-Saharan Africa, febrile jaundice usually occurs in the presence of parasitic, bacterial, or viral infections.

These infections are major public health problems, and understanding their local epidemiology may indicate differential diagnoses.

Jaundice is a diagnostic emergency and requires urgent therapeutic measures in certain etiologies that must always be mentioned first.

A careful analysis of the anamnestic, clinical and paraclinical data leads to an etiological diagnosis and consequently the initiation of appropriate treatment and the prevention of these.

ملخص

العنوان: الأسباب المعدية ليرقان مصحوب بالحمى

المؤلفة: اسماعيل موني داهو صوالحا

المشرف: د ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: اليرقان - الحمى - الفيروسات - التهاب الكبد - التلقيح.

اليرقان المصحوب بالحمى هو أحد الأعراض الشائعة لبعض الأمراض المعدية التي قد تكون ناجمة عن إطلاق مادة بروجينية أو انحلال الدم الهيموجلوبيني أو ركود صفراوي ، مصحوبة بانخفاض أو وقف إفراز العصارة الصفراوية من داخل أو خارج الكبد.

يسبب الجمع بين اليرقان والحمى مشكلة في تشخيص بعض الأمراض المعدية مثل التهاب الكبد الفيروسي ، داء البريميات ، عدوى الفيروس المضخم للخلايا ، الملاريا ، ... إلخ.

في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل ، وخاصة في أفريقيا الواقعة جنوب الصحراء، يحدث اليرقان المصحوب بالحمى عادة بسبب وجود التهابات طفيلية أو بكتيرية أو فيروسية.

تشكل هذه الإصابات مشاكل صحية عامة كبيرة ، وفهم علم الأوبئة المحلي قد يشير إلى تشخيصات مختلفة.

اليرقان هو حالة طوارئ تشخيصية ويتطلب في بعض الأحيان تدابير علاجية عاجلة لمسببات يجب ذكرها دومًا في المقدمة.

يؤدي التحليل الدقيق للبيانات غير السريرية و السريرية إلى تشخيص المسببات ، وبالتالي بدء العلاج المناسب

والوقاية منها.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Gadia CLB, Manirakiza A, Tekpa G, Konamna X, Vickos U, Nakoune E.** Identification of pathogens for differential diagnosis of fever with jaundice in the Central African Republic: a retrospective assessment, 2008-2010. 2017;17:735.
- [2] **Chang K, Yan JJ, Lee HC, Liu KH, Lee NY, Ko WC.** Acute hepatitis with or without jaundice: a predominant presentation of acute Q fever in southern Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2004;37:103-8.
- [3] **Shah S, Ali L, Sattar RA, Aziz T, Ansari T, Ara J.** Malarial hepatopathy in falciparum malaria. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP* 2009;19:367-70.
- [4] **Mokta J, Yadav R, Mokta K, Panda P, Ranjan A.** Scrub Typhus - The Most Common Cause of Febrile Jaundice in a Tertiary Care Hospital of Himalayan State. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2017;65:47-50.
- [5] **L'Azou M, Succo T, Kamagate M, Ouattara A, Gilbernair E, Adjogoua E, et al.** Dengue: etiology of acute febrile illness in Abidjan, Cote d'Ivoire, in 2011-2012. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2015;109:717-22.
- [6] **Schindler M, Kreplak N, Acevedo L, Damis H, Marquez G, Ardaiz Mdel C.** Febrile cholestatic jaundice as an initial manifestation of Hodgkin's disease. *Medicina* 2014;74:60-1.
- [7] **Yesilyurt M, Kilic S, Gursoy B, Celebi B, Yerer M.** Two cases of acute hepatitis associated with Q fever. *Mikrobiyoloji bulteni* 2012;46:480-7.
- [8] **Isa SE, Onyedibe KI, Okolo MO, Abiba AE, Mafuka JS, Simji GS, et al.** A 21-year-old student with fever and profound jaundice. *PLoS neglected tropical diseases* 2014;8:e2534.
- [9] **Couinaud C, André D, Jean P.** *Le foie : Études anatomiques et chirurgicales.* Paris: Masson et Cie 1957.
- [10] **Lahlaidi A.** *Anatomie topographique: Applications anatomo-chirurgicales du foie.* Livres Ibn Sina 1986; 2.

- [11] **D.Castaing, Veilhan L A.** Anatomie du foie et des voies biliaires. Techniques Chirurgicales - Appareil Digestif. Edition Masson 2006;1(3):1-12.
- [12] **Henri R André D.** Anatomie humaine: Descriptive, topographique et fonctionnelle. XVeme édition ; Tome 2: Tronc. Edition Masson 2002;432-58.
- [13] **Photos prises au laboratoire d'anatomie.** Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
- [14] **Belghiti J.** L'anatomie du Foie peut-elle changer ? Annales de Chirurgie 2002; 127(6):416-17.
- [15] **Jason M, Bruce B, Susan S, Eric H.** Three-dimensional Anatomy of the Couinaud Liver Segments. Division of Physiologic Imaging Dept of Radiology univ of Iowa. 2006.
- [16] **C Couinaud.** Une passion pour le foie. Voûte Surg: Histoire chirurgicale 2002;137:1305-10.
- [17] **Cosimo MD, Feleppa, D'Ambra, Luigi D et al.** Laparoscopic treatment of traumatic rupture of hydatid hepatic cyst is it feasible ? a case report Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2009;19(4): e140-e142.
- [18] La segmentation du foie. www.hepatoweb.com consulté le 18 février 2019.
- [19] **Jacques Grellet CD-M.** Anatomie radiologique du foie. EMC 1994;33-503-A-10.
- [20] **D.Castaing, Veilhan L A.** Anatomie du foie et des voies biliaires. Elsevier Masson Sas, Paris, hepatologie 2008;7-001-A-10.
- [21] **Frank H. Netter, M D.** Atlas d' anatomie humaine. Anatomie du foie. 5 ème édition; 285-306.
- [22] **Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie.** Fondamentaux pathologie digestive. Chapitre 6: Foie-Voie biliaire. Editions Elsevier-Masson 2014.
- [23] **Capelle B.** Le foie – anatomie et physiologie 2016.
- [24] **Collégiale des Universitaires en Hépato-Gastro-Entérologie (CDU-HGE) :** Abregé d'hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive. Chapitre 14: Ictère. Editions Elsevier-Masson 2015.

- [25] **Boulakehal N.** Conduite à tenir devant un ictère fébrile. Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire de Constantine Ilm!!!internes 2016-2017.
- [26] **Tekpa G, Konamna X, Vickos U, Nakoune E.** Identification of pathogens for differential diagnosis of fever with jaundice in the Central African Republic : a retrospective assessment, 2008-2010. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):735.
- [27] **Zhang Y, Ye F, Xia LX, Zhu LW, Kamara IL, Huang KQ, Zhang Y, Liu J, Kargbo B, Wang J, Liang MF, Song JD, Ma XJ, Wu GZ.** Next-generation Sequencing Study of Pathogens in Serum from Patients with Febrile Jaundice in Sierra Leone. *Biomed Environ Sci* 2019;32(5):363-370.
- [28] **Cuthbert JA.** Hepatitis A: old and new. *Clinical microbiology reviews.* 2001;14:38-58.
- [29] **Leera Kittigul BR, Sontana S, Raweewan K, Fuangfa U, Pornpan D, Vipa T, Kanokrat S, Supornvit P, Kitja C, Nattasai C, Kanda Vathanophas.** Détection of poliovirus, hepatitis A virus and rotavirus from sewage and water samples. Department of Microbiology, Faculty of Public Health, Mahidol University; Department of Virology, Armed Forces Research Institute of Medical Sciences; Department of Microbiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand. 2000;31(1):41-6.
- [30] **Tallis G, Gregory J.** An outbreak of hepatitis A associated with a spa pool. *Communicable diseases intelligence* 1997;21:353-4.
- [31] **Lees D.** Viruses and bivalve shellfish. *International Journal of Food Microbiology, Elsevier* 2000;59(1-2):81-116.
- [32] **Kassiani Mellou TS, Vassiliki P, Anna K, Nikolaos B, Eleni V Eleni T, Agoritsa B, Theano G, Christos H.** Considerations on the Current Universal Vaccination Policy against Hepatitis A in Greece after Recent Outbreaks. *PLOS ONE* 2015; 10 (1), e0116939.
- [33] **Dubois F, Thevenas C, Caces E, Vol S, Doctoriarena A, Ecault JL, et al.** [Seroepidemiology of hepatitis A in six departments in West-Central France in 1991]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 1992;16:674-9.

- [34] **Garraud O, Conductier R, Odent-Malaure H, Carrieres J, Chopart P, Brenas F, et al.** Silent transfusion-transmitted hepatitis A virus infection in an infant. *Transfusion* 2004;44:1121-2.
- [35] **Brackmann H.-H, Oldenburg J, Hammerstein U, Hanfland P, Eis-Hübinger A.-M, Gerritzen A.** Hepatitis A Virus Infection among the Hemophilia Population at the Bonn Hemophilia Center. *The Official Journal of the International Society of Blood Transfusion.* 1994;67:3-8.
- [36] **Pier Mannuccio Mannucci SG, Alessandro G, Massimo C, Alfonso M, Nicola S, Nicola C, Suzanne U. E, Robert H. P.** Transmission of Hepatitis A to Patients with Hemophilia by Factor VIII Concentrates Treated with Organic Solvent and Detergent To Inactivate Viruses. *Annals of Internal Medicine* 1994;120(1):1-7.
- [37] **Schade CP, Komorwska D.** Continuing outbreak of hepatitis A linked with intravenous drug abuse in Multnomah County. *Public Health Reports* 1988;103(5):452-9.
- [38] **Roy K, Howie H, Sweeney C, Parry J, Molyneaux P, Goldberg D, et al.** Hepatitis A virus and injecting drug misuse in Aberdeen, Scotland: a case-control study. *Journal of viral hepatitis* 2004;11:277-82.
- [39] **Ödön Pohl JB, Erzsébet R, Katalin Ö, Ilona S, Gábor F, Beatrix K, Ágnes C, Katalin L, Anna L, Ilona M, György B.** Retrospective detection of a subclinical hepatitis A virus (HAV) epidemic affecting juvenile cohorts of the Hungarian population. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2003;38:85-91.
- [40] **Courtier E.** Guide pour l'investigation, la prévention et l'appui à la gestion des cas d'hépatite aiguë A. *Institut de veille sanitaire* 2009.
- [41] **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Positive test results for acute hepatitis A virus infection among persons with no recent history of acute hepatitis--United States, 2002-2004. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2005;54(18):453-6.
- [42] **Bronowicki J-P.** Gastroentérologie Clinique et Biologique, l'infection nosocomiale par le virus de l'hépatite B : un risque à ne pas méconnaître. *Elsevier Masson SAS* 2006;30 (12):1346-8.

- [43] **Antona D LM, Larsen C, Lévy-Bruhl D.** L'infection par le virus de l'hépatite B : une maladie sexuellement transmissible. *Bull Epidemiol Hebd* 2011;26-28:307-10.
- [44] **Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie (CDU-HGE).** Abrégé d'hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive 3ème édition - Partie « Connaissances »; chapitre 2. Editions Elsevier-Masson. 2015.
- [45] **Bacq Y, Gaudy-Graffin C, Marchand S.** [Prophylaxis of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2015;22:427-34.
- [46] **Denise A. FD, Bernard F, Nicole G, Francine H, Jeanne-Marie U, Emmanuel J, Isabelle M, Jean-Claude T.** Rapport du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Risque de contamination horizontale au sein de collectivité d'enfants en cas de présence d'un porteur du virus de l'hépatite B (VHB) et opportunité de vacciner la population contact septembre 2005.
- [47] **Chaillon A.** Actualités Pharmaceutiques. Diversité et modes de transmission du virus de l'hépatite C. Elsevier Masson. 2008;47:10-3.
- [48] **Patrick Marcellin TA.** Hépatites virales. *Doin* 2008;107-108.
- [49] **D. Lucidarme AB, Ilf D, Harbonnier J, Jacob C, Decoster A, Delamare C, Cyran C, Van Hoenacker A.F, Frémaux D, Josse P, Emmanuelli J, Le Strat Y, Desenclos J.C, Filoche B.** Incidence and risk factors of HCV and HIV infections in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France. *Epidemiol Infect* 2004;132(4):699-708.
- [50] **Delarocque-Astagneau E PC, Desenclos JC.** Pour la comité de pilotage, surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence volontaires: années 2001-2004. *Bull Epidemiol* 2006;51-52:414-8.
- [51] **Gariel M.** Epidemiologie de l'hépatite C. *Compétences médicales* num 23, 15 mai 1997.
- [52] **Bernard P.H.** Actualité sur l'hépatite C. *L'objectif médical*, septembre 1999.
- [53] **Pol S.** [Treatment of delta (type D) hepatitis]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 2005;29:384-7.

- [54] **Nicand E, Bigaillon C, Tesse S.** [Hepatitis E: an emerging disease?]. *Pathologie-biologie* 2009;57:203-11.
- [55] **Philippe Colson CC, Pierre G, Mireille H, Philippe D M, Catherine T.** Transfusion-associated Hepatitis E, France. *Emerging Infectious Diseases* 2007;13(4):648–9.
- [56] **World Health Organization.** Human leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control. World Health Organization, International Leptospirosis Society 2003.
- [57] **Benjelloun S, Bahbouhi B, Sekkat S, Bennani A, Hda N, Benslimane A.** Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups. *Research in virology* 1996;147:247-55.
- [58] **Fabrice Mérien AB-A.** La Leptospirose: Une Zoonose Sous Surveillance En Nouvelle-Calédonie Et Dans Le Pacifique. Elsevier Masson SAS 2005;374:45-50.
- [59] **Charles P.** Leptospirose et entreprises. *Conduite à tenir* 2004.
- [60] **Ko AI, Goarant C, Picardeau M.** Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nature Reviews Microbiology* 2009;7:736.
- [61] **Pierre Aubry B-AG.** Paludisme - Médecine tropicale. Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux. Mise à jour le 2/12/2018.
- [62] **Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT).** Infections à cytomégalo virus. *E Pilly Vivactis Plus Ed* 2006;457-9.
- [63] **Picone O V-FC, Cordier A-G, Parent Du Châtelet I, Senat M-V, Frydman R.** A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital: Epidemiology of CMV infection. *BJOG International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009;116:818-23.
- [64] **David W. R MD, Sergio S, M.D., Thomas S. H, Ph.D, Mary T, M.D, Charles A. A, Jr, M.D.** Maternal cytomegalovirus Excretion and perinatal infection. *The New England Journal of Medicine* 1973;:289:1-5.
- [65] **Stagno S CG, Pass RF, Britt WJ, Alford CA.** Factors associated with primary cytomegalovirus infection during pregnancy. *Journal of Medical Virology* 1984;13(4):347-53.

- [66] **Lot F. AD.** Surveillance des contaminations professionnelles par le VIH, le VHC et le VHB chez les personnels de santé. Rapport INVS 2008;11.
- [67] **Goffard A.** Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Université Lille 2 Droit et Santé, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 1 2010.
- [68] **R. Palich CK, Ghosn J.** Prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. EMC-Maladies infectieuses 2012;9(4):1-12.
- [69] **Laporte A, Lot. F.** Epidémiologie : situation actuelle et tendances. Doin 2001;49-59.
- [70] **Nour A.S.** Bilan des connaissances actuelles sur le syndrome d'immunodépression acquise en Afrique. Rapport entre le SIDA et le « HEVAC ». Thèse Med, Bamako Mali 1983; 47(25).
- [71] **Franck. B.** Virologie Fondamentale De L'infection VIH. Doin 2001;3-19.
- [72] **Berebi A.** Le SIDA au féminin. Paris: Doin 2001;308:204-5.
- [73] **Ouedraogo HW.** Performance de 7 tests de dépistage du VIH utilisés au CNTS de Bamako. Thèse Pharmacie, Bamako Mali 2005;n°18:89p.
- [74] **Libbey J.** Virus de l'immunodéficience. Malintrop Afrique 2002;589p.
- [75] **Fédération International Pharmaceutique (FIP).** «Rôle du pharmacien dans la prévention de la transmission du VIH/SIDA», Module I 2004.
- [76] **Buisson Y, Teyssou R.** [Fecal-oral transmission of viral hepatitis]. Medecine tropicale : revue du Corps de sante colonial 1995;55:305-11.
- [77] **Buisson Y.** Les virus des hépatites A et E. In: Les virus transmissibles par le sang. Ouvrage collectif (textes reunis par Jean Jaques Lefrère), collection dirigée par Pascale Briand Selection Medecine Sciences 1996;95-104.
- [78] **Jacobsen KH, Wiersma ST.** Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. Vaccine 2010;28:6653-7.
- [79] Human pathogens and toxins act. S.C. 2009; c. 24.
- [80] **Raisin.** Surveillance des accidents exposants au sang dans les établissements de santé français. Réseau AES-Raisin, France – Résultats 2013- 2014.Institut de veille sanitaire 2016;94 p.

- [81] **Sbai A, Baha W, Ougabrai H, Allalia T, Dersi N, Lazaar F, et al.** [Hepatitis B prevalence and risk factors in Morocco]. *Pathologie-biologie* 2012;60:e65-9.
- [82] **Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C.** Virologic factors associated with failure to passive–active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *Journal of viral hepatitis* 2012;19:e 18-e 25.
- [83] **El Agheb MO, Grange JD.** [Prevention of mother to child transmission of hepatitis B]. *The Pan African medical journal* 2015;20:316.
- [84] **Bouchikhi S.** La variabilité génétique du virus de l'hépatite virale C. Thèse de médecine Université Mohamed V faculté de médecine et de pharmacie Rabat (Maroc) 2012.
- [85] **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Hépatite D. 23 juillet 2018.
- [86] **Iloufmane Z.** Hépatite virale E: actualités épidémiologie diagnostiques et thérapeutique au Maroc et dans le monde. Université Mohamed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat (Maroc) 2015.
- [87] **Alexander E. Denes JLS, Stephen H. H, Mary L F, Richard J, Steven J. E, Hugh T, James E. M.** Foodborne hepatitis A infection: A repport of two urban restaurant-associated outbreaks. *American Journal of Epidemiology* 1977;105:156-62.
- [88] **Nardone A, Campèse C, Capek I.** Les facteurs de risques de leptospirose en France métropolitaine, Une étude cas-témoin. Rapport de l'institut national de médecine agricole et l'institut de veille sanitaire français, 2000.
- [89] **Julien B, Charles D, Thomas M .** Guide pratique de lutte contre le paludisme en entreprise.
- [90] **Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M.** Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early human development* 2011;87:723-8.
- [91] **Gandhi RS, Fernandez-Alvarez JR, Rabe H.** Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2010;99:509-15.

- [92] **Alain S AD, Garnier F, Hantz S.** Dépistage de l'infection congénitale à CMV, de la conception, naturelle ou médicalement assistée, aux premières années de vie. *Ref Gynecol Obstet* 2014;16:1-10.
- [93] **American College of Obstetricians and Gynecologists.** Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2015;125:1510-25.
- [94] **Anderson RM, May RM.** Epidemiological parameters of HIV transmission. *Nature* 1988;333:514-9.
- [95] **Mrabet M.** Epidémiologie du VIH/SIDA au Maroc. *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat* 2015.
- [96] **Lachgar M.** Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la lithiase biliaire au CHU Mohammed VI Marrakech. *Faculté de Médecine et de Pharmacie Marrakech* 2011.
- [97] **Abrégé d'hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive.** Lithiase biliaire et complications. 3ème édition - Partie « Connaissances » CDU-HE. Editions Elsevier-Masson 2015.
- [98] **World Health Organization.** Weekly Epidemiological Record, Hepatitis A vaccines : WHO position paper 2000;75:38-44.
- [99] **Van Effelterre T, Marano C, Jacobsen KH.** Modeling the hepatitis A epidemiological transition in Thailand. *Vaccine* 2016;34:555-62.
- [100] **C Gentile IA, I Manini, S Rossi, E Montomoli, T Pozzi, C Rizzo, V Alfonsi.** Hepatitis A seroprevalence in Tuscany, Italy. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2009;14.
- [101] **Mayorga Perez O, Brinkhof MW, Egger M, Frosner G, Herzog C, Zwahlen M.** Decreasing risk of hepatitis A infection in Leon, Nicaragua: evidence from cross-sectional and longitudinal seroepidemiology studies. *PloS one* 2014;9:e87643.
- [102] **Gurav, YK et al.** Outbreak of hepatitis A in an orphanage in Pune city, India. *Int J Trop Med Public Health* 2015;5(2):1-4.

- [103] **Asaei S, Ziyaeyan M, Moeini M, Jamalidoust M, Behzadi MA.** Seroprevalence of Hepatitis A and E Virus Infections Among Healthy Population in Shiraz, Southern Iran. *Jundishapur journal of microbiology* 2015;8:e19311.
- [104] **Mellou K, Sideroglou T, Papaevangelou V, Katsiaflaka A, Bitsolas N, Verykouki E, et al .** Considerations on the current universal vaccination policy against hepatitis A in Greece after recent outbreaks. *PloS one* 2015;10:e0116939.
- [105] **Bouskraoui M, Bourrous M, Amine M .** [Prevalence of anti-hepatitis A virus antibodies in children in Marrakech]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2009;16 Suppl 2:S132-6.
- [106] **Kamal SM, Mahmoud S, Hafez T, El-Fouly R .** Viral hepatitis a to e in South mediterranean countries. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 2010;2:e2010001.
- [107] **Kew MC.** Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathologie-biologie.* 2010;58:273-7.
- [108] **Hou J, Liu Z, Gu F.** Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *International journal of medical sciences* 2005;2:50-7.
- [109] **Rizzetto M, Ciancio A.** Chronic HBV-related liver disease. *Molecular aspects of medicine* 2008;29:72-84.
- [110] **Barkat A BM, Lamdouar B.** Calendrier National de Vaccination évolution et perspectives. *Centre National de Référence en Néonatalogie et en Nutrition - Hôpital d'Enfants de Rabat, Maroc* 2008.
- [111] **Christian T, Philippe M, Fabien Z.** Hépatites virales B et C. *Collection Pathologie - Science - Formation* 2006.
- [112] **Baha W, Foulous A, Dersi N, They-they TP, El alaoui K, Nourichafi N, et al.** Prevalence and risk factors of hepatitis B and C virus infections among the general population and blood donors in Morocco. *BMC public health* 2013;13:50.
- [113] **Organisation Mondiale de la Santé.** Hépatite D du 23 juillet 2018 consulté le 11/06/19.

- [114] **L.Lahlou EB KS, J.Kessouati, R.Razine, M.Mrabet.** Séroprévalence des anticorps anti-hépatite virale E (HVE) à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, Maroc. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2014;Volume 62, Supplement 5, Page S232.
- [115] **Aamoum A, Baghdad N, Boutayeb H, Benchemsi N.** [Seroprevalence of hepatitis E virus in Casablanca]. *Medecine et maladies infectieuses* 2004;34:491-2.
- [116] **Pappas G, Cascio A.** Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections. *International journal of antimicrobial agents* 2006;28:491-6.
- [117] **Baranton G, Postic D.** Trends in leptospirosis epidemiology in France. Sixty-six years of passive serological surveillance from 1920 to 2003. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2006;10:162-70.
- [118] **Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N.** The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2008;12:351-7.
- [119] **Torgerson PR, Hagan JE, Costa F, Calcagno J, Kane M, Martinez-Silveira MS, et al .** Global Burden of Leptospirosis: Estimated in Terms of Disability Adjusted Life Years. *PLoS neglected tropical diseases* 2015;9:e0004122.
- [120] **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Paludisme, Le rapport de cette année en un clin d'oeil 19 novembre 2018.
- [121] **Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies.** Protocole National de la prise en charge thérapeutique du paludisme. Disponible sur : [http://www.fmpf.ac.ma/avis/Protocole du paludisme version 2014-1](http://www.fmpf.ac.ma/avis/Protocole%20du%20paludisme%20version%202014-1). 2014.
- [122] **Direction de l'Epidémiologie et de lutte contre les maladies.** Bulletin d'Epidémiologie et de Santé publique. Maladies sous surveillance. Bilan Epidémiologique, 2ème semestre 2017. juillet 2018;56 (76):12.
- [123] **Reynolds DW, Stagno S, Hosty TS, Tiller M, Alford CA, Jr.** Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. *The New England journal of medicine* 1973;289:1-5.

- [124] **Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, Dutertre N, Chanzy B, Jouk PS, et al .** Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: parity and place of birth as major predictive factors. *European journal of epidemiology* 1998;14:147-52.
- [125] **Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier A-G, Parent Du Châtelet I, Senat M-V, Frydman R, Grangeot-Keros L.** A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009 ; 116(6) :818-23.
- [126] **Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK.** The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clinical microbiology reviews* 2013;26:86-102.
- [127] **Boumraya S.** Séroprévalence du CytomégaloVirus chez les hémodialysés chroniques au niveau de la région de Marrakech Faculté de Médecine et de Pharmacie- Marrakech 2016.
- [128] **UNAIDS.** Global AIDS Update 2016. Sources: Global AIDS Response Progress Reporting (GARPR) 2016; UNAIDS 2016 estimates.
- [129] **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Principaux faits. 19 juillet 2018.
- [130] **H24Info.ma avec MAP.** Voici le nombre de Marocains atteints du VIH en 2017 30 novembre 2017.
- [131] **Ministère de la Santé du Royaume du Maroc.** Plan Stratégique National de Lutte Contre le SIDA 2012-2016 [Internet]. 2016. Available from: http://ccm.tanmia.ma/plans/Plan_Strategique_National_de_lutte_contre_le_Sida2012-2016.pdf.
- [132] **Filali A.** Ictère fébrile. Faculté de médecine.
- [133] **Jeong SH, Lee HS.** Hepatitis A: clinical manifestations and management. *Intervirology* 2010;53:15-9.
- [134] **Roque-Afonso A-M, MackiewiczV, Dussaix E.** Le virus de l'hépatite A : actualités. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2006;21(4):202-9.
- [135] **Koff RS.** Hepatitis A. *Lancet (London, England)* 1998;351:1643-9.

- [136] **Lemon SM.** Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clinical chemistry* 1997;43:1494-9.
- [137] **Kamel AH, Ali MA, El-Nady HG, Deraz A, Aho S, Pothier P, et al.** Presence of enteric hepatitis viruses in the sewage and population of Greater Cairo. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011;17:1182-5.
- [138] **Ciocca M.** Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000;18 Suppl 1:S71-4.
- [139] **Amina S.** Epidémiologie, génotypes et facteurs de risque de l'hépatite virale B au Maroc [Thèse]. *Biologie: Rabat* 2012;165p.
- [140] **Chikhi M.** Place de la quantification de l'antigène HBs dans la prise en charge de l'hépatite B chronique [Thèse] *Médecine: Rabat* 2016;77p.
- [141] **Stanisollas P.** Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Presse Med* 2006 ; 35:308-16.
- [142] **Claudine B.** Aspects cliniques et épidémiologiques des infections à virus de l'hépatite B en République Centrafricaine [Thèse]. *Génomique : Nancy* 2008 ; 156 p.
- [143] **Catherine B.** Hépatite chronique virale B. *Revue française des laboratoires.* Décembre 2003 358:31-7.
- [144] **Cunha C, Tavanez JP, Gudima S.** Hepatitis delta virus: A fascinating and neglected pathogen. *World journal of virology* 2015;4:313-22.
- [145] **Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, Warszawski J, Steinmetz J, Coste D, Meyer JF, Leiser S, Giordanella JP, Gueguen R, Desenclos JC.** Prevalence of hepatitis B and hepatitis C in France, 2004. 12th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Poster 440. Paris, July 2006; 1-5.
- [146] **Broutin S BV, Sinègre M, et Marcellin P.** Histoire naturelle et diagnostic de l'hépatite C. *J Pharm Clin* 2006; 25(1):49-56.

- [147] **Alberti A, Chemello L, Benvegnu L.** Natural history of hepatitis C. *Journal of hepatology* 1999;31 Suppl 1:17-24.
- [148] **Anne-Marie R-A.** Hépatite E :un problème émergent. Journée d'Hépatologie du Centre Hépatato-Biliaire 2013.
- [149] **Maniez M, Denis F, Buisson Y, Pol S, Fontaine H.** Cahier de Formation biologie médicale: Virus des hépatites A et E. *Bioforma* 1999;47p.
- [150] **Kenfak-Foguena A, Schoni-Affolter F, Burgisser P, Witteck A, Darling KE, Kovari H, et al.** Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerging infectious diseases* 2011;17:1074-8.
- [151] **Bonnet D, Kamar N, Izopet J, Alric L.** Hepatitis E: An emerging disease. *La Revue de Médecine Interne* 2012;33(6) 328-34.
- [152] **Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, Guitard J, et al.** Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *The New England journal of medicine* 2008;358:811-7.
- [153] **Rais H.** La leptospirose à propos de 38 cas. Thèse de médecine, Rabat 1997;n°127:97p.
- [154] **Silva Junior GB, Abreu KL, Mota RM, Barreto AG, Araujo SM, Rocha HA, et al.** Rifle and Acute Kidney Injury Network classifications predict mortality in leptospirosis-associated acute kidney injury. *Nephrology (Carlton, Vic)* 2011;16:269-76.
- [155] **Seguro AC, Lomar AV, Rocha AS.** Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron* 1990;55:146-51.
- [156] **Ko AI, Galvao Reis M, Ribeiro Dourado CM, Johnson WD, Jr., Riley LW.** Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. *Lancet (London, England)* 1999;354:820-5.
- [157] **Mendoza MT, Roxas EA, Ginete JK, Alejandria MM, Roman AD, Leyritana KT, et al.** Clinical profile of patients diagnosed with leptospirosis after a typhoon: a multicenter study. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 2013;44:1021-35.

- [158] **Paganin F, Bourdin A, Dalban C, Courtin JP, Poubeau P, Borgherini G, et al.** Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. *Intensive care medicine* 2007;33:1959-66.
- [159] **Daher EF, Silva GB, Silveira CO, Falcao FS, Alves MP, Mota JA, et al.** Factors associated with thrombocytopenia in severe leptospirosis (Weil's disease). *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2014;69:106-10.
- [160] **Levett PN.** Leptospirosis. *Clinical microbiology reviews.* 2001;14:296-326.
- [161] **De Silva NL, Niloofa M, Fernando N, Karunanayake L, Rodrigo C, De Silva HJ, et al.** Changes in full blood count parameters in leptospirosis: a prospective study. *International archives of medicine* 2014;7:31.
- [162] **Issa Nea. Issa, N et al.** Leptospirose et thrombopénie. *La Revue de medecine interne* 2015;36(8): 558-560.
- [163] **Ren SX, Fu G, Jiang XG, Zeng R, Miao YG, Xu H, et al.** Unique physiological and pathogenic features of *Leptospira interrogans* revealed by whole-genome sequencing. *Nature* 2003;422:888-93.
- [164] **Nardone A, Campèse C, Capek I.** Les facteurs de risques de leptospirose en France métropolitaine, Une étude cas-témoin. Rapport de l'institut national de médecine agricole et l'institut de veille sanitaire français 2000.
- [165] **Pierre H, Phillipe B, Phillipe P, Guy B.** Leptospiroses. *Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses* 2002.
- [166] **Strobel M, IFMT.** Séminaire Infections bactériennes systémiques (ictère flamboyant).
Juil 2003.
- [167] **El Bouazzaoui A, Houari N , Arika A , Belhoucine I , Boukatta B , Sbai H , El Alami N , Kanjaa N.** Paralysie faciale associée à la leptospirose. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervicofaciale.* 2011;128(5):317-9.
- [168] **Taylor SM, Molyneux ME, Simel DL, Meshnick SR, Juliano JJ.** Does this patient have malaria? *Jama* 2010;304:2048-56.

- [169] **Casalino E, Le Bras J, Chaussin F, Fichelle A, Bouvet E.** Predictive factors of malaria in travelers to areas where malaria is endemic. *Archives of internal medicine* 2002;162:1625-30.
- [170] **Babady N. E SLM, Rosenblatt J. E, et Pritt B.S.** Short Report: Detection of Plasmodium knowlesi by Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81(3):516-8.
- [171] **Svenson JE, Gyorkos TW, MacLean JD.** Diagnosis of malaria in the febrile traveler. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1995;53:518-21.
- [172] **Field V, Gautret P, Schlagenhauf P, Burchard GD, Caumes E, Jensenius M, et al.** Travel and migration associated infectious diseases morbidity in Europe, 2008. *BMC infectious diseases* 2010;10:330.
- [173] **Nithish Bhandary, Vikram G S, Hariprasad Shetty.** Thrombocytopenia in Malaria: A clinical study *Biomedical Research* 2011;22 (4):489-91.
- [174] Le cytomégalo virus humain (CMVH). https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_CYTOMEGALOVIRUS.pdf
- [175] **Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, van Lier RA, ten Berge IJ.** Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2005;79:381-6.
- [176] **A.Chéret.** Management of the primary HIV-1 infection. *Journal des Anti-infectieux* 2015;17 (4):163-72.
- [177] **Schiffer V.** Primo-infection VIH : mise au point. *Revue Medicale Suisse* 2005;volume 1. 30689.
- [178] **Ahmed -MA, et al.** Guide de prise en charge VIH – Comores 2007.
- [179] 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults [Internet]. [cited 2017 Jun 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>.
- [180] **Gast P.** La vignette diagnostique de l'étudiant : Approche diagnostique d'une angiocholite. *Rev Med Liège* 2014;69 : 3 162-6.

- [181] **Ghoul NE.** Hépatite virale A: Vaccin et hépatite fulminante Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat 2015.
- [182] **Tazi S.** Hépatite virale B: Actualités Diagnostic et Thérapeutique. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat 2016.
- [183] **Fleury H-J-A.** Livre: Virologie humaine. Elsevier Masson Paris (5ème édition), France 04/2009; p265.
- [184] **Romeo R, Perbellini R.** Hepatitis delta virus: Making the point from virus isolation up to 2014. World journal of hepatology 2015;7:2389-95.
- [185] **Elaboudi S.** Indications et résultats du traitement par Entecavir des hépatites virales B chroniques [Thèse]. Médecine: Rabat 2015;97 p.
- [186] **Catrice M .** Prévention de l'hépatite B dans les populations migrantes originaires de zones de forte endémie : Afrique subsaharienne et Asie [Thèse]. Médecine: Paris 2009;194 p.
- [187] **Biomnis.** Hépatite B. 2012. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. Disponible à l'URL : http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HEPATITE_B.pdf.
- [188] **World Health Organization.** Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection 2015.
- [189] **Touré PS DM, Lô G, Sow-Sall A, Da Veiga JA, Sarr MM, et al.** Intérêt du FibroScan® et des marqueurs biologiques de la fibrose hépatique, chez des sénégalais porteurs chroniques du virus de l'hépatite B faiblement répliquants. J Afr Hepatol Gastroenterol 2015;10(1):14-20.
- [190] **Hibrahima D.** Suivi clinique et biologique de l'hépatite chronique B sous traitement traditionnel : Cochlospermum Tinctorium [Thèse]. Médecine: Bamako 2009;86 p.
- [191] **Patrick M, Tarik A.** Hépatite virales. Collection Progrès en hépatogastroentérologie, Paris : doin. 2008.
- [192] **Hoofnagle JH.** Course and outcome of hepatitis C. Hepatology (Baltimore, Md) 2002;36:S21-9.

- [193] **Buffet C.** Hépatite chronique virale C *Revue Française des Laboratoires*. 2003;358:25-30.
- [194] **Zarski JP DM, Filoche B, Marcellin P, Samuel D, Bedossa B.** Hépatite C, cirrhose et carcinome hépatocellulaire. *Gastroentérol clin et biol* 2008;32:S117-S20.
- [195] **Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari H, Beaucourt S, Larderie P, Blatt L, et al.** Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology Baltimore, Md* 2002;36:211-8.
- [196] **Humar A, Morris M, Blumberg E, Freeman R, Preiksaitis J, Kiberd B, et al.** Nucleic acid testing (NAT) of organ donors: is the 'best' test the right test? A consensus conference report. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2010;10:889-99.
- [197] **Haute Autorité de Santé (HAS).** Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D Janvier 2017. www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/argumentaire_hepatites-bc-d_vd.pdf.
- [198] **Daniel D.** « Prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou C » 2014.
- [199] **Chevaliez S.** Virus de l'hépatite C (VHC). Items de l'ECN concernés N°163.
- [200] **McKie A, Vyse A, Maple C.** Novel methods for the detection of microbial antibodies in oral fluid. *The Lancet Infectious diseases* 2002;2:18-24.
- [201] **Stéphane Chevaliez.** Nouveaux outils pour le diagnostic et le suivi des hépatites virales chroniques. *Revue Francophone des Laboratoires Elsevier Masson SAS* 2011;Supplément au n° 429.
- [202] **Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM.** Performance of the Abbott real-time PCR assay using m2000sp and m2000rt for hepatitis C virus RNA quantification. *Journal of clinical microbiology* 2009;47:1726-32.

- [203] **Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Rodriguez C, Soulier A, Poveda JD, Pawlotsky JM.** The Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV test, version 2.0, real-time PCR assay accurately quantifies hepatitis C virus genotype 4 RNA. *Journal of clinical microbiology* 2013;51:1078-82.
- [204] **Hélène Le G-G, Véronique A-M.** Hepatitis C, virological aspects. Elsevier Masson SAS. Volume 58, Issue 582, January 2019, Pages 23-26;58(582):23-6.
- [205] **Gupta E, Pandey P, Pandey S, Sharma MK, Sarin SK.** Role of hepatitis E virus antigen in confirming active viral replication in patients with acute viral hepatitis E infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2013;58:374-7.
- [206] **Chen Q, Yuan L, Wan J, Chen Y, Du C.** Colorimetric detection of hepatitis E virus based on reverse transcription loop mediated isothermal amplification (RT-LAMP) assay. *Journal of virological methods* 2014;197:29-33.
- [207] **Renou C, Nicand E, Pariente A, Cadranel JF, Pavio N.** [How to investigate and diagnose autochthonous hepatitis E?]. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:F27-35.
- [208] **Richard M, Ralph B, Linda M.** Viral Hepatitis. Reference Module in Biomedical Sciences. 2014;33:1-5.
- [209] **Bedoussa A FH, Paul S, Denis F, Maniez M, Buisson Y.** Formation biologie medicale : virus des hépatites A et E. Paris :Egoprim. decembre 1999;p.49.
- [210] **Bruce MG, Sanders EJ, Leake JA, Zaidel O, Bragg SL, Aye T, et al.** Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico. *Acta tropica* 2005;96:36-46.
- [211] **Mérien F, Berlioz-Arthaud A.** La leptospirose: une zoonose sous surveillance en nouvelle-caledonie et dans le pacifique. *Revue Francophone des Laboratoires* 2005;374:45-50.
- [212] **M.S.IFMT.** Sémin.Infect.Sysrem. Juil 2003.
- [213] **Sobhi M A.** La leptospirose humaine: situation épidémiologique au Maroc Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. 2018;page 55.
- [214] **Haute Autorité de Santé.** Diagnostic Biologique de la leptospirose 2010.

- [215] **Silva MV, Camargo ED, Batista L, Vaz AJ, Brandao AP, Nakamura PM, et al.** Behaviour of specific IgM, IgG and IgA class antibodies in human leptospirosis during the acute phase of the disease and during convalescence. *The Journal of tropical medicine and hygiene* 1995;98:268-72.
- [216] **Antoine B XI, Jean-François M.** Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme. *Revue Francophone Des Laboratoires* 2009;2009 (416) 65-70.
- [217] **El Assili H.** Recrudescence du plasmodium ovale dans le paludisme d'importation de l'Afrique. *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat* 2019.
- [218] **Murray CK, Gasser RA, Jr., Magill AJ, Miller RS.** Update on rapid diagnostic testing for malaria. *Clinical microbiology reviews* 2008;21:97-110.
- [219] **Thellier M DA, Cisse OA, San C, Biligui S, Silvie O, Dani M.** Diagnosis of malaria using thick bloodsmears: definition and evaluation of a faster protocol with improved readability *Ann Trop Med Parasitol* 2002;96:115-24.
- [220] **Driouich N.** Paludisme d'importation au Maroc, étude rétrospective de 2226 cas du paludisme d'importation enregistrés sur une période de 39 ans allant de 1968 à 2007 *2009;p 91.*
- [221] **Sébastien H, David B.** Le cytomégalovirus humain (CMVH).
- [222] **Haute Autorité de la Santé.** Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus 2015.
- [223] **Ajhoun A.** Infection à cytomégalovirus: Epidémiologie, Diagnostic et Prise en charge. *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat* 2019.
- [224] **Razonable RR, Humar A.** Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2013;13 Suppl 4:93-106.
- [225] **S.A. Ross ZN, S. Pati, S.B. Boppana.** Diagnosis of Cytomegalovirus Infections. *Infect Disord Drug Targets.* 2011 Oct; 11(5): 466–474.;11(5):466–74.

- [226] **Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Devi R, Rice P.** Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2003;37:1603-6.
- [227] **John E. B, Raphael D, Martin J. B.** Crumpacker CS: Cytomegalovirus (CMV). *Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition.* 2014.
- [228] **Bernard M. B, Hunter H.H, Margaret A. L, Robert S. J, Allan W. T, Sheryl B. L and Jill E. C.** Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports* 2006;55(14):pp. 1-17, CE-1-CE-4.
- [229] **Tebourski F, Slim A, Elgaaied A.** The significance of combining World Health Organization and Center for Disease Control criteria to resolve indeterminate human immunodeficiency virus type-1 Western blot results. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2004;48:59-61.
- [230] **Guan M.** Frequency, causes, and new challenges of indeterminate results in Western blot confirmatory testing for antibodies to human immunodeficiency virus. *Clinical and vaccine immunology : CVI* 2007;14:649-59.
- [231] **Koeck J.-L, Dubrous P, Coulot P, Blanchard de Vaucouleurs A.** Problèmes posés par l'interprétation des tests western-blot VIH-1 en 1997. *Revue Française des Laboratoires* 1997;1997(294):69-73.
- [232] **Greder Belan A, Chaplin C, Boussairi A.** Suivi biologique de l'infection à VIH chez l'adulte. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2008;23(2):95-102.
- [233] **Hakim H, Laurent A.** Méthodes d'analyse et de suivi de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine. *Revue Francophone des Laboratoires* 2009;2009(417):39-48:39-48.
- [234] **Loussert-Ajaka I, Ly TD, Chaix ML, Ingrand D, Saragosti S, Courouce AM, et al.** HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. *Lancet (London, England)* 1994;343:1393-4.
- [235] **Zouhair S, Roussin-Bretagne S, Moreau A, Brunet S, Laperche S, Maniez M, et al.** Group o human immunodeficiency virus type 1 infection that escaped detection in two immunoassays. *Journal of clinical microbiology* 2006;44:662-5.

- [236] **Ghosn J, Katlama C, Palich R.** Prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. EMC - Maladies infectieuses 2012;9(4).
- [237] **Taha B.** Les infections a VIH dans la région de Tanger (à propos de 80 cas). Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. 2019;p. 30.
- [238] **Urdea MS, Wilber JC, Yeghiazarian T, Todd JA, Kern DG, Fong SJ, et al.** Direct and quantitative detection of HIV-1 RNA in human plasma with a branched DNA signal amplification assay. AIDS (London, England) 1993;7 Suppl 2:S11-4.
- [239] **Lamoril J, Bogard M.** La quantification en biologie moléculaire: application à l'étude de la charge virale du virus VIH-1. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée 1996;11(5):325-32.
- [240] Lignes directrices consolidées sur l'utilisation des médicaments antirétroviraux pour la prévention et le traitement de l'infection à VIH : Recommandations pour une démarche de santé publique, OMS (2013) :<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>.
- [241] **Pilly E.** Maladies infectieuses et tropicales. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France)Paris: Alinéa Plus 2015
- [242] **Phillipe M.** Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH: recommandations du groupe d'experts : actualisation 2014 du rapport 2013 2014.
- [243] **Tresallet C, Royer B , Menegaux.** Chapitre 41: Infection des voies biliaires. FMU-SAMU de France Ugence 2009.
- [244] **Ratbi S.** Aspects thérapeutiques et évolutifs de l'hépatite virale B chronique [Thèse]. Médecine: Rabat 2012;109 p.
- [245] **Elaboudi S.** Indications et résultats du traitement par Entecavir des hépatites virales B chroniques [Thèse]. Médecine: Rabat 2015;97 p.
- [246] **Elyounssi M.** Evaluation de la fibrose hépatique dans la prise en charge de l'hépatite B et C : apport de Fibrotest-Actitest® [Thèse]. Médecine: Rabat 2014;99 p.
- [247] **World Health Organization.** Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. March 2015.

- [248] **Touré PS, Diop M M, Lô G, Sow-Sall A, Da Veiga JA, Sarr M M, et al.** Intêret du FibroScan® et des marqueurs biologiques de la fibrose hépatique, chez des sénégalais porteurs chroniques du virus de l'hépatite B faiblement répliatifs. *J Afr Hepatol Gastroenterol* 2015;10(1):14-20.
- [249] **Frulio N, Trillaud H.** Elastographie ultrasonore hépatique. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 2013;94:531-49.
- [250] **Emile C.** Les marqueurs non invasifs de fibrose hépatique. *OptionBio* 2013;487:23-4.
- [251] **Halfon P, Ouzan D, Cattan L, Cacoub P.** [The prognostic tools of hepatitis C virus infections]. *Presse Med.* 2004;33:542-3.
- [252] **Halfon P, Bourliere M, Penaranda G, Cacoub P.** [Noninvasive methods for predicting liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: alternatives to liver biopsy]. *Presse Med* 2007;36:457-66.
- [253] **Nousbaum JB, Cadranel JF.** Reste-t-il encore une place pour la ponction biopsie hépatique au cours de l'infection chronique par le virus C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:319-20.
- [254] **Elise R, Antoine C.** Évaluation de l'atteinte hépatique. *Actualités pharmaceutiques* 2008;480:14-5.
- [255] **Cadranel JF.** [Good clinical practice guidelines for fine needle aspiration biopsy of the liver: past, present and future]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:823-4.
- [256] **Wells RG.** The role of matrix stiffness in regulating cell behavior. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2008;47:1394-400.
- [257] **Bedossa P, Poynard T.** An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology (Baltimore, Md).* 1996;24:289-93.
- [258] **Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al.** Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clinical chemistry.* 2005;51:1867-73.

- [259] Menecier D, Fibromètre, 2011 (mise à jour 23/03/2013). Disponible sur <http://hepatoweb.com/fibrometres.php>.
- [260] **Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al.** SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2009;49:1821-7.
- [261] **Mallat A., Dhumeaux D.** Les marqueurs non invasifs de fibrose hépatique. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004: 179-190.
- [262] **Castera L, Fornis X, Alberti A.** Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of hepatology*. 2008;48:835-47.
- [263] **Benaissa BY.** La bithérapie pegylée et sa performances thérapeutique chez les patients atteints d'hépatite C naïfs , non répondeurs et rechuteurs. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
- [264] **Travi G, Pergam SA.** Cytomegalovirus pneumonia in hematopoietic stem cell recipients. *Journal of intensive care medicine*. 2014;29:200-12.
- [265] **Swanson EC, Schleiss MR.** Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatric clinics of North America*. 2013;60:335-49.
- [266] **Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al.** The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47:303-27.
- [267] **Benoist G, Ville Y.** *Fetal Matern Med Rev* 18:181–199, 2007.
- [268] **Carmichael A.** Cytomegalovirus and the eye. *Eye* (London, England). 2012;26:237-40.
- [269] **Biron KK.** Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral research*. 2006;71:154-63.
- [270] **Lutun P, Ramos-Taboada L, Pynn S, Duclos B, Veillon F.** *Angiocholites EMC* 2007.
- [271] **Fergus N, Colin J G.** *Médecine.EMC* 2015; 43:11.

- [272] **Gallix BP, Aufort S, Pierredon MA, Garibaldi F, Bruel JM.** Une angiocholite : comment la reconnaître ? Quelles conduites à tenir ? *Journal de radiologie* 2006;87(4-C2): 430-40.
- [273] **Runge MS.** Chapter 54 – Cholélithiase. *Médecine interne de Netter* 2011.
- [274] **Arai K, Kawai K, Kohda W, Tatsu H, Matsui O, Nakahama T.** Dynamic CT of acute cholangitis: early inhomogeneous enhancement of the liver. *AJR American journal of roentgenology.* 2003;181:115-8.
- [275] **Hoeffel C, Azizi L, Lewin M, Belkacem A, Arrivé L, Tubiana JM.** Bili-IRM et chirurgie biliaire. *Radiologie – Hôpital Saint-Antoine – Paris 1.*
- [276] **Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L.** Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World journal of hepatology.* 2012;4:68-73.
- [277] **JM Péron, Mansuy JM, Vinel JP.** Hépatites virales A et E. *Masson.* 2012.
- [278] **Bailly F, Zoulim, F.** Traitement de l'hépatite B. *Conduite thérapeutique. Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2008;32(5):S172-S8.
- [279] **De Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, Mele A, Paumgartner G, Pietrangelo A, Rodés J, Rosenberg W, Valla D.** EASL International consensus conference on hepatitis B. Consensus statement *J Hepatol* 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland;39 Suppl 1:S3-25.
- [280] **Vochelle V, Trepo C, P. Merle.** Traitement des hépatites virales chroniques. *Elsevier Masson SAS.* 2007;16:618-25.
- [281] **Cherradi Y.** Impact thérapeutique des génotypes de l'hépatite virale B : étude prospective à propos de 27 malades [Thèse]. *Médecine: Rabat.* 2011;91 p.
- [282] **Tazi S.** Hépatite Virale B: Actualités Diagnostiques et thérapeutiques [Thèse]. *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.* 2016;112 p.
- [283] **Haddouch M.** Traitement de l'hépatite virale B : profil marocain [Thèse]. *Médecine: Rabat.* 2012;107 p.
- [284] **Easl clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection.** *Journal of hepatology.* 2012;57:167-85.

- [285] **Derdabi O.** Génotypes du virus de l'hépatite B : répartition géographique ; différents aspects et corrélations [Thèse]. Médecine: Rabat. 2010;93 p.
- [286] **Antona D DF, Faliu B, Guerin N, Hirtz F, Urcun JM, et al.** Rapport du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Risque de contamination horizontale au sein de collectivité d'enfants en cas de présence d'un porteur du virus de l'hépatite B (VHB) et opportunité de vacciner la population contact 2015.
- [287] **Marcellin P.** [Treatment has a positive impact on the long-term evolution of chronic hepatitis B]. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34 Suppl 2:S99-102.
- [288] **Lebosse F, Zoulim F.** [Towards new therapeutic concepts to fight against chronic hepatitis B]. *Presse Med* 2016;45:1-3.
- [289] **Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al.** Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine* 2004;351:1206-17.
- [290] **Emmanuel G.** L'infection par le virus de l'hépatite Delta. Données françaises récentes. *Bull Epidemiol Hebd* 2015;19-20:347-52.
- [291] **Moradpour D, Negro F.** Hépatite D : oubliée mais pas disparue. *Rev Med Suisse.* 2010;6:1656-9.
- [292] **European Association for the Study of the Liver(EASL).** Recommandations de l'EASL sur le traitement de l'hépatite C 2015. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 |199-236.
- [293] **Haute Autorité de Santé (HAS) .** Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). juin 2014.
- [294] **Frédéric M, Nicolas T.** Actualités du traitement de l'hépatite C. 2018 Elsevier Masson SAS. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2018.11.006>.
- [295] **McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al.** Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *The New England journal of medicine.* 2009;361:580-93.

- [296] **Yang PL, Gao M, Lin K, Liu Q, Villareal VA.** Anti-HCV drugs in the pipeline. *Current opinion in virology.* 2011;1:607-16.
- [297] Recommendation EASL 2018 *journal of hepatology* 461 – 511.
- [298] **Ghennouni F E.** Prise en charge de l'hépatite C en 2009: Place du Génotypage. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. 2019.
- [299] **Hiroz P, Gouttenoire J, Dao Thi VL, Doerig C, Moradpour D, Roland Sahli, Amalio T.** Mise à jour sur l'hépatite E. *Rev Med Suisse* 2013;9:1594-8.
- [300] **Kamar N, Abravanel F, Garrouste C, Cardeau-Desangles I, Mansuy JM, Weclawiak H, et al.** Three-month pegylated interferon-alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2010;25:2792-5.
- [301] **Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al.** Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology.* 2011;140:1481-9.
- [302] **Mallet V, Nicand E, Sultanik P, Chakvetadze C, Tesse S, Thervet E, et al.** Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Annals of internal medicine.* 2010;153:85-9.
- [303] **Pappas G, Cascio A.** Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections. *International journal of antimicrobial agents* 2006;28:491-6.
- [304] **Paul N L, David AH.** *Leptospira species (Leptospirosis).* Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone-Elsevier: london 2010;Vol 2:3059-65.
- [305] **McClain JB, Ballou WR, Harrison SM, Steinweg DL.** Doxycycline therapy for leptospirosis. *Annals of internal medicine* 1984;100:696-8.
- [306] **Watt G, Padre LP, Tuazon ML, Calubaquib C, Santiago E, Ranoa CP, et al.** Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet (London, England)* 1988;1:433-5.

- [307] **Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susaengrat W.** Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2003;36:1507-13.
- [308] **Meaudre E, Asencio Y, Moncriol A, Martinaud C, Graffin B, Palmier B, Goutorbe P.** Immunomodulation au cours d'un cas de leptospirose grave avec défaillance multiviscérale: échanges plasmatiques, immunoglobulines ou corticoïdes? *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation Elsevier* 2008.
- [309] **Tappero J, Ashford D and Perkins B.** *Leptospira species (Leptospirosis). Principles and practice of infectious diseases*, ed. B.J.D.R.e. Mandell GL. Churchill Livingstone: Philadelphia. 2495-2501.
- [310] **Routy JP, Blanc AP, Costello R, Eucalipto J et al .** Intérêts des gammaglobulines intraveineuses à forte dose au cours d'une thrombopénie dans un cas de leptospirose. *La Presse médicale* 1988;17(1).
- [311] **Hervé D, Déborah D-P, Jean Luc P, Sophie Z-H, Bruno J, Jean Baptiste D.** Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clinical infectious Diseases* 1997;25(3):720-4.
- [312] **Organisation Mondiale de la Santé.** Directives pour le traitement du paludisme 2ème édition 2011.
- [313] **Leruez-Ville M, Ville Y.** Optimum treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Expert review of anti-infective therapy* 2016;14:479-88.
- [314] **Phillipe M.** Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH: recommandations du groupe d'experts : actualisation 2014 du rapport 2013. 2014.
- [315] **Chaix M-L Ghosn J.** Actualités dans la prise en charge du VIH-1. *Médecine thérapeutique* 16(1):p. 39-46.
- [316] **Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, et al.** Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS (London, England)* 2009;23:2289-300.

- [317] **Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H, Wirden M, Agher R, Schneider L, et al.** Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. *AIDS (London, England)* 2003;17:209-14.
- [318] **Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B, et al.** Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *The New England journal of medicine* 2003;348:2175-85.
- [319] **Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M, et al.** Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *The New England journal of medicine* 2003;348:2186-95.
- [320] **Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al.** Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *The New England journal of medicine* 2008;359:1429-41.
- [321] **Steigbigel R.T Cooper DA, Kumar P.N, Eron J.E, Schechter M, Markowitz M, Loutfy M.R, Lennox J.L, Gatell J.M, and Rockstroh J.K.** Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):p. 339-54.
- [322] **Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al.** Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2009;374:796-806.
- [323] **Jean-Louis Payen Fabrice M.** La cholécystite aiguë lithiasique, diagnostic, critères de gravité, traitement. Quand et comment chercher une lithiase de la voie biliaire principale? Comment traiter une lithiase de la voie biliaire principale, associée ou non à une lithiase vésiculaire? *Post'U FMC-HGE* 2011;287-298.
- [324] **Strady C.** Infections des voies biliaires. 18es Journées Nationales d'Infectiologie, Saint-Malo 2017.
- [325] **Moutei H.** Guide pratique des urgences chirurgicales viscérales. Centre Hospitalier Universitaire Hassane II- Fes 2013.
- [326] **El Kadi I.** Prise en charge des abgiocholites lithiasiques. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat 2016.

- [327] **Cotton B, Lehman G.** Traitement chirurgical traditionnel de la LVBP. Techniques chirurgicales. Appareil digestif. EMC Hépatologie 2000;1 40-930.
- [328] **Marcel M and al.** Cholangiographieper-opératoire dans les cholécystéctomies sous laparoscopie. JChir 1992;129(11) 494.
- [329] **Bismuth H.** L'échographie per-opératoire du foie et des vois biliaires. Flammarion Médecine Edit 1998.
- [330] **Tissot E.** Valeur de la cholédoscopie per-opératoire. Lyon chir 1997 87 5.
- [331] **Mourot J.** Cholécystectomie par laparotomie pour lithiase vésiculaire. EMC-Techniques chirurgicales - Appareil digestif 2006;1-12:40-920.
- [332] **Mutter D, Jourdan I.** [Techniques for extraction and biliary drainage with laparoscopy]. Journal de chirurgie 2004;141:36-9.
- [333] **Frédéric B, Bertrand M.** Cholécystectomie et exploration de la voie biliaire principale par coelioscopie : Traitement coelioscopique de la lithiase de la voie biliaire principale Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS 2003;40-950.
- [334] **Prat F, De Baere T, Pelletier G.** Instrumental non-surgical treatment of intra- and extrahepatic biliary diseases. EMC - Hépatologie 2004;1(1):15-34.
- [335] **Daldoul S, Moussi A, Zaouche A.** T-tube drainage of the common bile duct choleperitoneum: etiology and management. Journal of visceral surgery 2012;149:e172-8.
- [336] **Lechaux J-P, Lechaux D.** Anastomoses bilio digestives dans la lithiase biliaire. EMC-techniques chirurgicales-Appareil digestif 2007;40:1-12.
- [337] **Karsenti D.** Prise en charge endoscopique des calculs de la voie biliaire principale. Calculs résiduels, angiocholite et empierrement cholédocien. Journal of visceral surgery 2013;150(3):S39-S46.
- [338] **Amato R, Pautrat, K., Pocard, M., Valleur, P.** Traitement laparoscopique de la lithiase de la voie biliaire principale. Journal de Chirurgie Viscérale 2015;152(3):180-5.

- [339] **Bobby VM Dasari CJT, Kurinchi Selvan Gurusamy, David J Martin, Gareth Kirk, Lloyd McKie, Tom Diamond, Mark A Taylor.** Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. Cochrane Database of Systematic Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.
- [340] **El Ghouli N.** Hépatite virale A: Vaccin et hépatite fulminante Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat 2015.
- [341] **Benyaich Z.** Etude du statut immunitaire de l'hépatite A au Maroc. Rabat : Université Mohammed VI 2013;119.2013.
- [342] **Tazi S.** Hépatite Virale B: Actualités Diagnostiques et thérapeutiques [Thèse]. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat 2016;112 p.
- [343] **Lefrère J-J.** Guide pratique des hépatites virales. 1998: (DEPRECIATED).
- [344] **Charkaoui N.** Hépatite B et grossesse : revue de la littérature [Thèse]. Médecine: Rabat 2010;93 p.
- [345] **Jegoura F.** Séroprévalence de l'hépatite B,C, VIH chez les donneurs de sang à l'hôpital Militaire de Rabat [these]. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat 2018;23 p.
- [346] **Ifleh M, et al.** La transfusion au Maroc : mise au point sur la réglementation. Méd droit (Paris) (2017), <https://doi.org/10.1016/j.meddro.2018.04.005>.
- [347] **Astagneau P.** Prévention de l'hépatite C en milieu de soins. Médecine et maladies infectieuses 1999;29(5):345-7.
- [348] **Batallan A, Faucher P, Poncelet C, Demaria F, Benifla JL, Madelenat P.** [Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: recent news about the benefit of caesarean sections]. Gynecologie, obstetrique & fertilité 2003;31:964-8.
- [349] **Betty M.** Hépatite C: Deux vaccins à l'assaut du virus. Science&Santé novembre-décembre 2011;n°5.
- [350] **Thomassin MN.** l'hépatite virale E nouveautés depuis l'an 2000 [Thèse]. Université Henri Poincaré, NANCY 1, Faculté de Pharmacie Mars 2011;71-74p.

- [351] **Perez-Gracia MT, Garcia M, Suay B, Mateos-Lindemann ML.** Current Knowledge on Hepatitis E. *Journal of clinical and translational hepatology* 2015;3:117-26.
- [352] **F Pages, E Orlandi-Pradines, V Corbel.** Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Medecine et maladies infectieuses* 2007;37 153 – 61.
- [353] **Gaüzère B-A, Pierre A.** E.R.U. recommandations en matière de paludisme. Croix-rouge française, Version 3 mars 2004; <http://medecinetropicale.free.fr/cours/crfpalu.pdf>.
- [354] **Scholte EJ, Knols BG, Takken W.** Infection of the malaria mosquito *Anopheles gambiae* with the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae* reduces blood feeding and fecundity. *Journal of invertebrate pathology* 2006;91:43-9.
- [355] **Ernst-Jan S, Bart GJ K, Willem T.** Autodissemination of the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae* amongst adults of the malaria vector *Anopheles gambiae*. *Malaria Journal* 2004;3:45.
- [356] **Organisation Mondiale de la Santé.** La lutte antivectorielle - Méthodes à usage individuel et communautaire - Sous la direction de Jan A. Rozendaal. Genève 1999 <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/who/lutte.pdf>: consulté le 10/09/2019.
- [357] **Guillet P, N'Guessan R, Darriet F, Traore-Lamizana M, Chandre F, Carnevale P.** Combined pyrethroid and carbamate 'two-in-one' treated mosquito nets: field efficacy against pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus*. *Medical and veterinary entomology* 2001;15:105-12.
- [358] **Sreehari U, Razdan RK, Mittal PK, Ansari MA, Rizvi MM, Dash AP.** Impact of Olyset nets on malaria transmission in India. *Journal of vector borne diseases* 2007;44:137-44.
- [359] **Charlwood JD, Alcantara J, Pinto J, Sousa CA, Rompao H, Gil V, et al.** Do bednets reduce malaria transmission by exophagic mosquitoes? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2005;99:901-4.

- [360] **Guillet P, Alnwick D, Cham MK, Neira M, Zaim M, Heymann D, et al.** Long-lasting treated mosquito nets: a breakthrough in malaria prevention. *Bull World Health Organ* 2001;79:998.
- [361] **Gilles Brücker, Didier H.** Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Les principales nouveautés du Règlement sanitaire international (RSI). Institut de veille sanitaire 2007;n°24.
- [362] **McCarthy FP, Giles ML, Rowlands S, Purcell KJ, Jones CA.** Antenatal interventions for preventing the transmission of cytomegalovirus (CMV) from the mother to fetus during pregnancy and adverse outcomes in the congenitally infected infant. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011:Cd008371.
- [363] **Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H.** Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 2009;58:1-207.
- [364] **Kotton CN.** CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013;13 Suppl 3:24-40.
- [365] **E P.** Maladies infectieuses et tropicales. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France)Paris: Alinéa Plus. 2015; .
- [366] **World Health Organization.** Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations – 2016 Update [Internet]. Geneva2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379694/>.

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 بوانزع 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 07

سنة : 2020

الأسباب المعدية ليرقان مصحوب بالحمى

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة صوالحة اسماعيل موني داهو

المترددة في 04 يونيو 1990 بموروني (جزر القمر)

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : اليرقان؛ الحمى؛ الفيروسات؛ التهاب الكبد؛ التلقيح

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ميمون زوهدي
مشرف	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة السيد ياسين سخسوخ
عضو	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة السيد أحمد كاوي
عضو	أستاذ في طب الأطفال السيدة سكبنة الحمزاوي
عضو	أستاذة في علم الأحياء الدقيقة السيدة سعيدة طلال
	أستاذة في الكيمياء الحيوية