



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tébessi -Tébessa-



Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie appliquée

Mémoire de Master

Domaine : Science de la nature et de la vie.

Filière : Science Biologiques

Option : Microbiologie appliquée à la santé et à l'environnement

Thème

Diagnostic et suivi biologique des hépatites virales C chroniques

Présentée par :

Mlle. MELLOUK Bouchra
Mlle. ARIBIA Manel

Soutenu le : 17/06/2019

Devant le jury

Dr. Belbel Z	M.C.B	Université Larbi Tébessi	Présidente
Mr. Zouaoui N	M.A.A	Université Larbi Tébessi	Examineur
Dr. Boukoucha Mourad	M.C.B	Université Larbi Tébessi	Rapporteur

Année universitaire : 2018 - 2019



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tébessi -Tébessa-



Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie appliquée

Mémoire de Master

Domaine : Science de la nature et de la vie.

Filière : Science Biologiques

Option : Microbiologie appliquée à la santé et à l'environnement

Thème

Diagnostic et suivi biologique des hépatites virales C chroniques

Présentée par :

Mlle. MELLOUK Bouchra
Mlle. ARIBIA Manel

Soutenu le : 17/06/2019

Devant le jury

Dr. Belbel Z	M.C.B	Université Larbi Tébessi	Présidente
Mr. Zouaoui N	M.A.A	Université Larbi Tébessi	Examineur
Dr. Boukoucha Mourad	M.C.B	Université Larbi Tébessi	Rapporteur

Année universitaire : 2018 - 2019

ملخص

تعد الإصابة بفيروس التهاب الكبد الوبائي (سي) مشكلة صحية عالمية. مع تأثير متعدد الأشكال، من التهاب الكبد المزمن إلى التليف المتقدم، بما في ذلك سرطان الكبد. يهدف عملنا إلى: تحديد مدى إيجابية المؤشر المصلي للالتهاب الكبدي المزمن (سي)، في المرضى الموجهين نحو مختبرين من بلدية تبسة (المدينة الرئيسية) لولاية تبسة، الكائنة بشرق الجزائر، خلال الأشهر الخمسة من التدريب البحثي، الدراسة امتدت إلى مسح بأثر رجعي لمدة عامين 2017 و2018، تم خلالها إدراج بلديات أخرى من الولاية. الهدف الثاني من هذه الدراسة هو: المتابعة البيولوجية للمرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن تحت العلاج، وهذا بأثر رجعي. تم إجراء التشخيص (الفحص) خلال فترة التدريب من خلال تقنية إنزيمية غير مباشرة. فيما يخص الدراسة بأثر رجعي؛ تم إنشاء ورقة استغلال لجمع المعلومات. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها ارتفاع إيجابية المؤشر المصلي، (1.17%)، (0.96%)، (1.90%) والتي سجلت في 2017 و2018 وفترة التدريب البحثي على التوالي، هذا مقارنة مع النسبة الوطنية المقدرة (0.1%). كشف عملنا أن أعلى النسب في الفحص قد لوحظت في البالغين، مع تسجيل أغلبية نسوية. وكانت هذه الأخيرة هي الأكثر تضرراً من هذه العدوى الفيروسية (61%) في عام 2017 ، (58.10%) في عام 2018. فيما يتعلق بمتابعة المرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن تحت العلاج. تبين أن النمط الجيني 1b هو الغالب (88.06%)، يليه النمط الجيني 2a/2c (11.94%). أثبت العلاج الثلاثي فعاليته، مقارنة بالمعالجة الثنائية للتخلص التام من الحمض النووي الريبي الفيروسي. هذا ما لم يلاحظ مع غالبية المرضى. مما يبرر استمرار اضطرابات، النشاط الكيميائي الحيوية، الدموي، تطور الاضطرابات التليفية والنشاط الالتهابي الفيروسي.

الكلمات المفتاحية: التهاب الكبد الفيروسي C ، التشخيص ، المؤشر المصلي ، المتابعة البيولوجية.

Abstract

Infection with the hepatitis C virus (HCV) is a global public health problem. With a very variable long-term impact, from chronic hepatitis to advanced fibrosis, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Our work had two objectives: to determine, the seroprevalence of the chronic hepatitis C in the population directed towards two laboratories of the municipality of Tébessa (Chief town) East-Algeria, during the five months of our prospection apprenticeship, then study was extended to a retrospective survey for the two years 2017 and 2018, introducing other municipalities of the Wilaya. The second objective of this study: is the biological monitoring of patients with chronic viral hepatitis under treatment, with a retrospective aspect. The diagnosis (screening) carried out during the training period was carried out by means of an indirect Immuno-enzymatic technique. Concerning the retrospective study; an exploitation sheet was established for the collection of information. The results obtained showed an elevation of seroprevalence, (1.17%), (0.96%), (1.90%) registered in 2017, 2018 and in our apprenticeship respectively, compared to that estimated national (0.1%). Our work detected that the highest frequency of referral for screening was observed in Adults, with a predominance of women. The latter were the most affected by this infection (61%) in 2017, (58.10%) in 2018. Regarding patient follow-up. Genotype 1b is the predominant (88.06%), followed by genotype 2a / 2c (11.94%). For its part, triple therapy has shown efficiency, compared to dual therapy for the total elimination of viral RNA. The latter has not been observed in the majority of patients. This justifies the persistence of disturbances, biochemical, hematological, fibrotic activity and necro-inflammatory in these patients.

Key words: Viral hepatitis C, diagnosis, seroprevalence, biological monitoring.

RESUME

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), constitue un problème de santé publique mondial. Avec un impact à long terme très variable de l'hépatite chronique à la fibrose avancée, en passant par la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Notre travail a eu deux objectifs : déterminer, la séroprévalence de l'hépatite C chronique dans la population orientée vers deux laboratoires de la commune de Tébessa (Chef-lieu) Est-Algérie, pendant les cinq mois de notre stage de prospection, étude élargi à une enquête rétrospective pour les deux années 2017 et 2018, en introduisant d'autres communes de la Wilaya. Le deuxième objectif de cette étude : est le suivi biologique des malades atteints d'hépatites virales chroniques sous traitement, avec un aspect rétrospectif. Le diagnostic (dépistage) mené pendant la période de stage a été réalisé grâce à une technique Immuno-enzymatique indirect. Concernant, l'étude rétrospective; une fiche d'exploitation a été établie pour la collecte des informations. Les résultats obtenus ont montrés une élévation de la séroprévalence, (1,17%), (0,96%), (1,90 %) enregistrée en 2017, 2018 et pendant la période de stage respectivement par rapport à celle national estimé à (0,1%). Notre travail a apprécié que la fréquence d'orientation la plus élevée pour un dépistage a été observée chez les Adultes, avec une prédominance des femmes. Ces derniers ont été les plus touchés par cette infection (61%) en 2017, (58,10%) en 2018. Concernant le suivi des malades. Le Génotype 1b est le prédominant (88,06 %), suivi par le génotype 2a/2c (11,94 %). De son côté, la trithérapie a montré une efficacité par rapport à la bithérapie pour l'élimination total de l'ARN virale. Cette dernière n'as pas été observée chez la majorité des malades. Ce qui justifie la persistance des perturbations, biochimiques, hématologiques, activité fibrotique et nécro-inflammatoire chez ces malades.

Mots clés : Hépatite virale C, diagnostic, séroprévalence, suivi biologique.

Remerciement

Au terme de ce modeste travail, nous tenons à exprimer notre remerciement et notre profonde gratitude avant tout à "Dieu" le tout puissant de nous avoir guidé durant toutes les années et de nous donner le courage, la volonté, et la patience pour accomplir ce travail.

*Nous voulons exprimer nos sincères remerciements et notre grand respect à notre encadreur **Dr. Boukoucha Mourad** pour l'aide et l'assistance qu'il nous a fournis afin de nous permettre de mener à bien et à terme ce mémoire de fin d'études.*

Pour avoir accepté de diriger ce travail, et pour ces précieux conseils, son suivie, et son assistance durant toute la préparation de ce mémoire.

Nos remerciements aussi chaleureux à l'ensemble des membres de jury de ce mémoire :

*Nos plus vifs remerciements à **Dr. Belbel Z**, pour avoir accepté de présider ce jury de notre mémoire et de nous faire l'honneur de juger ce travail. Nous lui adresse nos sincères remerciements ainsi que nos profondes gratitude.*

*Nos remerciements vont également à **Mr. Zouaoui N**; qui a bien voulu accepter d'être membre de ce même jury et de nous faire l'honneur de juger ce travail.*

Nous tenons à remercier également tout les enseignants du département de Biologie Appliquée Sans oublier tout le personnel de service médecine interne de l'établissement de santé publique Bouguerra Boularas, Tidjani Haddam, 120 lits, Mohamed Chbouki.

A tout nos familles pour leur amour.

Enfin nous remercions toutes les personnes qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à l'aboutissement de ce travail.

Dédicace



Je dédie ce mémoire,

A tous ceux qui me sont proches et chers, mes parents, Pour leur soutien permanent dans mes études et dans ma Vie, leur confiance en moi, leurs encouragements, et leur amour.

A mes frères : Marouen, Islam

A mes sœurs, pour leur support continuel et leur amour

Meriem, Takoua, Wafa, Khadidja

Un merci particulier à mes oncles : Djamel, Houcine, Ismail.

A mes tentes : Zina, Fatma Zina, Nadjet, Basma.

Et à toutes mes amies.

M. Bouchra

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux	Titres	Pages
01	Classification de virus de l'hépatite C.	5
02	Correspondance entre la valeur du score Fibrotest et le stade de fibrose.	28
03	Correspondance entre la valeur de l'Actitest et l'activité nécrotico- inflammatoire.	28
04	Différents composant de Kit ELISA Monolisa anti-HCV PLUS Version 3. KIT (BIORAD) pour dépistage de l'Ac anti-HCV.	35
05	Récapitulatif des demandes de dépistage des Ac Anti HCV pendant 2017 et 2018.	42
06	Répartition des malades selon la stratégie de la thérapie antivirale.	48
07	Valeurs des charges virales dans la population étudiée.	49
08	Répartition de la charge virale non détecté après le traitement selon le sexe dans la population étudiée.	49
09	Récapitulatif de la détermination de génotype dans la population étudiée.	50
10	Génotypes de virus de l'hépatite virale C identifiés dans la population étudiée	51

LISTE DES FIGURES

Figures	Titres	Pages
01	Représentation schématique du HCV	5
02	Cycle Viral du VHC.	6
03	Arbre phylogénétique du virus de l'Hépatite C.	7
04	Anatomie externe du foie.	8
05	Réponse immunitaire innée intracellulaire à HCV.	15
06	Principes d'utilisation de l'Oraquick.	23
07	Interprétation et résultats.	23
08	Principe d'ELISA indirect.	24
09	Présentation de la région de Tébessa.	31
10	Prélèvement et centrifugation de l'échantillon.	34
11	Principales étapes de la chaîne ELISA de type indirect.	38
12	Répartition des patients orientés pour un dépistage des Ac Anti HCV selon l'âge.	40
13	Répartition des patients orientés pour le dépistage des Ac Anti HCV selon le Sexe.	40
14	Résultat du Test Immuno-enzymatique indirect.	41
15	Répartition des patients selon le dépistage positif et négatif des Ac Anti HCV.	41
16	Répartition des patients Ac Anti HCV positifs selon le sexe.	42
17	Répartition des demandes de dépistage selon le sexe	43
18	Répartition des patients Ac Anti HCV (Positifs, Négatif et Douteux)	43
19	Répartition géographique des patients Ac Anti HCV positifs	44
20	Répartition des patients Ac Anti HCV positif selon le sexe	44
21	Répartition des demandes de dépistage selon le sexe	45
22	Répartition des patients Ac Anti HCV (positifs, négatif et douteux)	45
23	Répartition géographique des patients AC Anti HCV positifs	46
24	Répartition des patients Ac Anti HCV positif selon le sexe	46
25	Répartition des patients atteint d'hépatites virales C chronique sous traitement selon l'âge.	47

26	Répartition des patients atteint d'hépatites virale C chroniques sous traitement selon le sexe.	48
27	Répartition de la réalisation de la charge virale selon le sexe.	49
28	Répartition des charges virales non détecté après le diagnostic selon le sexe.	50
29	Répartition de la thérapie antivirale chez les malades à HCV génotype 1b.	51
30	Traitement des patients atteints de génotype 2a/2c.	52
31	Variabilités des (ALAT) chez les malades de deux sexes.	53
32	Variabilités des (ASAT) chez les malades de deux sexes.	54
33	Variabilité de l'albumine sanguine selon le sexe.	54
34	Variabilité des phosphatases alcalines selon le sexe.	55
35	Variabilité des Gamma GT selon le sexe.	56
36	Variabilité de bilirubine totale selon le sexe.	57
37	Variabilité de la bilirubine directe selon le sexe.	58
38	Variabilité de l'Hémoglobine glyquée selon le sexe.	59
39	Variabilité des plaquettes selon le sexe.	59
40	Répartition des patients selon les techniques utilisées pour estimer le stade de fibrose et de nécrotico-inflammatoire.	60
41	Répartition des malades selon le degré de la fibrose.	61
42	Répartition des malades selon le degré de l'activité nécrotico-inflammatoire.	61

LISTE DES ABREVIATIONS

- A** : Activité nécrotico-inflammatoire
- AAD** : Activité Antivirale Direct
- AASLD** : American Association for the Study of Liver Disease
- Ac** : Anticorps
- ACD** : Acide de Citrate Dextrose
- ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique
- ADNc** : Acide Désoxyribo-Nucléique complémentaire.
- Ag** : Antigène
- ALAT** : Alanine Amino Transférase
- ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
- ANDEM** : Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation
- ARN** : Acide Ribo-Nucléique
- ASAT** : Aspartate Amino Transférase
- CD** : Cellule Dendritique
- CDC** : Centres for Disease Control and Prevention
- CE** : Cholestérol Estérifié
- CL** : Cholestérol Libre
- CYP450** : Cytochromes P450
- DENV** : Virus de la dengue
- DO** : Densité Optique
- EASL** : Européen Association for the Study of the Liver.
- EIA** : Enzyme Immuno Assay
- EDTA** : Ethylène Diamine Tétra Acétique.
- ELISA** : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- EPH** : Etablissement Hospitalier Publique
- F** : Fibrose
- FDA** : Food and Drug Administration
- GBD** : Global Burden of Disease
- GBV** : Virus des Hépatites G
- GGT** : Gamma- Glutamyl Transpeptidase
- HCC** : Carcinome Hépatocellulaire
- HCV** : Virus de l'Hépatite C

IDSA : Infectious Disease Society of America.

IFN : Interféron

IgG : Immunoglobulines de type G

IP : Inhibiteurs de protéase

JEV : Virus de l'Encéphalite Japonaise

MEC : Matrice Extracellulaire

MMP : Matrix Metalloprotéase

N : Normal

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

NANBH : Non -A Non- B Hépatite

NK : Natural Killer

NS : Non Structurelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PAL : Phosphatases Alcalines

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

PCR : Polymérase Chain Réaction

PEG : Poly Ethylène Glycol

PL : Phospholipide

PTS : Point de Transfusion Sanguine.

RBV: Ribavirine

RT-PCR : Reverse Transcription - Polymérase Chain reaction

TG : Triglycéride

TGO : Glutamate-Oxaloacétate Transaminase

TGP : Glutamate-Pyruvate Transaminase

TMA : Transcription Médiée d'Amplification

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

UI : Unités Internationales

VHA : Virus de l'Hépatite A

VHB : Virus de l'Hépatite B

VIH : Virus de l'Immuno Déficience Humaine

VS : Valeur Seuil

YFV : Yellow Fever Virus

Table des matières

ملخص

Abstract

Résumé

Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Table des matières

Introduction..... 1

Synthèse Bibliographique

I.	Notions Générales.....	4
I.1.	Virus de l'hépatite C.....	4
I.1.1.	Historique.....	4
I.1.2.	Classification et structure virale.....	4
I.1.3.	Cycle de multiplication.....	5
I.1.4.	Génotypes de virus de l'hépatite C.....	7
I.2.	Anatomie et physiologie de foie.....	8
I.2.1.	Anatomie de foie.....	8
I.2.1.1.	Morphologie externe.....	8
I.2.1.2.	Composition cellulaire.....	9
I.2.1.2.1.	Les hépatocytes	9
I.2.1.2.2.	Les cholangiocytes.....	9
I.2.1.2.3.	Les cellules endothéliales	9
I.2.1.2.4.	Les cellules de Kupffer	9
I.2.1.2.5.	Les cellules stellaires	9
I.2.1.2.6.	Les granulocytes	10
I.2.1.2.7.	Les cellules ovales.....	10
I.2.1.2.8.	La matrice extracellulaire	10
I.2.2.	Physiologie de foie.....	10
I.2.2.1.	Métabolisme des glucides.....	10

I.2.2.2.	Métabolisme des lipides.....	10
I.2.2.3.	Métabolisme des protéines.....	11
I.2.2.4.	Synthèse et sécrétion de la bile.....	11
I.2.2.5.	Détoxification.....	11
I.3.	Physiopathologie de l'infection virale C chronique.....	12
I.3.1.	Mécanismes de la persistance virale.....	12
I.3.1.1.	Mécanismes viraux.....	12
I.3.1.1.1.	Cinétique de la réplication virale.....	12
I.3.1.1.2.	Variabilité génétique du VHC.....	12
I.3.1.2.	Mécanismes immunitaires.....	13
I.3.1.2.1.	Réponse non spécifique à l'infection.....	13
I.3.1.2.2.	Réponse humorale anti-VHC.....	13
I.3.1.2.3.	Réponse cellulaire anti-VHC.....	13
I.3.1.2.4.	Facteurs génétiques liés à l'hôte.....	13
I.3.2.	Mécanismes pathogéniques de l'hépatite virale C chronique.....	14
I.3.3.	Les formes cliniques des hépatites virales C.....	15
I.3.3.1.	La Forme aiguë.....	15
I.3.3.2.	La Forme Chronique.....	16
I.4.	Epidémiologie de l'infection virale C.....	16
➤	Les facteurs de risque et les modes de contamination.....	18
I.5.	Traitement de l'Hépatite virale C chronique.....	19
I.5.1.	Différents types de molécules antivirales.....	19
I.5.1.1.	L'interféron.....	19
I.5.1.2.	La Ribavirine.....	20
I.5.1.3.	Inhibiteurs de La NS3 / 4A.....	20
I.5.1.4.	Inhibiteurs de la NS5A.....	20
I.5.1.5.	Inhibiteurs de la NS5B.....	21
I.5.2.	Stratégie de la thérapie antivirale.....	21
I.5.2.1.	Bithérapie.....	21
I.5.2.2.	Trithérapie.....	21
I.6.	Diagnostic et suivi biologique des hépatites virales C chroniques.....	22
I.6.1.	Détermination de facteurs de risque.....	22
I.6.2.	Diagnostic biologique spécifique de l'infection virale C chronique.....	22

I.6.2.1.	Principe des tests de dépistage pour la Détection des anticorps anti-VHC.	22
I.6.2.1.1.	Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD).....	22
I.6.2.1.2.	Test Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA).....	24
➤	Principe de Test.....	24
I.6.2.2.	Détermination et quantification d'ARN du HCV.....	24
I.6.2.2.1.	Principe de la Technique de détection qualitative de l'ARN du l'HCV.....	25
I.6.3.	Suivi biologique de l'hépatite virale C Chronique par le HCV.....	25
I.6.3.1.	Tests virologiques pour le suivi de l'hépatite virale C chronique.....	25
I.6.3.1.1.	Détermination du génotype.....	25
I.6.3.1.2.	Détermination de La charge virale.....	26
I.6.3.2.	Principaux tests biochimiques utilisés pour le suivi l'infection virale C chronique.....	26
I.6.3.2.1.	Les transaminases.....	26
I.6.3.2.2.	La gamma- glutamyl transpeptidase(GGT).....	26
I.6.3.2.3.	Bilirubine.....	26
I.6.3.2.4.	L'albumine.....	27
I.6.3.2.5.	Les Phosphatases alcalines.....	27
I.6.3.2.6.	Le Cholestérol.....	27
I.6.3.3.	Appréciation histologique de l'hépatite virale C chronique.....	27
I.6.3.3.1.	Les tests non invasifs.....	27
I.6.3.3.2.	Le Fibrotest.....	27
I.6.3.3.3.	L'Actitest.....	28
I.6.3.3.4.	Le Fibroscan.....	29

PARTIE EXPERIMENTALE

II.	MATERIEL ET METHODES.....	30
II.1.	Cadre et objectifs de l'étude.....	30
II.2.	Présentation de la région d'étude.....	31
II.3.	Population d'étude.....	32
II.3.1.	Etude prospective (période de stage) (dépistage).....	32
II.3.2.	Etude rétrospective (sur dossier).....	32
II.3.2.1.	Dépistage.....	32
II.3.2.2.	Suivi des malades sous traitement.....	32
II.4.	Recueil de données.....	32

II.5.	Explorations.....	33
II.5.1.	Etude prospective pendant la période de stage.....	33
II.5.1.1.	Echantillon biologique.....	33
II.5.2.2.	Recherche des Anticorps Anti-HCV.....	34
II.5.2.2.1.	Protocole opératoire.....	36
II.5.2.2.2.	Calcul de l'absorbance et critères de validation.....	38
II.5.2.2.3.	Calcul / Interprétation des résultats.....	38
II.6.	Analyses des données.....	39

III. Résultats

III.1.	Etude prospective	40
III.1.1.	Dépistage selon l'âge.....	40
III.1.2.	Dépistage selon le sexe.....	40
III.1.3.	Dépistage positif des AC anti-HCV.....	41
III.1.4.	Dépistage positif selon le sexe.....	41
III.1.5.	Co-infection HCV- HBV.....	42
III.2.	Etude Rétrospective (Dépistage).....	42
III.2.1.	Caractéristiques de dépistage concernant les deux années 2017 et 2018...	43
III.2.1.1.	Dépistage	43
III.2.1.1.1.	Sexe des malades.....	43
III.2.1.1.2.	Dépistage positif des AC anti-HCV.....	43
III.2.1.1.3.	Dépistage positif selon le sexe.....	44
III.2.1.1.4.	Co-infection HCV- HBV.....	44
III.2.1.2.	Dépistage	45
III.2.1.2.1.	Dépistage selon le sexe.....	45
III.2.1.2.2.	Dépistage positif des AC anti-HCV.....	45
III.2.1.2.3.	Dépistage positif selon le sexe.....	46
III.2.1.2.4.	Co-infection HCV- HBV.....	46
III.3.	Etude rétrospective (Suivi des malades sous traitement).....	47
III.3.1.	Profil épidémiologique.....	47
III.3.1.1.	Age des malades.....	47
III.3.1.2.	Sexe des malades.....	47
III.3.2.	Aspects thérapeutique.....	48
III.3.2.1.	Répartition de la stratégie de traitement selon le sexe.....	48

III.3.3.	Profil virologique.....	48
III.3.3.1.	La charge virale.....	48
III.3.3.1.1.	Répartition des malades dont la charge virales est devenue non détectable selon la stratégie de traitement.....	50
III.3.3.2.	Génotype.....	50
✓	Stratégie de traitement et génotypes déterminés.....	51
✓	Répartition des malades à charge virale indétectable et génotypes.....	52
III.3.4.	Profil biologique.....	52
III.3.4.1.	Profil biochimique.....	52
III.3.4.1.1.	Les transaminases (ALAT et ASAT).....	52
III.3.4.1.2.	Le taux d'albumine sanguin.....	54
III.3.4.1.3.	La phosphatase alcaline.....	55
III.3.4.1.4.	Un taux de Gamma GT.....	55
III.3.4.1.5.	Le taux de la bilirubine direct et la bilirubine totale.....	56
III.3.4.2.	Le profil hématologique	58
III.3.4.2.1.	Le taux d'hémoglobine glyquée.....	58
III.3.4.2.2.	Le taux des plaquettes.....	59
III.3.5.	Le profil histologique.....	60

IV. Discussion

IV.	Discussion.....	62
	Conclusion et perspectives.....	65
	Références bibliographiques.....	67

Annexes

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), est l'une des plus importantes infections à *Flaviviridae*, elle constitue un problème de santé publique mondial (**Lavanchy, 2009 ; Alavian et al., 2009**). On estime qu'environ 3% de la population mondiale est toujours infectée par le VHC, soit près de 180 millions individus. De ceux-ci, 130-150 millions (~ 80%) sont infectés de manière chronique par le VHC. La séroprévalence de l'infection à VHC est de 0,2 à 2,2% dans les pays développés et de près de 7% dans les pays en développement (**Hajarizadeh et al., 2013 ; Mohd Hanafiah et al., 2013**).

L'hépatite C est une maladie nécro-inflammatoire, due à une infection par un virus hépatotrope. L'impact à long terme de l'infection à VHC est très variable et va de l'hépatite chronique à la fibrose avancée, en passant par la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (HCC) (**Bedossa et al., 1997**). La mortalité liée à cette affection virale est environ 700 000 personnes chaque année (**Lozano et al., 2012**). L'identification de ce virus (VHC) est assez récente en 1989 (**Agnello et al., 1999**). Pour la première fois dans l'histoire de la virologie, un virus a été identifié grâce à la biologie moléculaire, avant la mise en place d'un test sérologique mettant en évidence les anticorps anti-VHC spécifiques (**Agnello et al., 1999**).

La variabilité génétique est une caractéristique distinctive du VHC, les séquences virales sont actuellement classées en sept génotypes différents et plus de 67 sous-types (**Smith et al., 2014**). Les génotypes viraux peuvent être différents les uns des autres en termes de réponse au traitement antiviral standard et de répartition géographique (**Namazee et al., 2012 ; Bokharaei et al., 2014**). Bien que les génotypes 1, 2 et 3 du VHC soient répandus dans le monde entier, leur prévalence relative varie d'une région géographique à l'autre (**Gower et al., 2014**). Le Génotype 1 génotype le plus courant du VHC communément rapporté dans la plupart des pays du Maghreb, il représente 82% des infections à VHC en Algérie, le Génotype 2 occupe le deuxième rang (**Ezzikouri et al., 2013 ; Messina et al., 2015**).

La contamination par le virus de l'hépatite C (VHC) nécessite le contact entre le sang d'un sujet infecté et le sang d'une personne indemne. Les causes principales de contamination sont la transfusion sanguine pratiquée avant 1992 et la toxicomanie par voie intraveineuse (**ANAES, 2001**). Toute source de sang est capable de transmettre

le virus, même s'il est indirect, stérilisation inadéquate du matériel médical, Le tatouage, le perçage corporel ou même l'acupuncture ont probablement aussi contribué à la propagation du VHC (**Prüss *et al.*, 2005**). Ainsi que la transplantation d'organes est une autre voie de transmission du VHC (**Pereira *et al.*, 1991**).

Avec l'avènement des antiviraux à action directe (AAD) hautement actifs destinés au Traitement de l'hépatite C chronique, et offrent une guérison très élevée, réduisant ainsi la mortalité liée au VHC, l'objectif d'une éradication mondiale de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) semble réalisable. Cependant, l'un des défis majeurs pour atteindre un tel objectif est de minimiser le taux élevé de sous-diagnostic de l'infection et d'insuffisance d'accès vers les soins (**Meffre *et al.*, 2010 ; Denniston *et al.*, 2012**) de sorte que le nombre de personnes vivant avec le VHC est en augmentation (**Mohd Hanafiah *et al.*, 2013**). Pour résoudre le problème de sous-estimation de la population atteinte d'hépatite virale C chronique. Plusieurs comités et organismes internationaux ont recommandé le dépistage de l'infection dans les populations cibles, chez les patients à risque et pas dans toute la population (**AASLD/IDSA., 2015**).

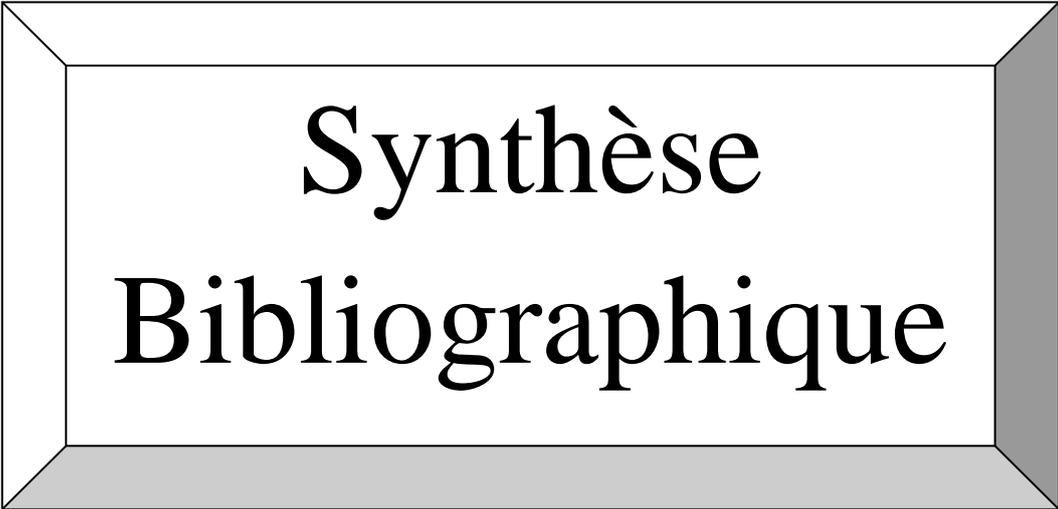
Les analyses sérologiques et moléculaires du VHC ont joués un rôle majeur dans l'identification des infections virales à HCV, la détermination de la variabilité de la maladie et des interventions thérapeutiques (**Cloherty *et al.*, 2016**). Dans ce sens et afin de contribuer dans l'établissement d'une épidémiologie spécifique à notre région Tébessa et à notre pays Algérie, ce travail a été proposé et qui a pour objectif :

- La détermination de la séroprévalence de l'infection à HCV chez la population orientée vers les différents établissements sanitaires de la wilaya de Tébessa, pour un dépistage des Ac anti HCV.
- Eclaircir l'évolution de la charge virale chez les malades atteints d'hépatites virale C chronique sous traitement antivirale.
- Evaluer, la variabilité génotypique chez les malades atteints d'hépatites virale C chronique sous traitement antivirale.
- Evaluer, les Perturbations biochimiques et hématologiques et histologique enregistrés chez les malades atteints d'hépatites virales C chroniques sous traitement antivirale.

- Evaluer, l'efficacité de la thérapie antivirale.

Notre Travail a été subdivisé en deux parties :

- Partie Théorique bibliographique qui englobe des notions générales sur les hépatites virales C chroniques ; l'agent causale, l'organe cible, épidémiologie, physiopathologie et le diagnostic de laboratoire.
- Partie Expérimentale qui comporte : matériel et méthodes, les résultats obtenus, suivi d'une discussion et enfin une conclusion et des perspectives.



**Synthèse
Bibliographique**

I. Notions Générales

I.1. Virus de l'hépatite C

I.1.1. Historique

Dans les années 70, en développant des tests sérologiques pour la détection des virus de l'hépatite A ou B (VHA ou VHB) chez les patients atteints d'hépatite, Feinstone et collaborateurs observèrent que certains patients étaient séronégatifs pour le virus de l'hépatite A et B. Ils en déduisirent l'existence d'un agent inconnu pouvant causer des hépatites non A non B (NANBH) (**Feinstone et al., 1975**). En 1978, Alter et son équipe réussirent à infecter des chimpanzés à partir des sérums de patients ayant une hépatite NANBH. Mais aucune technique classique n'a permis l'isolement d'antigènes, ou de particules infectieuses. Dix ans plus tard, Choo et al, produisent une banque d'expression d'ADNc, à partir du sérum de ces chimpanzés infectés, puis criblèrent cette banque avec des sérums de patients atteints de NANBH. Ce procédé a permis d'identifier les caractéristiques moléculaires de l'agent causal des NANBH, que nous appelons aujourd'hui le virus de l'hépatite C. Cette découverte a permis de mettre au point un dépistage ELISA, mettant ainsi fin à la première cause de transmission du VHC, à savoir, la transfusion sanguine (**Choo et al., 1989**).

I.1.2. Classification et structure virale

Le virus de l'hépatite C (HCV) est un virus à ARN appartenant au genre *Hepacivirus* au sein de la famille des *Flaviviridae* (**Legrand & Izopet., 2008**). Cette famille regroupe trois genres (*Flavivirus*, *Pestivirus*, *Hepacivirus*). Les *Flavivirus* (virus de la fièvre jaune (YFV), ou de l'encéphalite japonaise (JEV)), les *Pestivirus*, responsables de pathologies animales et les virus des hépatites G (GBV) (**Gordien, 2003**) (Tableau 01).

Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre (**Penin, 2003**), possédant un génome à ARN simple brin de polarité positive à une longueur de 9,6 kb (**Choo et al., 1991**). Il est contenu dans une capsidie protéique à symétrie icosaédrique qui est elle-même entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines d'enveloppe virales, E1 et E2, organisées en complexes hétérodimériques non covalents (**Pawlotsky, 2004**) (Figure 01).

Tableau 01. Classification de virus de l'hépatite C (Gordien, 2003).

Famille	Genre		
<i>Flaviviridae</i>	Flavivirus	Pestivirus	Hépacivirus
	Fièvre Jaune (YFV), Encéphalite japonaise (JEV)	pathologies animales, hépatites G (GBV)	HCV

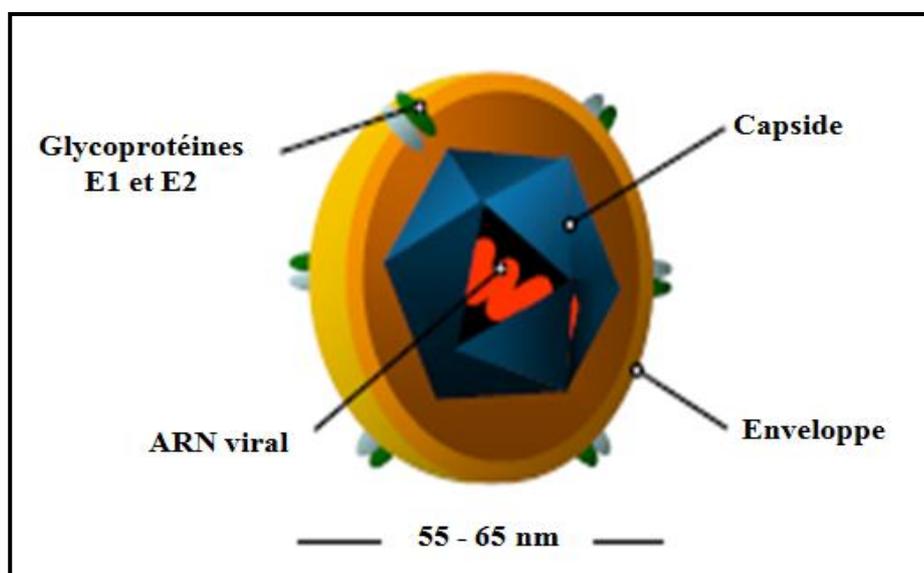


Figure 01. Représentation schématique du HCV (Sophie, 2009).

I.1.3. Cycle de multiplication

Comme les autres virus à ARN brin positif, le cycle viral du VHC est entièrement cytoplasmique (Barth *et al.*, 2003). Il débute par la pénétration du virus dans la cellule cible (cellule hépatocytaire) via un processus d'endocytose. Cette entrée du VHC dans les hépatocytes est un évènement multi-étapes complexe, dans lequel plusieurs protéines cellulaires de surfaces sembleraient impliquées. L'interaction initiale entre la particule virale du VHC et la surface cellulaire serait induite par deux facteurs d'attachement (Germi *et al.*, 2002 ; Barth *et al.*, 2003). Du côté de la particule virale c'est l'hétérodimère E1-E2 qui est impliqué dans le phénomène d'entrée cellulaire (Bartosch *et al.*, 2003). Cette fixation initiale est ensuite suivie de plusieurs réactions entre le virion et différents facteurs cellulaires (Lindenbach & Rice., 2013). Les particules de VHC

entrent ensuite dans l'hépatocyte par endocytose médiée par la clathrine (**Blanchard et al., 2006**). Sous l'effet d'un pH acide, la membrane virale et la membrane endosomale fusionnent, conduisant à la décapsulation de la particule virale et au transfert de l'ARN génomique du VHC dans le cytoplasme (**Meertens et al., 2006**).

Ainsi le brin d'ARN génomique de polarité positive est traduit afin de donner lieu à la synthèse d'une polyprotéine précurseur. Celle-ci subit la maturation co et post-traductionnelle à travers des protéases virales et cellulaires pour donner naissance aux protéines structurales et non-structurales (**Steven, 2016**). La libération de l'ensemble des protéines permet alors l'initiation de la réplication et la formation du complexe de réplication composé de : L'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (protéine NS5B), les autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A), des protéines cellulaires de l'hôte.

Ce processus permet la création d'une nouvelle molécule d'ARN de polarité négative, complémentaire du brin d'ARN viral. Cette nouvelle molécule d'ARN sert de modèle pour la réplication de nouveaux ARN de polarité positive qui après encapsidation serviront à la formation de nouveaux virions ou seront utilisés par la cellule cible comme ARN messagers pour la traduction de protéines virales. Les nouveaux virions sont ensuite libérés par voie d'exocytose (**Steven, 2016**) (Figure 02).

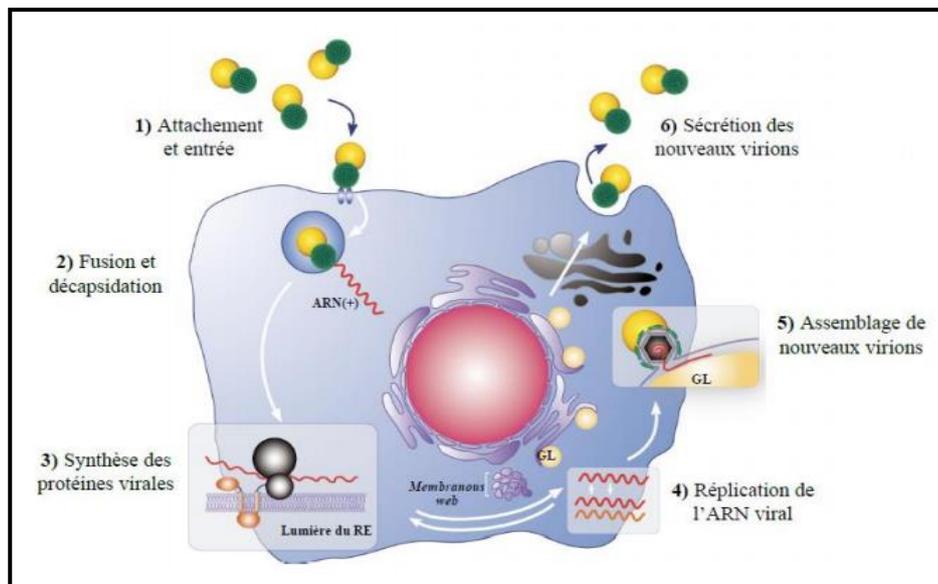


Figure 02. Cycle Viral du VHC (**Dubuisson, 2007**).

I.1.4. Génotypes de virus de l'hépatite C

L'analyse phylogénétique de séquences partielles ou complètes de souches virales isolées dans les cinq continents a permis d'identifier 6 groupes principaux, appelés «types» ou clades, numérotés de 1 à 6, et plus d'une centaine de « sous-type » ou « sous-clades », identifiés au sein de chaque type par une lettre minuscule (1a, 1b, 1c, etc.) (**Robertson *et al.*, 1998**) (Figure 03). Les génotypes diffèrent les uns des autres par une variabilité de séquence nucléotidique de 31-33%, et les sous-types par une variabilité de 20-25% sur l'ensemble du génome (**Simmonds *et al.*, 1994**). En 2015, (**Messina *et al.*, 2015**) ont réalisé une vaste analyse rétrospective de la littérature combinant des données épidémiologiques issues de 1217 études publiées entre 1989 et 2013, représentant 117 pays. L'étude a démontré que le génotype 1 est le plus prédominant (42%), suivi du génotype 3 (30%). La somme des génotypes 2, 4 et 6 correspond à environ 23%, tandis que le génotype 5 représente moins de 1% du nombre total de cas de VHC (**Smith *et al.*, 2014**).

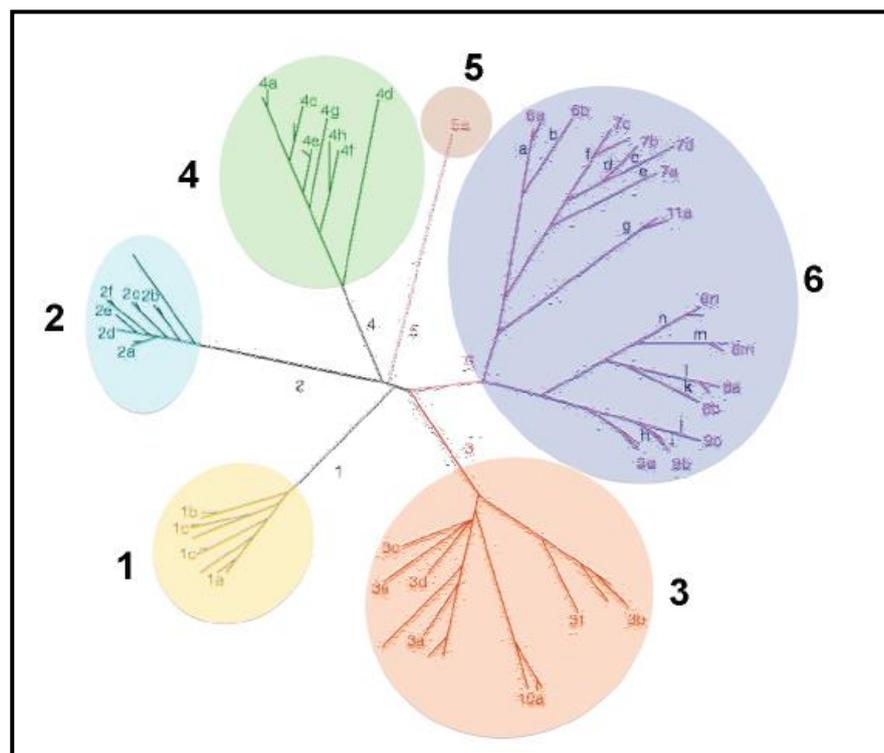


Figure 03. Arbre phylogénétique du virus de l'Hépatite C (Gaudy & Goudeau, 2005)

I.2. Anatomie et physiologie de foie

I.2.1. Anatomie de foie

I.2.1.1. Morphologie externe

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Il pèse environ 2% du poids corporel (1,5 kg en moyenne) et situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, sous la coupole diaphragmatique droite et une partie de la gauche. Partiellement protégé par les côtes, le foie est séparé des poumons et du cœur par le diaphragme. Il est localisé à droite de l'estomac, au-dessus du duodénum et de l'angle colique droit (James, 2017). Il est constitué de deux parties, le lobe gauche (1/3 du volume) et le lobe droit (2/3 du volume), séparés par le ligament falciforme. (LeCluyse *et al.*, 2012 ; Corbineau, 2011).

Le foie est très vascularisé, principalement par l'artère hépatique (apport d'oxygène) et par la veine porte (apport de nutriments de l'intestin). Le retour veineux est assuré par les veines hépatiques, c'est l'organe du corps humain qui effectue le plus grand nombre de transformations chimiques (Allen, 2002 ; Kekis, 2006 ; Dalley & Moore, 2006) (Figure 04).

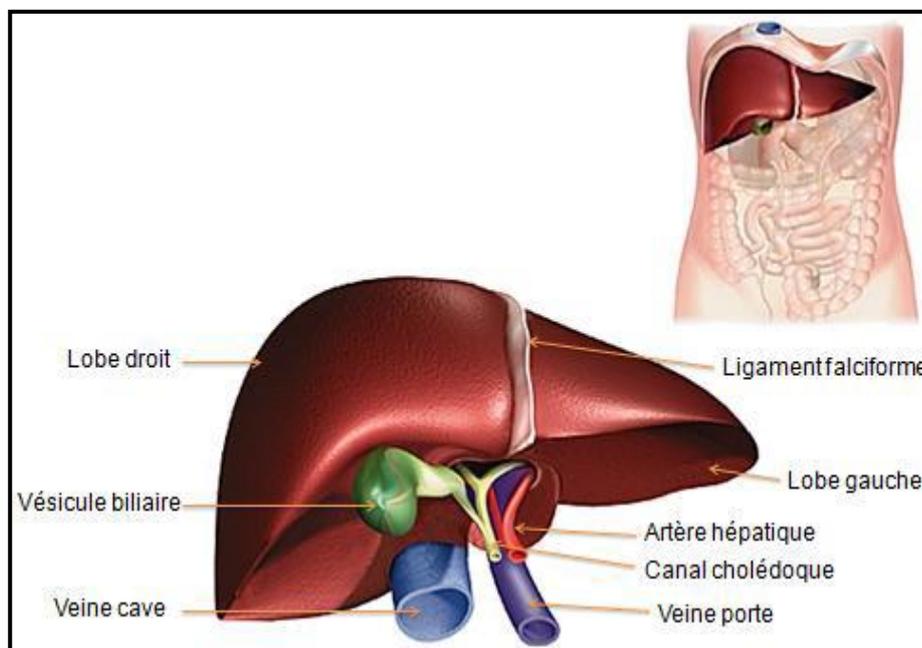


Figure 04. Anatomie externe du foie (Larousse Médical).

I.2.1.2. Composition cellulaire

Le foie est un organe complexe constitué de plusieurs types cellulaires : les hépatocytes, les cholangiocytes, les cellules endothéliales, les cellules de Kupffer, les cellules stellaires, les cellules à granulation et les cellules ovales.

I.2.1.2.1. Les hépatocytes : Sont les cellules les plus nombreuses du foie et représentent environ 60 à 70% du foie. Elles ont un rôle métabolique majeur (notamment la synthèse de protéines, de lipides, de glucides, de la bile et de la détoxification). Ils interviennent également dans la réponse inflammatoire de phase aiguë et la coagulation sanguine. **(James, 2017).**

I.2.1.2.2. Les cholangiocytes : D'origine endodermique et dérivés d'un précurseur commun aux hépatocytes, l'hépatoblastes, les cholangiocytes représentent 3% des cellules du foie. Ce sont des cellules épithéliales qui forment les canalicules et la vésicule biliaire qui respectivement acheminent et stocke la bile. **(James, 2017).**

I.2.1.2.3. Les cellules endothéliales : Proviennent également de l'endoderme et forment les sinusoides hépatiques. Les cellules endothéliales, sont en contact avec le flux sanguin et forment une barrière permettant l'accès aux hépatocytes à l'espace de Disse **(James, 2017).**

I.2.1.2.4. Les cellules de Kupffer : Elles représentent 15% des cellules du foie **(Naito et al., 2004)** et proviennent de précurseurs vitellins. Les cellules ont pour rôle de phagocyter les particules étrangères qui arriveraient de l'intestin avant qu'elles ne gagnent la circulation générale. Elles participent aussi à la réponse immunitaire en sécrétant des médiateurs de l'inflammation (cytokines, prostaglandines) et des agents cytotoxiques comme des dérivés oxygénés **(Van Hul et al., 2011; Boulter et al., 2012).**

I.2.1.2.5. Les cellules stellaires : Dans le foie sain ces cellules prolifèrent peu, et ont un rôle dans le stockage des rétinoides comme la vitamine A dans des gouttelettes lipidiques intracytoplasmiques, et dans la sécrétion de la matrice extracellulaire (collagène de type I, III et IV et MMP ou « Matrix Metalloprotéase ») **(James, 2017).**

I.2.1.2.6. Les granulocytes : Font partie des cellules composant la paroi sinusoidale. Elles ont des caractéristiques lymphocytaires et sont capables d'activité cytolytique. (James, 2017).

I.2.1.2.7. Les cellules ovales : Les cellules ovales présentent de nombreuses caractéristiques des hépatoblastes, qui sont des précurseurs hépatiques fœtaux. Elles ont aussi la capacité de se différencier en hépatocytes ou en cellules biliaires et peuvent constituer une voie de secours pour la régénération du foie qui se met en place quand la capacité proliférative des hépatocytes est altérée (Theise *et al.*, 1999).

I.2.1.2.8. La matrice extracellulaire : Est un réseau de fibres de collagène et de glycoprotéines qui forme l'architecture hépatique telle que l'espace de Disse, sur lequel s'attachent les différents types cellulaires. Les composants de la MEC sont différents types de collagène, des glycoprotéines (fibronectine, laminine...), des protéoglycanes et des glycosaminoglycanes (Schwarzbauer & Sechler., 1999).

I.2.2. Physiologie de foie

Le foie est un organe polyvalent qui joue un rôle important dans une variété de fonctions essentielles : la digestion, l'épuration, le stockage, la désintoxication du sang ainsi que la production de la bile. Le foie est également impliqué dans le métabolisme des protéines, des lipides et des graisses. Il permet le stockage de vitamines, du fer et du sucre (Marie, 2013).

I.2.2.1. Métabolisme des glucides

Le foie joue un rôle majeur dans le métabolisme du glucose, il assure notamment le maintien d'une glycémie normale (entre 0,74 g/L et 1,06 g/L). Après le repas, les glucides (glucose, fructose, galactose) sont transformés en glycogènes et stockés au sein des hépatocytes. En fonction des besoins de l'organisme, le foie retransforme ensuite ce glycogène en glucose, et le libère dans la circulation sanguine (Claire & Jean., 2014).

I.2.2.2. Métabolisme des lipides

Les lipides forment un ensemble hétérogène constitué de triglycérides (TG), de phospholipides (PL), de cholestérol libre (CL) et de cholestérol estérifié (CE). Le foie joue un rôle fondamental dans l'homéostasie des lipides. Il possède les fonctions de catabolisme et d'anabolisme des triglycérides et des phospholipides. Les lipides

parvenant au foie sont transformés en triglycérides et stockés dans les cellules hépatiques. En réponse aux besoins énergétiques du corps, ces triglycérides peuvent être ensuite divisés en acides gras et utilisés (**Claire & Jean., 2014**).

I.2.2.3. Métabolisme des protéines

Les protéines issues de l'alimentation vont essentiellement être dégradées par le foie en acides aminés, qui vont être utilisés pour une nouvelle synthèse protéique. Ces protéines ne sont pas spécifiques au foie : elles sont relarguées dans la circulation générale et constituent essentiellement les protéines plasmatiques (**Haïne, 2015**).

I.2.2.4. Synthèse et sécrétion de la bile

La bile est une sécrétion digestive formée et sécrétée conjointement par les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires (Cholangiocytes) (**Dysmas, 2018**). La formation de la bile résulte de trois mécanismes distincts : une sécrétion hépatocyttaire dépendante des acides biliaires (40 % de la sécrétion biliaire); une sécrétion hépatocyttaire indépendante des acides biliaires (35 %); une sécrétion cholangiocyttaire (25 %) (**Salma, 2016**). La bile joue un rôle d'élimination de produits du catabolisme qui ne sont pas éliminés par le rein d'une part, et dans la sécrétion exocrine essentielle aux fonctions de digestion et d'absorption du tube digestif d'autre part. La production quotidienne de bile représente un volume d'environ 600 ml (**Laurent et al., 2014**).

I.2.2.5. Détoxification

Le foie est le siège principal de la détoxification. Le métabolisme des médicaments ou autres xénobiotiques (substances étrangères à l'organisme) correspond à l'ensemble des réactions enzymatiques permettant la biotransformation d'une molécule souvent insoluble, non excrétable dans sa forme primitive, en un ou plusieurs métabolites, pouvant être éliminés par voie biliaire ou rénale (**Laurent et al., 2014**). Cette biotransformation a lieu dans les microsomes des hépatocytes selon deux phases réactives: la phase de transformation chimique (phase I) et la phase de conjugaison (phase II).

- ✓ **Réaction de phase I** : Ce sont des réactions (oxydation, réduction et hydrolyse) qui permettent de démasquer un site réactif pour une éventuelle conjugaison : on parle de fonctionnalisation. L'oxydation est la réaction de phase I la plus fréquente, médiée principalement par des mono-oxygénases à noyau hémique, les cytochromes P450

(CYP450). Les CYP450 catalysent une oxydation en utilisant de l'oxygène et du NADPH.

- ✓ **Réaction de phase II** : Grâce à des transférases, elle consiste à transférer sur un site réactif des groupes sulfate, méthyl, acétyl, ou glycuronate, ce qui augmente l'hydrosolubilité de la molécule transformée : on parle alors de sulfo-conjugaison, d'alcylation, d'acétylation ou de glucuro-conjugaison. Le glutathion peut aussi intervenir dans la détoxification des médicaments. Il est transféré par les glutathion S-transférases.

Le polymorphisme génétique intervient dans la capacité d'élimination des médicaments. Par exemple, certains individus ont des capacités d'acétylation plus ou moins importantes. Par ailleurs, 8 % de la population ont une capacité réduite d'hydroxylation et les capacités métaboliques diminuent également avec l'âge. (James, 2017).

I.3. Physiopathologie de l'infection virale C chronique

I.3.1. Mécanismes de la persistance virale

I.3.1.1. Mécanismes viraux

I.3.1.1.1. Cinétique de la réplication virale : Le niveau de réplication particulièrement élevé du VHC au cours de l'infection aiguë est compatible avec une saturation des capacités de la réponse immune b. C'est l'hypothèse la plus évidente pour expliquer la persistance virale. La charge virale décroît alors progressivement jusqu'à éradication complète du virus dans 20 à 30 % des cas et jusqu'à une valeur variable, mais stable en cas d'installation d'une hépatite chronique (Lam *et al.*, 1997 ; Neumann *et al.*, 1998).

I.3.1.1.2. Variabilité génétique du VHC : L'extrême variabilité génétique du génome viral est la seconde caractéristique essentielle du VHC. Elle est la conséquence de l'absence de système de correction des erreurs de réplication de l'ARN polymérase virale. De nombreux variants nucléotidiques se sont répandus à partir d'isolats géographiques. Ce qui a conduit à la divergence progressive des différents génotypes actuels du VHC. Ce phénomène confère au VHC un avantage considérable en termes de survie, car la présence simultanée chez un même individu de multiples séquences virales et la rapidité de génération de nouvelles variantes

permettent la sélection rapide des mutants les mieux adaptés à l'environnement immunologique mis en place par l'hôte (Martell *et al.*, 1992 ; Sakai *et al.*, 1999 ; Shimizu *et al.*, 1997).

I.3.1.2 Mécanismes immunitaires

I.3.1.2.1. Réponse non spécifique à l'infection : La première barrière non spécifique de défense de l'organisme contre le VHC intervient au cours des premiers jours de l'infection. Le rôle des cellules lymphocytaires NK, des neutrophiles, des macrophages et celui de la sécrétion précoce de cytokines dans le contrôle de l'infection restent mal connus. Des arguments indirects suggèrent que l'infection pourrait être évitée à un stade très précoce (Ando *et al.*, 1997 ; Koziel *et al.*, 1993).

I.3.1.2.2. Réponse humorale anti-VHC : Durant la phase initiale aiguë de l'infection, une immunité humorale vis-à-vis du VHC est détectée par les tests immunoenzymatiques, mettant en évidence une production d'anticorps spécifiques dirigés à la fois contre les épitopes des protéines structurales et non structurales du virus. La réponse humorale spécifique du VHC à base d'anticorps anti-VHC, bien qu'associée à un certain pouvoir neutralisant, n'est pas suffisante à protéger vis-à-vis d'une réinfection ou à éviter la dissémination du virus au cours de l'infection aiguë. Elle peut être abondante et aboutir à la formation d'immuns complexes à l'origine de pathologies associées à une cryoglobulinémie de type II ou III. Enfin, des homologies d'épitopes sont à l'origine d'une production fréquente d'auto-anticorps variés dont la valeur pathogénique reste discutée (Alter *et al.*, 1989).

I.3.1.2.3. Réponse cellulaire anti-VHC : Les preuves d'une immunité cellulaire spécifique antivirale sont nombreuses tant au niveau périphérique qu'au niveau hépatique. La persistance virale malgré la présence d'une réponse lymphocytaire T cytotoxique CD8 + spécifique pourrait s'expliquer par un déficit fonctionnel de cette réponse en lien avec une limitation de la reconnaissance antigénique du virus par les lymphocytes T CD4 +. L'action des lymphocytes T cytotoxiques sur la clairance virale pourrait être le résultat de la lyse des cellules infectées par apoptose (Nelson *et al.*, 1997; Rehermann *et al.*, 1996).

I.3.1.2.4. Facteurs génétiques liés à l'hôte : Des facteurs génétiques liés à l'hôte infecté pourraient influencer la nature de la réponse immune et l'issue de leur interaction avec le virus. Il existe des arguments cliniques et expérimentaux en faveur de cette

hypothèse. Ainsi, certains malades contaminés après accident d'exposition au sang ont développé une immunité cellulaire anti-VHC sans qu'apparaissent dans le sérum des anticorps anti-VHC ou de l'ARN du VHC. Chez les polytransfusés, comme notamment les malades thalassémiques, des allèles ont été identifiés en association avec l'absence de contamination VHC, malgré le risque élevé auquel ces malades avaient été soumis (**Koziel & Walker., 1997 ; Alter et al., 1989**).

I.3.2. Mécanismes pathogéniques de l'hépatite virale C chronique

L'hépatite chronique C est caractérisée sur le plan histologique par la présence d'infiltrats lymphoïdes dans les espaces portes, souvent sous la forme d'agrégats ou de follicules lymphoïdes. Ceux-ci sont souvent situés à proximité des canaux biliaires qui peuvent être lésés. Les lésions hépatocytaires associent typiquement une nécrose cellulaire périportale et une inflammation lobulaire modérée. Une stéatose macrovésiculaire modérée associée est également fréquente. Plusieurs arguments expérimentaux plaident pour l'impact de la réponse immune cellulaire dans le processus de destruction progressive du tissu hépatique caractérisant l'hépatite chronique C chez l'homme (**Cerny & Chisari., 1999**).

La pathogénie de l'hépatite chronique est liée essentiellement à la réponse immune cellulaire. En l'absence d'action cytopathique directe du VHC, les réponses immunes, en particulier les réponses cellulaires, jouent un rôle de premier plan dans l'apparition et l'évolution des lésions hépatiques de l'hépatite chronique C. Des lymphocytes T CD4 +, principalement de type Th1, et des lymphocytes T CD 8+ cytotoxiques s'accumulent au niveau du foie. Les hépatocytes infectés sont la cible des lymphocytes T cytotoxiques. La conséquence est que la lyse hépatocytaire est largement dépendante de la nature des cytokines produites à la fois par les lymphocytes T cytotoxiques CD8 +, mais aussi par les lymphocytes T CD4 + de type Th1. Ainsi, l'analyse des sécrétions de cytokines au niveau périphérique. L'action loco-régionale des cytokines explique que l'atteinte concerne non seulement les hépatocytes infectés, mais aussi les hépatocytes non infectés situés à proximité de ceux-ci (**Ando et al., 1997 ; Leroy et al., 1999 ; Farinati et al., 2001**). La sévérité de l'inflammation et de l'agression hépatique est habituellement corrélée au taux de progression de la fibrose hépatique (**Sawadogo et al., 2007**).

La fibrose hépatique est due à un processus de cicatrisation exagérée, qui se caractérise par l'accumulation progressive dans le foie d'une matrice extracellulaire de

composition altérée, résultant d'un déséquilibre entre synthèse, dépôt et dégradation de ces constituants (Pascale *et al.*, 2005).

La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie. Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique. Lors du diagnostic de l'infection par le VHC, la prévalence de la cirrhose varie de 14 à 56%. Chez la majorité des patients, la progression vers la cirrhose intervient dans un délai de 15-20 ans (Pascale *et al.*, 2005). Enfin le cancer du foie est la forme la plus grave de l'évolution de ce processus (Couinaud, 1957) (Figure 05).

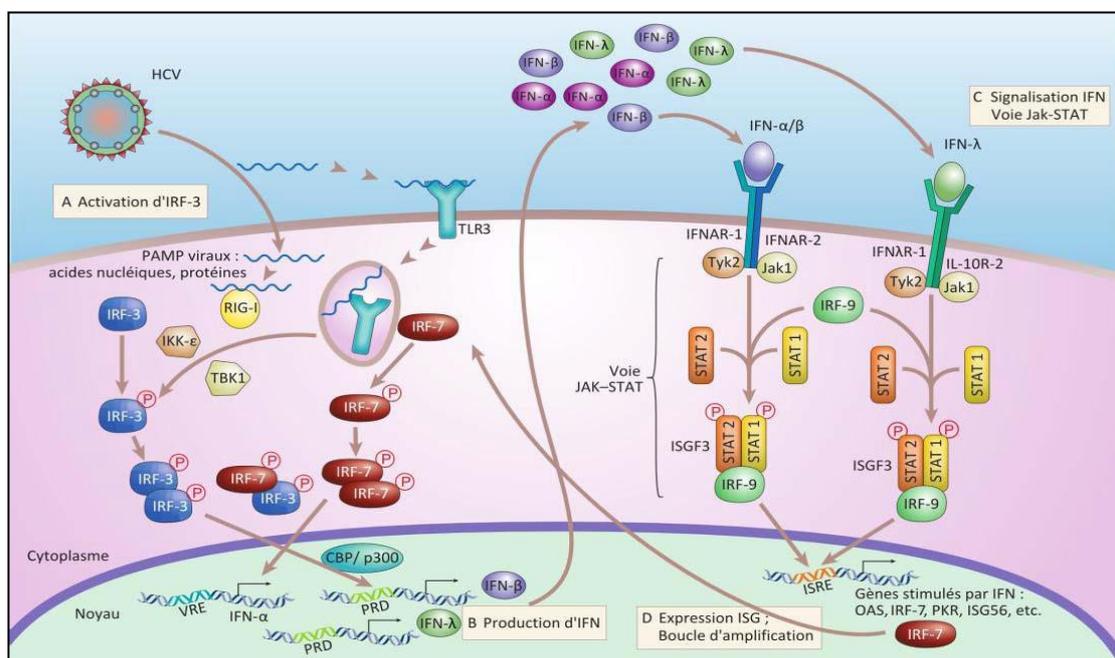


Figure 05. Réponse immunitaire innée intracellulaire à HCV (Gale & Foy., 2005).

I.3.3. Les formes cliniques des hépatites virales C

I.3.3.1. La Forme aiguë : L'apparition d'une hépatite aiguë, suite à une contamination, survient après une période d'incubation durant en moyenne 4 à 12 semaines. L'infection est dans la plupart des cas (80%) anictérique et asymptomatique. (Marcellin *et al.*, 2004). Le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'apparition de l'ARN viral. (Grando & Trinchet., 2003). On observe une augmentation des transaminases sériques, souvent supérieure à dix fois la limite supérieure de la normale. Une séroconversion, traduite par l'apparition des anticorps anti-VHC dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination, est l'élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë. (Grando & Trinchet., 2003).

I.3.3.1. La Forme Chronique : Le passage à la chronicité est caractérisé par la persistance du virus plus de six mois après l'infection (**Barrera et al., 1995**). Elle est asymptomatique la plupart du temps. L'infection chronique avec par le HCV peut engendrer différentes formes d'hépatites chroniques : une hépatite chronique avec des transaminases normales, une hépatite chronique dite « minime », qui correspond à des transaminases très légèrement élevées et pouvant redevenir normale de manière transitoire, ou une hépatite chronique dite « modérée ou sévère », qui correspond à des transaminases élevées. Le type « modéré ou sévère » peut évoluer vers une cirrhose. (**Dhumeaux, 2004**).

Cependant, les individus chroniquement infectés peuvent également développer des formes plus sévères de la maladie. En effet, une stéatose (accumulation de triglycérides dans le foie) (**Yoon & Hu., 2006**) une fibrose (une accumulation de matrice extracellulaire dans le foie en réponse à un environnement inflammatoire constant) et un carcinome hépatocellulaire peuvent être observés chez ces personnes. (**Levrero, 2006**).

I.4. Epidémiologie de l'infection virale C

Dans le monde, l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est considérée comme un problème majeur de santé publique (**OMS, 2012**). On estime qu'environ 180 millions de personnes, soit environ 3% de la population mondiale, ont été exposées à l'hépatite C virus (VHC) (**Mohd Hanafiah et al., 2013 ; OMS, 2004**). De ceux-ci, 130-150 millions (~ 80%) sont infectés de manière chronique par le VHC et risquent de développer une cirrhose ou un cancer du foie lié à l'hépatite C (**Thomas, 2013**), qui tue environ 700 000 personnes chaque année (**GBD, 2013**). En 2016, l'Assemblée mondiale de la santé a adopté une stratégie visant à éliminer l'hépatite virale c en à l'horizon 2030 (**Suzanne & Melisa., 2018**). La prévalence du VHC augmente régulièrement avec l'âge en raison de la combinaison d'accumulation de risque d'exposition et une probabilité élevée de l'infection devenant chronique (**IARC, 2012**). L'infection par le VHC est répandue dans le monde entier et sa répartition géographique varie entre les régions. Mohd Hanafiah et al ont constatés que globalement la prévalence et le nombre de personnes anti-VHC positifs ont augmentés de 2,3 à 2,8% entre 1990 et 2005 et selon des données récentes de l'Organisation mondiale de la santé, la prévalence globale de l'infection par le VHC se situe entre 0,2 et 2,2% dans les pays développés et près de 7% dans les pays en voie de développement. (**Hajarizadeh et al., 2013; Mohd Hanafiah et al., 2013**). L'Afrique du Nord, Asie de l'Est et le Moyen-Orient présente la prévalence la plus élevée du VHC

estimée à plus de 3,5%, (**Negro & Alberti., 2011**). En Afrique du Nord, la prévalence est la plus élevée en Égypte (environ 15%) (**Frank et al., 2000**). En revanche la prévalence dans les pays industrialisés d'Europe, d'Amérique et d'Australie aurait été considérablement plus faible, à l'exception de l'Espagne et en Russie, où la prévalence est de 1,5 (**Bruggmann et al., 2014**) et 2,9% (**Saraswat et al., 2015**), respectivement, et en Italie centrale et en Roumanie où il est supérieur à 3% (**Cornberg et al., 2011**). En Algérie, La seule étude réalisée portant sur un groupe à haut risque les hémophiles, a rapporté une prévalence de 30% (**Saidane et al., 2011**). Trois études sur la population générale ont estimés que la prévalence du VHC est de 0,6% (**Aidaoui et al., 2008**) et 0,2% (**Ayed et al., 1995**) chez les femmes enceintes et une prévalence du VHC de 0,2% (**Ayed et al., 1995**) a été rapportée chez des donneurs de sang.

À ce jour, les six génotypes principaux du VHC avec plus de 67 sous-types différents (a, b, c, etc.) (**Pfaender et al., 2014 ; Smith et al., 2014**), ont une répartition géographique différente (**Afridi et al., 2014 ; Madalinski et al., 2015 ; Marascio et al., 2014**). En 2015 (**Messina et al., 2015**) ont réalisés une vaste analyse bibliographique rétrospective combinant les données épidémiologiques de 1217 études publiées entre 1989 et 2013, représentant 117 pays. L'étude a démontré que le génotype 1 est le plus prédominant (42%), suivi du génotype 3 (30%). La somme des génotypes 2, 4 et 6 correspond à environ 23%, tandis que le génotype 5 représente moins de 1% du nombre total de cas de VHC. Le génotype 7 du VHC a été décrit pour la première fois en 2014 (**Smith et al., 2014**) et a été rapporté jusqu'ici dans seulement quelques patients (**Murphy et al., 2015 ; Murphy et al., 2007**). Bien que les génotypes 1, 2 et 3 du VHC soient répandus dans le monde entier, leur prévalence relative varie d'une zone géographique à l'autre (**Gower et al., 2014**). Les sous-types 1a et 1b sont les plus courants aux États-Unis d'Amérique et l'Europe, tandis que le sous-type 1b est le plus se trouve couramment au Japon (**Gower et al., 2014 ; WHO, 2016**). Les sous-types 2a et 2b du VHC sont principalement trouvé en Amérique du Nord, en Europe et au Japon, tandis que 2a / 2c se trouve principalement dans le sud de l'Italie (**Cornberg et al., 2011; Germer et al., 2011; Petruzzello et al., 2013, 2014**). Le sous-type 3a, très fréquent chez les personnes toxicomanes intraveineuses, se trouve principalement en Europe, aux États-Unis et Asie du Sud-est (**Zein, 2000 ; Messina et al., 2015**). Le génotype 4 prédomine en Afrique du Nord et au Moyen-Orient et le génotype 5 est endémique en Afrique du Sud et à Hong Kong tandis que le génotype 6 est dominant dans le sud de la Chine, au Myanmar, Laos,

Vietnam et Cambodge (**Lu et al., 2005 ; Nguyen et al., 2010 ; Jang & Chung., 2011; Messina et al., 2015**).

La prévalence des génotypes et des sous-types est différente selon la voie de transmission, les génotypes 1a et 3a sont les plus fréquents chez les utilisateurs de drogues injectables (63% et 33%, respectivement), alors que le génotype 1b a une prévalence élevée chez les patients infectés par transfusion sanguine (**Pawlotsky et al., 1995**). Bien que tous les génotypes puissent établir infection chronique, il existe des caractéristiques cliniques spécifiques associées à la maladie avec des génotypes ; la stéatose, par exemple, est plus fréquente chez les patients de génotype 3 infections (**Rubbia et al., 2004**). La réponse au traitement dépend aussi de génotype du VHC ; Les infections à génotype 1 et 4 sont les plus difficiles à guérir avec un traitement d'association peg-IFN α et ribavirine par rapport à génotypes 2 et 3 (**Wohnsland et al., 2007**).

➤ Les facteurs de risque et les modes de contamination

La contamination par le virus de l'hépatite C (VHC) nécessite le contact entre le sang d'un sujet infecté et le sang d'une personne indemne. Les causes principales de contamination sont la transfusion sanguine pratiquée avant 1992 et la toxicomanie par voie intraveineuse. (**ANAES, 2001**). Toute source de sang est capable de transmettre le virus, même s'il est indirect (tel que du matériel souillé). Le tatouage, le perçage corporel ou même l'acupuncture ont probablement aussi contribué à la propagation du VHC (**Prüss et al., 2005**). Aussi que la transplantation d'organes est une autre voie de transmission du VHC (**Pereira et al., 1991**); bien que le dépistage des donneurs été mis en œuvre dans les pays développés, certains cas de transmission du VHC due à une transplantation d'organe sont toujours rapportés. (**Ellingson et al., 2011**).

La transmission par voie sexuelle est rare car les sécrétions génitales ne contiennent pas de virus : seuls les plaies et saignements au niveau des muqueuses induisent un risque de contamination. (**Camille, 2017**). La transmission verticale du VHC est rare et la prévalence de la transmission de la mère à l'enfant est inférieure à 6 %. Le risque de transmission apparaît plus grand chez les femmes ayant une forte virémie ou une co-infection par le VIH (**Delarocque et al., 2006**).

En revanche, les infections nosocomiales représentent, un risque plus important. Elles pourraient être responsables d'environ 15% des cas d'hépatite C. Certaines populations, numériquement faibles, sont à risque élevé en particulier celles des hémodialysés et des hémophiles avec une prévalence respective de 20 et 60%. En hémodialyse, la fréquence de l'infection est corrélée à l'ancienneté ainsi qu'au mode de la dialyse (ANDEM, 1997). Finalement, dans 20 % des cas, les circonstances de la contamination restent inconnues. Dans les pays développés, la consommation de drogues à des fins récréatives est le principal mode de transmission du VHC (Alter, 2007).

I.5. Traitement de l'Hépatite virale C chronique

Depuis la découverte du VHC en 1989 les traitements ont évolué de manière considérable permettant ainsi d'augmenter le nombre d'éradications post médicamenteuses de l'hépatite C. Au début des années 1990 le traitement reposait sur l'utilisation d'interféron α qui permet d'obtenir à peine plus de 20% de réponse virologique prolongée (Leroy, 2016).

I.5.1. Différents types de molécules antivirales

I.5.1.1. L'interféron : Pour la première fois, en 1984, l'IFN- α est utilisé en monothérapie. (Hoofnagle *et al.*, 1986). L'IFN- α agit de manière similaire aux IFN endogènes en activant l'expression de centaines de gènes impliqués dans le déclenchement d'une réponse immunitaire innée contre le HCV (Feld & Hoofnagle., 2005). À la fin des années 1990, la Pégylation de l'IFN- α , a permis de diminuer la posologie de cette molécule. En effet, la conjugaison de l'IFN au polyéthylène glycol (PEG) augmente sa demi-vie plasmatique. (Manns *et al.*, 2001 ; Fried *et al.*, 2002). Dans les années 2000, deux nouveaux types d'IFN sont découverts : le PEG-IFN- α 2a (Pégasys, Roche) et le PEG-IFN- α 2b (PegIntron, Merk) (Fried *et al.*, 2002 ; Davis *et al.*, 2003 ; Ghany *et al.*, 2009). Ils sont responsables de l'inhibition de la réplication du virus, ils entraînent également une augmentation de l'activité des macrophages pendant la phagocytose ainsi qu'une augmentation de la cytotoxicité des lymphocytes pour les cellules cibles. Ils inhibent la multiplication cellulaire ainsi que la fibrogène hépatique et induisent l'apoptose des cellules infectées et permettent l'induction d'un état antiviral dans les cellules non infectées (Pawlotsky *et al.*, 2004). Quel que soit le génotype les malades recevaient une injection par semaine d'interféron pégylé tout au long du

traitement. La dose est de 80 µg/sem pour le pegIFN alpha-2a et de 1.5 µg/kg/sem pour le pegIFN alpha-2b (**Hadziyannis, 2004**).

I.5.1.2. La Ribavirine : La Ribavirine (1-β-D-ribofuranosyl-1, 2,4-triazole-3-carboxamide) a été synthétisée pour la première fois en 1972. Cette molécule, un analogue nucléosidique de la guanosine, possède un effet antiviral contre de nombreux virus. (**Witkowski et al., 1972**). L'effet antiviral de la RBV contre le HCV n'est pas très bien expliqué. (**Markland et al., 2000**). Généralement, chez les patients chroniquement infectés, le temps de traitement est adapté en fonction du génotype viral. Il est de quarante-huit semaines pour les génotypes 1, 4, 5 et 6 contre vingt-quatre semaines pour les génotypes 2 et 3 (**Di Bisceglie & Hoofnagle, 2002 ; Shiffman et al., 2007**). Une réponse virologique soutenue est obtenue chez 80% des patients infectés avec les génotypes 2 et 3 alors qu'elle est inférieure à 50% chez les patients infectés avec le génotype 1 (**Davis & Lindsay, 2005 ; Zeuzem et al., 2008 ; Kramer et al., 2012**).

I.5.1.3. Inhibiteurs de La NS3 / 4A : Les inhibiteurs de protéase (IP) non structurels (NS) 3 / 4A inhibent la sérine protéase en bloquant le site catalytique NS3 ou l'interaction NS3 / NS4A. En 2011, deux IP NS3 / 4A de première génération, le télaprévir et le bocéprévir, ont été homologués pour une utilisation dans l'infection par le VHC de génotype 1 conjointement au peg-IFN-α et ribavirine. La Bocéprévir (Incivek, Vertex) est un inhibiteur de la sérine protéase virale NS3/4A. C'est un peptidomimétique linéaire de type cétoamide (**Venkatraman et al., 2006**). Cette molécule se lie au niveau du site actif de la protéase NS3 afin d'inhiber la réplication virale dans les cellules infectées par le HCV (**Afef, 2016**). Télaprévir également un inhibiteur de la sérine protéase virale NS3/4A. Cet inhibiteur mime la région C-terminale de NS3 et bloque son activité protéasique en se fixant au niveau du site actif (**Kiser et al., 2012**). Le télaprévir n'a pas d'effet antiviral contre le génotype 3 mais un effet notable pour le génotype 2 (**Foster et al., 2011**).

I.5.1.4. Inhibiteurs de la NS5A : Les inhibiteurs de la NS5A inhibent la protéine NS5A, qui joue un rôle clé dans le VHC réplication et assemblage. Ces molécules sont utilisées principalement en association sans interféron soit avec un inhibiteur de la protéase NS3/4A soit avec un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B. (**Lawitz et al., 2013**). La Daclatasvir un inhibiteur sélectif de la protéine NS5A. Le mécanisme d'action du Daclatasvir est double, il inhibe la réplication de l'ARN viral ainsi que

l'assemblage des virions. (Lawitz *et al.*, 2013). Le Ledipasvir est responsable de l'inhibition de la réplication virale ainsi que de l'assemblage des virions.

I.5.1.5. Inhibiteurs de la NS5B : La protéine virale NS5B est une ARN polymérase dépendante de l'ARN qui est requis pour la réplication du VHC. Les inhibiteurs de NS5B sont actifs sur tous les génotypes en raison de la nature hautement conservée de l'ARN polymérase. NS5B, les inhibiteurs sont séparés en deux classes ; IP nucléosidiques (sofosbuvir) et IP non nucléosidiques (dasabuvir) (Lawitz *et al.*, 2013). La Dasabuvir agit en inhibant l'activité catalytique de la polymérase nécessaire à la réplication virale par fixation sur l'un des quatre sites allostériques (Lawitz *et al.*, 2013). Sofosbuvir est un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B. Le Sofosbuvir est un prodrogue nucléotidique qui est rapidement absorbé, il subit un effet de premier passage hépatique et un métabolisme intestinal important (Lawitz *et al.*, 2013).

I.5.2. Stratégie de la thérapie antivirale

I.5.2.1. Bithérapie

La bithérapie associant une injection hebdomadaire d'interféron α pégylé (Peg-IFN- α) et une prise quotidienne de Ribavirine. Cette bithérapie était administrée 24 semaines chez les patients infectés par le génotype 2 ou 3 et non cirrhotiques et 48 semaines chez les patients infectés par le génotype 1 (Manns *et al.*, 2006).

I.5.2.2. Trithérapie

Dans le but d'améliorer le taux de réponse aux traitements, de nouvelles approches thérapeutiques se sont développées et notamment les inhibiteurs spécifiques des enzymes du VHC nécessaires à la réplication virale. Ces molécules sont dites à activité antivirale direct (AAD) (FDA, 2013a, 2013d). Concernant les deux inhibiteurs de protéase à prise orale, le bocéprévir et le télaprévir, en combinaison avec le PEG-IFN- α et la RBV, introduit une ère nouvelle dans le traitement contre l'hépatite C notamment chez les patients infectés par le génotype 1 du HCV (Assis & Lim., 2012).

I.6. Diagnostic et suivi biologique des hépatites virales C chroniques

I.6.1. Détermination de facteurs de risque

Pour résoudre le problème de sous-estimation de la population atteinte d'hépatite virale C chronique. Plusieurs comités et organismes internationaux (CDC, AASLD-Infectious, Disease Society of America (IDSA) ont recommandé le dépistage de l'infection dans les populations cibles, chez les patients à risque et pas dans toute la population (AASLD/IDSA, 2015). Les facteurs de risque doivent être déterminés chez le sujet candidat pour une exploration biologique de l'hépatite virale C chronique.

I.6.2. Diagnostic biologique spécifique de l'infection virale C chronique

Selon les directives des différents comités internationaux, les personnes candidats au dépistage du VHC doivent subir successivement le test de révélation des anticorps anti-VHC et, si positif, cela devrait être suivi par une recherche de l'ARN du VHC pour confirmation, enfin la détermination de génotype est essentielle chez les malades qui doivent recevoir une thérapie antivirale (AASLD/IDSA, 2015 ; EASL, 2015). Actuellement, le test le plus largement utilisé pour le criblage initial est un dosage immunoenzymatique (EIA) de troisième génération qui détecte les protéines virales structurales et non structurales (NS). Les EIA de troisième génération détectent les anticorps qui se lient à des antigènes recombinants dérivés de quatre régions virales : CoreNS3, NS4 et NS5. Les tests sérologiques actuels sont très spécifiques (> 99%).

I.6.2.1. Principe des tests de dépistage pour la Détection des anticorps anti-VHC

La détection des anticorps anti-VHC peut se faire par deux méthodes différentes, l'utilisation de test ELISA et l'utilisation de test rapide d'orientation diagnostique (TROD) (Florence, 2017). Des tests de confirmation fondés sur le principe de l'immunoblot ont été utilisés pendant de nombreuses années. Ils ne sont plus utiles aujourd'hui (Stramer *et al.*, 2000 ; Coste, 2000).

I.6.2.1.1. Test Rapide D'orientation Diagnostique (TROD)

En février 2011 la FDA (Food and drug administration) a autorisé l'utilisation du test rapide OraQuick HCV pour la détection qualitative des anticorps anti-VHC (Smith *et al.*, 2011). Ce test utilise comme matrice le sérum, le plasma, le sang capillaire ainsi que le

Fluide buccal (Kant *et al.*, 2013). Les résultats de ce test sont disponibles dans 20 à 40 minutes; avec une sensibilité et une spécificité cumulées de > 99% (Khuroo *et al.* 2015).

L'échantillon déposé sur le support va migrer par un procédé de migration latéral, les anticorps humains et anti-VHC vont s'attacher aux particules colloïdales en continuant à migrer. Les anticorps anti-VHC seront stoppés au niveau de la ligne T après fixation sur les antigènes VHC (Figure 06). La ligne C est composée d'anti anticorps humains c'est la ligne de contrôle (Shivkumar *et al.*, 2012).

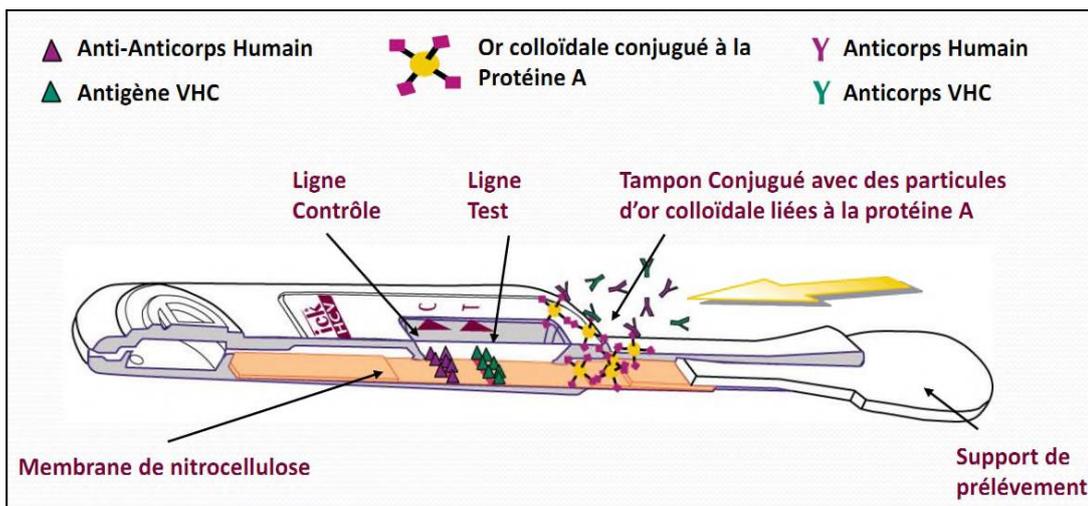


Figure 06. Principes d'utilisation de l'Oraquick (Shivkumar *et al.*, 2012)

L'apparition de deux bandes rouges au niveau de la zone C et T signifie que le test est positif. Une seule bande rouge au niveau de la zone C signifie qu'aucun anticorps anti-VHC n'a été détecté le test est négatif (Pascal, 2011) (Figure 07).

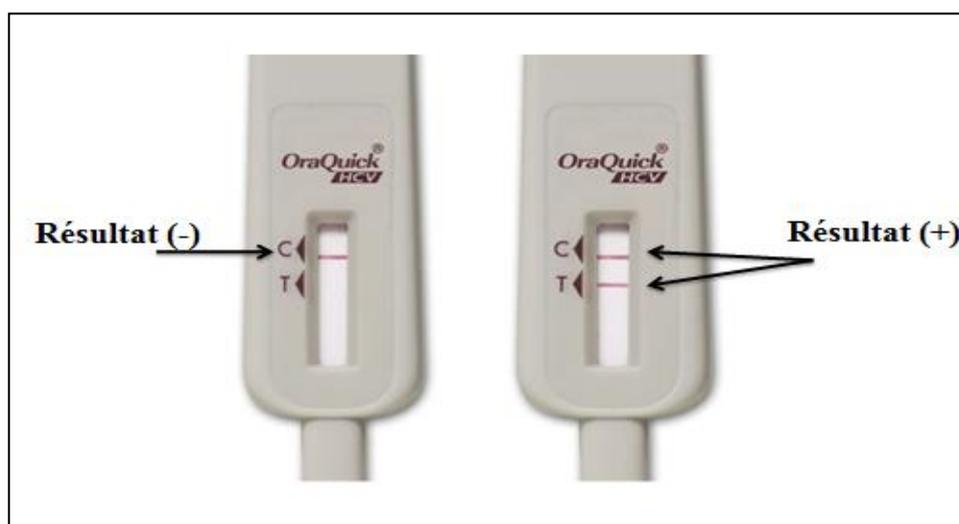


Figure 07. Interprétation et résultats. (Pascal, 2011).

I.6.2.1.2. Test Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

Le test ELISA est un test de laboratoire qui permet de détecter la présence de des anticorps ou antigènes dans un produit. Grâce à la libération de couleur par les anticorps conjugués après dégradation spécifique de substrat, le test ELISA permet aussi de quantifier cette présence. Le Test Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay indirect, est le test (ELISA) le plus fréquemment utilisée pour la mise en évidence des AC anti HCV.

➤ Principe de Test

Consiste à détecter la présence d'un anticorps spécifique dans un échantillon. (**Biotechnologie, 2017**). L'antigène (connu, spécifique à l'anticorps recherché) est fixé au fond des puits. L'échantillon à analyser ainsi que les témoins positifs et négatifs, sont mis en contact avec la phase solide pour se fixer à l'antigène. Après incubation et un lavage des puits, des anticorps (IgG) secondaire couplé à une peroxydase sont ajoutés. Un lavage des puits est nécessaire pour enlever les anticorps secondaires non fixés. Enfin l'ajout d'un substrat spécifique à l'enzyme, si la réaction est positive (présence de l'anticorps recherché), une coloration va apparaitre (Figure 08). L'intensité de la coloration est proportionnel à la quantité d'enzyme présente et donc à la concentration d'anticorps recherchés (**Sandrine, 2007**).

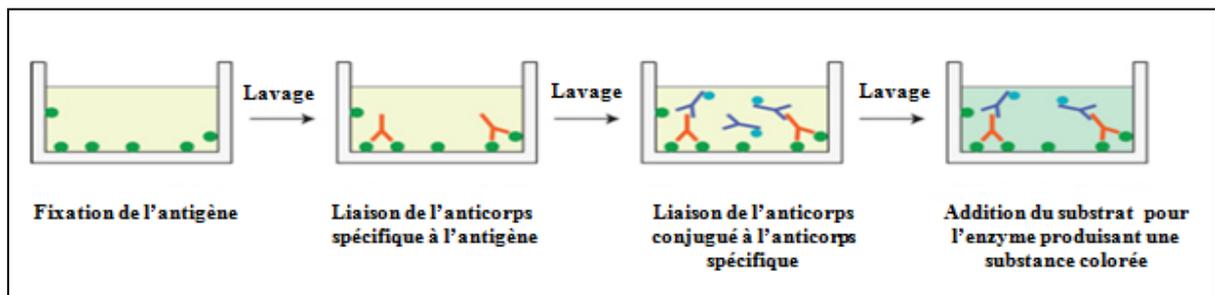


Figure 08. Principe d'ELISA indirect (**Sandrine, 2007**)

I.6.2.2. Détermination et quantification d'ARN du HCV

Repose sur les techniques de biologie moléculaire permettant la détection (ARN qualitatif), par une technique d'amplification génomique type PCR (**Pawlotsky, 2000**). La PCR qualitative permet d'affirmer ou d'infirmer la présence du virus. Les techniques les plus utilisées actuellement sont les PCR en temps réel, ces PCR sont très sensibles et ont un seuil de détection très faible de l'ordre de 10 à 15 UI (**Chevaliez, 2008**). Les indications de test qualitatif de révélation de l'ARN virale HCV sont : une sérologie

positive du VHC, afin de confirmer une infection active par le VHC, patients immunodéprimés (y compris ceux sous hémodialyse chronique) même si la sérologie du VHC est négative, ou des personnes exposées au VHC au cours des 6 derniers mois qui ne peuvent pas développer des anticorps détectables contre le VHC en présence d'une suspicion d'une atteinte virale. D'une autre part, le test quantitatif ARN VHC doit être pratiqué chez tous les patients infectés par le VHC sous traitement par traitement antiviral et à intervalles réguliers pendant et après le traitement (AASLD/IDSA, 2015).

I.6.2.2.1. Principe de la Technique de détection qualitative de l'ARN du l'HCV

L'ARN viral est détectable soixante jours après l'infection. C'est le premier marqueur détectable après l'infection (Pawlotsky, 2002). Il peut être amplifié par RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) et TMA (transcription mediated amplification) qui sont deux méthodes de détection qualitative de l'ARN. Pour la première, ce sont les copies d'ADN double brin générées qui sont détectées, alors que pour la seconde, ce sont les copies d'ARN simple brin (Karin, 2012). Le seuil du test le plus sensible est de l'ordre de 100 copies de génome par ml (environ 50 UI/ml) (Castro *et al.*, 2001).

I.6.3. Suivi biologique de l'hépatite virale C Chronique par le HCV

Le suivi biologique de cette infection comporte à la fois un contrôle virologique avec une appréciation quantitative de la charge virale chez les malades surtout sous traitement et une détermination de génotype. D'un autre côté le suivi biologique de l'infection chronique renferme une exploration biochimique, hématologique et enfin une appréciation de l'atteinte histologique de tissu hépatique avec un test invasif (biopsie) hépatique et non invasif (Fibrotest et Actitest, Fibroscan).

I.6.3.1. Tests virologiques pour le suivi de l'hépatite virale C chronique

I.6.3.1.1. Détermination du génotype

Le génotype du VHC peut être déterminé indirectement par la mise en évidence d'anticorps spécifiques des génotypes par un test ELISA. La détermination du génotype peut également être réalisée par des techniques de biologie moléculaire (Hahn, 2007). Le séquençage est la technique de référence puisqu'elle consiste en une analyse de la séquence nucléotidique de la souche donnée, qui s'effectue dans différentes régions du génome viral, le plus souvent les régions NS5B, E1 et la capside. Les séquences ainsi

identifiées sont comparées aux séquences enregistrées dans les banques de données (Asselah *et al.*, 2000).

I.6.3.1.2. Détermination de La charge virale

L'ARN du VHC peut être quantifié par détermination de la charge virale exprimée en unités internationales (UI/ml) par des techniques d'amplification de type Polymérase Chain Réaction (PCR) en temps réel qui permettent une détection et une quantification simultanée (Florence, 2010). Classiquement, la mesure de la charge virale se fait en début de traitement permettant de définir la charge virale initiale ou pré-thérapeutique, puis à la 4^{ème}, 12^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement pour les patients infectés par un génotype 2 ou 3, plus une mesure supplémentaire à la 48^{ème} semaine pour les patients infectés par un génotype 1, 4, 5 ou 6. (Vermehren *et al.*, 2011).

I.6.3.2. Principaux tests biochimiques utilisés pour le suivi l'infection virale C Chronique

I.6.3.2.1. Les transaminases

Des enzymes ayant une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules. Leur augmentation reflète une lésion cellulaire, en particulier au niveau hépatique, cardiaque, rénal ou musculaire. Les transaminases les plus abondantes dans le foie sont la TGO et la TGP. Quand les hépatocytes (cellules du foie) sont détruits, ils libèrent une partie de leur contenu dans le sang, ce qui provoque une augmentation des transaminases, proportionnelle à l'intensité de l'agression. (Zeba, 2009). C'est pour cela qu'une élévation des transaminases prédominante sur ALAT indiquera une cytolyse hépatique. Les taux sanguins normaux de ces deux enzymes sont compris entre 20 et 40 unités internationales (UI/l) de sang. (Dr. Pascal & Pr. Christiane., 2007).

I.6.3.2.2. La gamma- glutamyl transpeptidase(GGT)

La GGT est une enzyme synthétisée par les hépatocytes. Sa concentration augmente en cas de fibrose mais les mécanismes de cette augmentation sont inconnus. (Bacq *et al.*, 1993).

I.6.3.2.3. Bilirubine

La bilirubine subit de nombreuses réactions au niveau hépatique. On la retrouve également dans le sérum, mais uniquement sous forme non conjuguée. Cela permet de cibler l'affection en fonction de la fraction augmentée : Une augmentation de la bilirubine

totale et libre signe un excès de production (hémolyse), ou un défaut de conjugaison. Une augmentation de la bilirubine totale et conjuguée oriente vers une choléstase intra (hépatite, cirrhose) ou extra hépatique (obstruction biliaire). **(Dr. Pascal & Pr. Christiane., 2007).**

I.6.3.2.4. L'albumine

L'albumine, protéine sérique la plus abondante, est synthétisée exclusivement par le foie. On observe donc sa diminution en cas d'insuffisance hépatocellulaire. **(Dr. Pascal & Pr. Christiane., 2007).**

I.6.3.2.5. Les Phosphatases alcalines

Les phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes majoritairement localisées dans les microvillosités des canalicules biliaires et au pôle sinusoidal des hépatocytes. Leurs taux sont augmentés lors des choléstases, conjointement à une augmentation de la Gamma glutamyl Transpeptidase (γ GT) et de la 5' Nucléotidase qui est une PAL spécifique du foie. **(Haïne, 2015).**

I.6.3.2.6. Le Cholestérol

On retrouve une hypocholestérolémie lors de l'insuffisance hépatocellulaire. **(Haïne, 2015).**

I.6.3.3. Appréciation histologique de l'hépatite virale C chronique

L'une des étapes les plus importantes dans le suivi de l'hépatite virale C chronique est l'évaluation de la présence d'une fibrose avancée, et d'une activité virale **(AASLD/IDSA, 2015 ; EASL, 2015)**. Pour l'évaluation, La biopsie du foie a été classiquement pratiquée, bien qu'un certain nombre de tests non invasives aient récemment été proposés (Actitest et Fibrotest), permettant d'évaluer le degré des lésions hépatiques (activité nécro-inflammatoire) et le stade de la fibrose. Des nombreux systèmes de classification ont été développés dans un effort de quantifier et uniformiser l'évaluation, Les deux systèmes les plus courants sont l'Ishak **(Ishak *et al.*, 1995)** et le Systèmes METAVIR **(Bedossa & Poynard., 1996)**.

I.6.3.3.1. Les tests non invasifs : offre une appréciation indirecte sur le niveau de fibrose, et de l'activité virale, ces examens ont l'avantage d'être non traumatisantes et de pouvoir être répétés aussi souvent que nécessaire.

I.6.3.3.2. Le Fibrotest : C'est un index estimatif de fibrose hépatique établi d'après les valeurs de dosages de 5 paramètres, et en fonction de l'âge et du sexe du patient.

Les marqueurs du Fibrotest sont les suivants : alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine-A1, bilirubine totale, g-glutamyl-transpeptidase. Ce score est établi à l'aide d'une formule mathématique brevetée combinant les dosages précédemment. (Mallat & Dhumeaux., 2004) (Tableau 02).

Tableau 02. Correspondance entre la valeur du score Fibrotest et le stade de fibrose (Mallat & Dhumeaux., 2004).

Fibrotest	Estimation du stade de fibrose
0.75-1.00	F4
0.73-0.74	F3 – F4
0.59-0.72	F3
0.49 – 0.58	F2
0.32 - 0.48	F1 – F2
0.28 – 0.31	F1
0.22 – 0.27	F0 – F1
0.00 – 0.21	F0

I.6.3.3.3. L'Actitest : Cet index utilise les 5 marqueurs du Fibrotest auxquels est ajouté le dosage des transaminases ALAT (SGPT). Et l'estimation est établie d'après les valeurs de dosages de ces 6 paramètres et en fonction de l'âge et du sexe. L'ActiT donne une estimation de l'intensité de l'inflammation, et de l'activité de destruction des cellules hépatique (De Ledinghen *et al.*, 2008) (Tableau 03).

Tableau 03. correspondance entre la valeur de l'Actitest et l'activité nécrotico-inflammatoire (De Ledinghen *et al.*, 2008).

Actitest	Estimation du grade d'activité
0.64 -1.00	A3
0.61 -0.63	A2 – A3
0.53 - 0.60	A2
0.37 – 0.52	A1 – A2
0.30 – 0.36	A1
0.18 – 0.29	A0 – A1
0.00 – 0.17	A0

I.6.3.3.3. Le Fibroscan : 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 jusqu'au 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 (**De Ledinghen *et al.*, 2008**).



Partie
Expérimentale

II. MATERIEL ET METHODES

II.1. Cadre et objectifs de l'étude

Notre étude s'est déroulée en une période de 5 mois entre Novembre 2018 et Mai 2019, au niveau du laboratoire de l'établissement public hospitalier (EPH) « Bir El Ater» (wilaya de Tébessa), et au sein de Point de Transfusion Sanguine (PTS) de l'établissement hospitalier public (EPH) «Bouguerra Boularas», commune de Bekkaria (wilaya de Tébessa). Les deux terrains de stage déjà cités ont servis d'une part, pour la réalisation de diagnostic de l'hépatite virale C (Dépistage) avec son aspect prospectif pendant notre période de stage. Pour la collecte rétrospective sur dossier des résultats de dépistage obtenues pendant les deux années 2017 et 2018 d'autres laboratoires ont été inclus en plus des deux déjà cités situés à Tébessa (chef-lieu), il s'agit des laboratoires d'analyses médicales des secteurs sanitaires: Chéra, Bir el Ater, El Aouinet.

Enfin, Le service de Médecine Interne de l'Etablissement public hospitalier (EPH) « **Bouguerra Boularas** » a servi pour réaliser la deuxième partie de notre étude rétrospective sur dossier qui est: le suivi des malades atteint d'hépatites virales C Chroniques sous thérapie antivirale.

Notre étude a pour objectif

- ✓ d'appréciation la séroprévalence de l'Hépatite Virale C Chronique dans la population, orientée pour un diagnostic sérologique (Dépistage) d'une Hépatite virale C chronique pendant la période de stage et dans les deux années précédentes 2017 et 2018.
- ✓ Visualiser, la Séroprévalence de cette atteinte chez les deux groupes hommes et femmes ainsi que les catégories enfant et nouveau-nés.
- ✓ Evaluer, La présence d'une éventuelle coïnfection HCV- HBV.

D'un autre côté le suivi biologique des malades sous traitement, atteint d'une hépatite virale C chronique confirmée, réalisée d'une façon rétrospective sur dossier, vise à montrer :

- ✓ La variabilité biologique (biochimique, hématobiologique) et virologique (charge virale et profil sérologique).

- ✓ Apprécier l'impact des différentes stratégies de traitement sur cette infection virale chronique et suivant le génotype.

II.2. Présentation de la région d'étude

La wilaya de Tébessa se situe à l'Est de l'Algérie; s'étendant entre 34,75° et 36° de latitude Nord, 8,5° et 7,25° de longitude Est, et présentant une superficie de l'ordre de 13878 km² et une altitude de 960 m au-dessus du niveau de la mer. La wilaya de Tébessa est limitée au Nord par la wilaya de Souk Ahras, au Sud par la wilaya d'El Oued, à l'Ouest par la wilaya d'Oum El Bouaghi et Khenchela, et à l'Est par la frontière Algéro-Tunisienne (Figure 09). La wilaya de Tébessa, située dans les hauts plateaux telliens, a un climat semi-aride avec un hiver assez froid et faiblement neigeux (Bouguerra, 2019).



Figure 09. Présentation de la région de Tébessa (MapInfo-Pro, 2019).

II.3. Population d'étude

II.3.1. Etude prospective (période de stage) (dépistage)

Elle est constituée de tous les sujets orientés à ces deux laboratoires siège de notre stage pratique, pour diagnostic sérologique, renfermant toute les catégories : donneurs du sang, bilan pré-nuptial, hémodialysés, les femmes enceintes, enquête familiale, malades présentant des signes d'élévation des transaminases, constitution de dossier administratif pour accès à certaines collectivités. Cette partie de notre étude ne présente pas de critères d'inclusion, mais par contre on a exclu les malades déjà diagnostiqués, atteints d'hépatite virale C auparavant et qui sont orientés vers ces laboratoires pour contrôle de leur statut virologique.

II.3.2. Etude rétrospective (sur dossier)

II.3.2.1. Dépistage

La population prise en compte est constituée par tous les sujets orientés aux deux laboratoires des deux établissements hospitaliers de la wilaya de Tébessa, pour dépistage d'une Hépatite virale C chronique pendant les deux Années successives 2017 et 2018. Pas de critère d'inclusion mais par contre on a exclu les malades déjà diagnostiqués, atteints d'hépatite virale C auparavant et qui sont orientés vers ces laboratoires pour contrôler leur statut virologique.

II.3.2.2. Suivi des malades sous traitement

La population prise en compte est constituée par les malades atteints d'hépatites virales C Chronique sous traitement antivirale et présentant des bilans biologiques et virologiques exploitables, il s'agit de 88 malades. Pas de critère d'inclusion, par contre ils sont exclue les malades ne présentant pas des bilans réguliers exploitables.

II.4. Recueil de données

Pour le diagnostic virologique (Dépistage) que soit dans la période de stage ou rétrospective, le recueil des données s'est basé uniquement sur l'âge et le sexe des malades. Toutefois la deuxième partie de notre étude, qui concerne le suivi des malades sous traitement, le recueil des données à partir des dossiers des malades, a été effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation (renseignement) (Annexe).

- ✓ Données épidémiologiques : Âge et sexe du patient.
- ✓ Prise en charge thérapeutique : Traitement Antivirale.
- ✓ Données virologiques : Profil sérologique, Charge virale.
- ✓ Données biologiques : ASAT, ALAT, bilirubine totale, bilirubine direct, Gamma GT, Phosphatases alcaline, Hémoglobine glyquée, plaquettes, albumine sanguin.
- ✓ Données histologiques : marqueurs non invasifs (Score Métavir).

II.5. Explorations

II.5.1. Etude prospective pendant la période de stage

Une exploration biologique qui consiste en une recherche des AC anti HCV, dans le sang des malades, réalisée avec la Technique Immuno-enzymatique (**ELISA**).

II.5.1.1. Echantillon biologique

L'échantillon est obtenu après un prélèvement sanguin veineux au niveau de pli de coude. Après désinfection locale. Le dépistage est effectué sur des échantillons non dilués de sérum ou de plasma, obtenus après collecte du sang totale dans des tubes contenant (EDTA, Héparinate de Lithium, Citrate de Sodium ou ACD). Centrifugés à 2500 tours pendant 10 minutes, éviter toute hémolyse (une hémolyse très prononcée peut affecter les performances du test). Les échantillons seront conservés entre (2 et 8°C) si le dépistage est effectué dans les 7 jours ou ils peuvent être conservés à -20°C pour plusieurs mois (éviter les congélations/décongélations répétées). Les échantillons congelés et décongelés plus de 3 fois ne doivent pas être utilisés. Les échantillons doivent être décongelés à température ambiante (18-30°C). Il est recommandé de les homogénéiser avant utilisation.



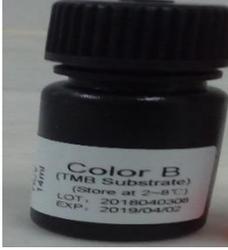
Figure 10. Prélèvement et centrifugation de l'échantillon (Photo personnelle, 2019).

II.5.2.2. Recherche des Anticorps Anti-HCV

La recherche des Anticorps Anti-HCV, grâce à la technique Immuno-enzymatique **ELISA** Monolisa anti-HCV PLUS Version 3KIT (BIORAD) (Tableau 04), un test qualitatif Immuno-enzymatique de type indirect, permettant le dépistage des anticorps associés à une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) dans le sérum et le plasma humain. Il repose sur l'utilisation d'une phase solide préparée avec des antigènes purifiés : trois protéines recombinantes de la région non structurale (NS3 et NS4), un peptide de la région structurale (capside) du virus de l'hépatite C et d'une phase liquide (conjugué) constituée d'anticorps murins (Anti-IgG) humaines, purifiés et couplés à la peroxydase.

Tableau 04. Différents composant de Kit ELISA Monolisa anti-HCV PLUS Version 3. KIT (BIORAD) pour dépistage de l'Ac anti-HCV.

Désignation	Description	Photos personnelles
Microplaque	12 barrettes sensibilisées avec des antigènes recombinants purifiés (NS3, NS4) et un peptide de la région capside du VHC.	
Solution de lavage	Solution de lavage concentrée 20 fois Tampon Tris NaCl pH 7,4.	
Contrôle négatif (-)	Contrôle négatif Tampon Tris HCl, contenant de la S.A.B. (albumine de sérum bovin)	
Contrôle positif (+)	Sérum humain contenant des anticorps anti-VHC, négatif pour l'antigène HBs et pour les anticorps anti VIH-1 et anti VIH-2, dilué dans un tampon Tris HCl contenant de la S.A.B. et inactivé photochimiquement.	
Diluant Echantillon	Diluant Echantillon Tampon citrate, coloré en violet.	

Anticorps Conjugué	Conjugué Anticorps murins anti-IgG humaines marqués à la peroxydase Coloré en vert	
Substrat	Substrat Solution d'acide citrique et d'acétate de sodium, pH 4,0, contenant 0,015% d'H ₂ O ₂ et 4% de diméthylsulfoxyde (DMSO)	
Solution Chromogène	Chromogène : solution TMB Solution contenant du 3,3', 5,5'-tétraméthylbenzidine (TMB)	
Solution d'arrêt	Solution d'arrêt Solution d'acide sulfurique (H ₂ SO ₄ 1N)	

a. Protocole opératoire

Le test ELISA, Monolisa™ Anti-HCV PLUS Version 3, comprend les étapes réactionnelles suivantes (Figure 11):

- 1). Le diluant échantillon (R6) puis les échantillons et les contrôles (R3 et R4) sont distribués dans les cupules. Si des anticorps anti-VHC sont présents, ils se lient aux antigènes fixés sur la phase solide. Cette dernière sensibilisée avec des antigènes purifiés : trois protéines recombinantes de la région non structurale (NS3 et NS4), un peptide de la région structurale (capside) du virus de l'hépatite C.
- 2). Après une incubation de 1 heure à 37°C et une étape de lavage, le conjugué (R7) contenant des anticorps anti-IgG humaines marqués à la peroxydase est ajouté. En présence d'IgG humaines ayant réagi avec la phase solide, le conjugué anti IgG humaines se lie aux anticorps humains.

3). Après 30 minutes d'incubation à 37°C et élimination du conjugué enzymatique non lié par lavage, la présence des complexes antigène-anticorps-peroxydase sont révélés par addition du substrat et la Solution Chromogène (R8+R9).

4). Après 30 minutes d'incubation à température du laboratoire (18-30°C), ajouter la solution d'arrêt (R10) en adoptant la même séquence et le même rythme de distribution que pour la solution de révélation. (La distribution de la solution d'arrêt, qui est incolore, peut être contrôlée visuellement à ce stade de la manipulation. La coloration du substrat, rosée (pour les échantillons négatifs) ou bleue (pour les échantillons positifs), disparaît des cupules qui deviennent incolores (pour les échantillons négatifs) ou jaunes (pour les échantillons positifs) après addition de la solution d'arrêt).

5). Après 30 minutes d'incubation à température du laboratoire (18-30°C) et arrêt de la réaction, la lecture s'effectue au spectrophotomètre à 450/620-700 nm. L'absorbance mesurée pour un échantillon permet de conclure quant à la présence ou l'absence d'anticorps anti-VHC dans l'échantillon testé. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'anticorps anti-VHC liés sur la phase solide.



Répartition des échantillons et des contrôle (+) et (-)



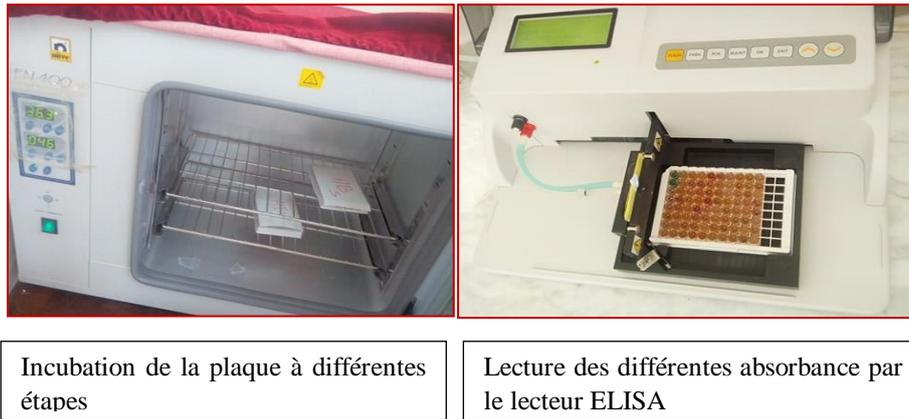
Répartition de diluant échantillons



Ajout de conjuguée enzymatique



Ajout de substrat



Incubation de la plaque à différentes étapes

Lecture des différentes absorbance par le lecteur ELISA

Figure 11. Principales étapes de la chaîne ELISA de type indirect (**Photo personnelle, 2019**).

b. Calcul de l'absorbance et critères de validation

Le test est validé si les conditions ci-dessous sont respectées :

1) Pour le contrôle négatif (R3): La valeur d'absorbance mesurée doit être inférieure à 60% de la valeur seuil: $DO < \text{Valeur Seuil} (VS) \times 0,6$

2) Pour le contrôle positif (R4): $0,800 \leq \text{Moyenne de DO R4} \leq 2,700$

Si l'une des valeurs individuelles du contrôle positif (R4) s'écarte de plus de 30 % de la moyenne, refaire le calcul avec les deux valeurs de contrôle positif restantes.

c. Calcul / Interprétation des résultats : La valeur seuil est déterminée à l'aide du contrôle positif R4: Calculer la moyenne des absorbances mesurées pour le contrôle positif R4 calcul de la Valeur Seuil (VS): $VS = \text{Moyenne DO R4} \times 0,4$. La présence ou l'absence des anticorps anti-VHC est déterminée en comparant pour chaque échantillon l'absorbance enregistrée à celle de la valeur seuil calculée. Pour chaque échantillon, le ratio est calculé selon la formule suivante: **Ratio = DO de l'échantillon / Valeur Seuil.**

- Les échantillons dont la densité optique est inférieure à la valeur seuil sont considérés négatifs (ratio < 1) d'après le test Monolisa™ Anti-HCV PLUS Version 3 Toutefois, les résultats situés juste au-dessous de la valeur seuil ($VS - 10\% < DO < VS$, ratio compris entre 0.9 et 1, doivent être interprétés avec prudence et il est conseillé de tester de nouveau les échantillons correspondant

en double lorsque les systèmes utilisés et les procédures du laboratoire le permettent.

- Les échantillons dont la densité optique est supérieure ou égale au seuil ($\text{ratio} \geq 1$) sont considérés comme initialement positifs et doivent être testés en double avant l'interprétation finale. Après répétition de l'essai, l'échantillon est considéré positif d'après le test Monolisa™ Anti-HCV PLUS Version 3 si la deuxième et/ou la troisième mesure est (sont) positive(s), c'est-à-dire supérieure ou égale à la valeur seuil. L'échantillon est considéré négatif si ces deux valeurs sont trouvées inférieures à la valeur seuil.
- Les échantillons qui ont été testés 2 fois et trouvés négatifs avec le test Monolisa™ Anti-HCV PLUS Version 3, mais dont l'une des deux valeurs de ratio est proche de la valeur seuil (ratio compris entre 0.9 et 1), doivent être interprétés avec prudence. Il est conseillé de re-tester le patient avec un autre prélèvement ou avec une autre technique.

II.6. Analyses des données

La détermination des différents pourcentages ainsi que les présentations graphiques ont été réalisés grâce à l'Excel Stat (2014).

Résultats

III. Résultats

III.1. Etude prospective

III.1.1. Dépistage selon l'âge

Pendant la période de stage le nombre total des malades adressés aux deux laboratoires pour un dépistage des Ac anti-HCV est de **3034** adultes, et **25** enfants (Figure 12).

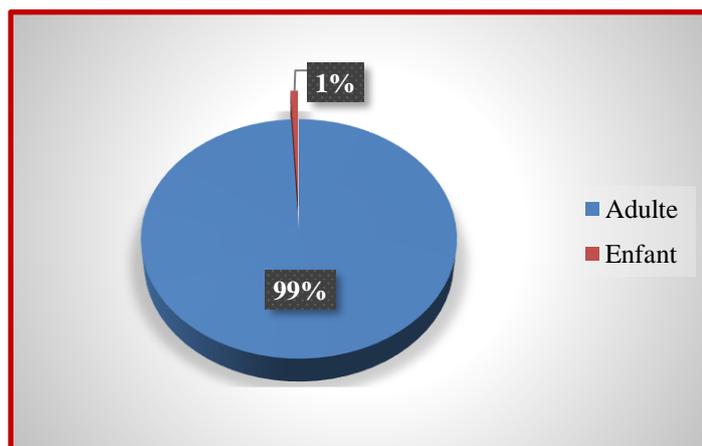


Figure 12. Répartition des patients orientés pour un dépistage des Ac Anti HCV selon l'âge

III.1.2. Dépistage selon le sexe

Le nombre total des malades qui ont été adressés aux deux laboratoires, pour un dépistage des Ac anti-HCV sont répartie selon le sexe: **1403** hommes et **1656** femmes (Figure 13).

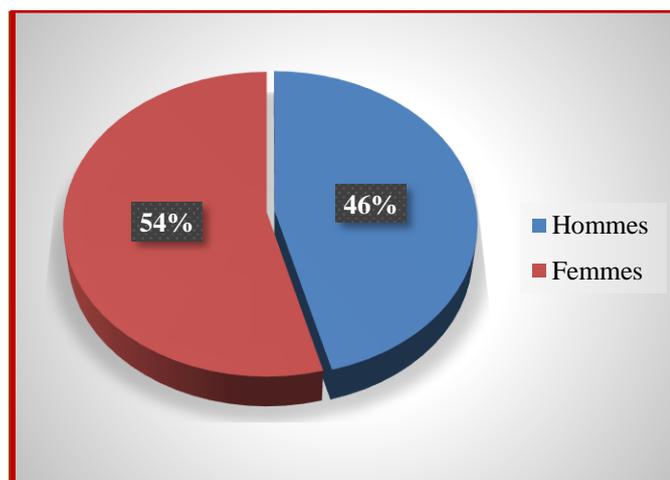


Figure 13. Répartition des patients orientés pour le dépistage des Ac Anti HCV selon le Sexe

III.1.3. Dépistage positif des AC anti-HCV

Parmi la totalité des malades 58 patients ont présenté un résultat positif et 2975 sont révélés négatifs et 26 sont douteux (Figure 14 et 15).



Figure 14. Résultat du Test Immuno-enzymatique indirect

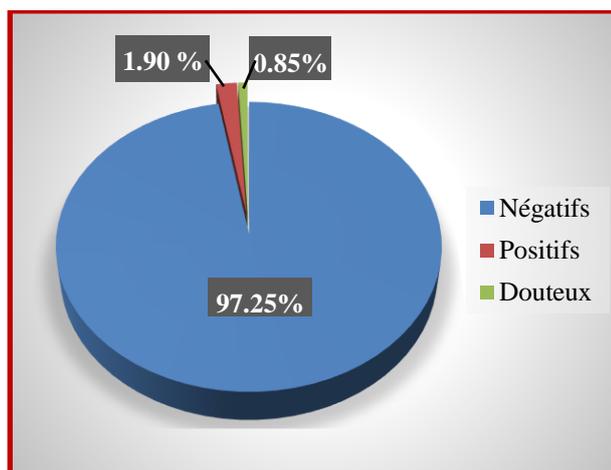


Figure 15. Répartition des patients selon le dépistage positif et négatif des Ac Anti HCV

III.1.4. Dépistage positif selon le sexe

Le dépistage a révélé la positivité du test chez 31 hommes, et 27 femmes (Figure 16).

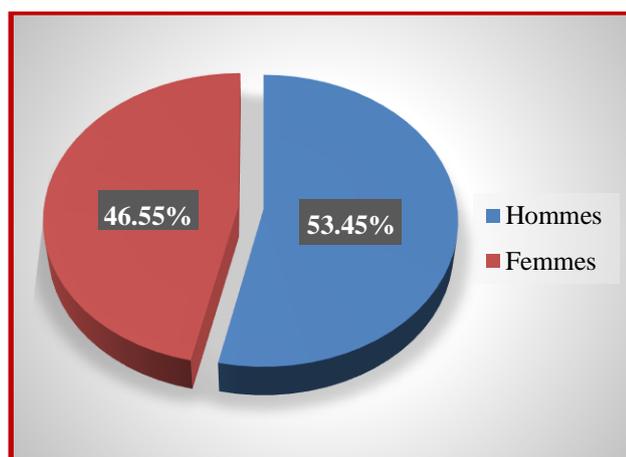


Figure 16. Répartition des patients Ac Anti HCV positifs selon le sexe

III.1.5. Co-infection HCV- HBV

Dans cette partie de notre étude on a noté l'absence de toute co-infection HCV-HBV.

III.2. Etude Rétrospective (Dépistage)

Les résultats obtenus ont été collectés à partir des dossiers des malades enregistrés pour dépistage aux différentes communes de la wilaya de Tébessa (Tébessa, El Aouinet, Bir el Ater et Chréa). Ceci a permis d'évaluer le nombre totale des malades orienté vers ces laboratoires, la séroprévalence de l'infection virale chez la population total dépistée ; la séroprévalence de l'infection virale selon le sexe ; l'âge et la Co-infection HCV- HBV.

Les différents laboratoires ont réceptionnés au cours des deux années 2017 et 2018 un nombre de malades d'ordre de 17940 représenté dans le Tableau suivant :

Tableau 05. Récapitulatif des demandes de dépistage des Ac Anti HCV pendant 2017 et 2018

Année	Nombre de patients
2017	7028
2018	10 912

III.2.1. Caractéristiques de dépistage concernant les deux années 2017 et 2018

III.2.1.1. Dépistage

III.2.1.1.1. Sexe des malades

La répartition de la demande d'un dépistage des Ac anti-HCV, selon le sexe a montré une prédominance des femmes avec un pourcentage de **5018** comparativement aux hommes qui représentent **2010** seulement (Figure 17).

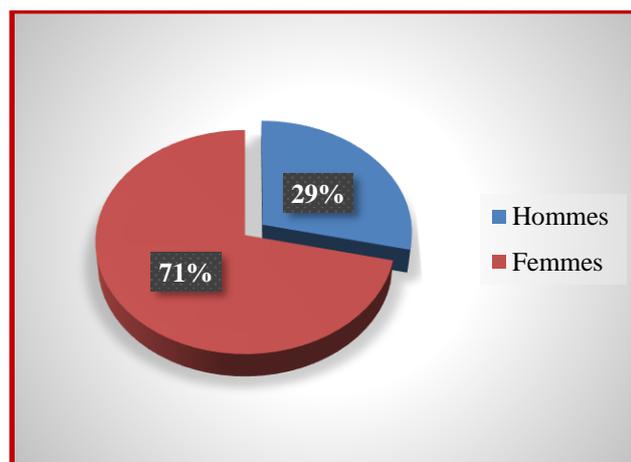


Figure 17. Répartition des demandes de dépistage selon le sexe

III.2.1.1.2. Dépistage positif des AC anti-HCV

L'année 2017 a enregistré un nombre de **82** test de dépistage positif et **6910** test de dépistage négatif et **36** test de dépistage douteux (Figure 18).

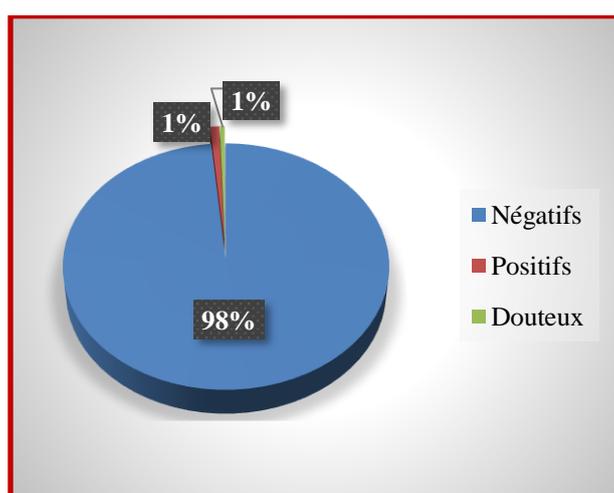


Figure 18. Répartition des patients Ac Anti HCV (Positifs, Négatif et Douteux)

La répartition géographique des malades, qui ont montrés un test de dépistage positif a révélé que : **31** cas positifs appartiennent à la commune de Tébessa, **10** des cas positifs à Chréa, **22** des cas à Bir el Ater et **19** cas à El Aouinet (Figure 19).

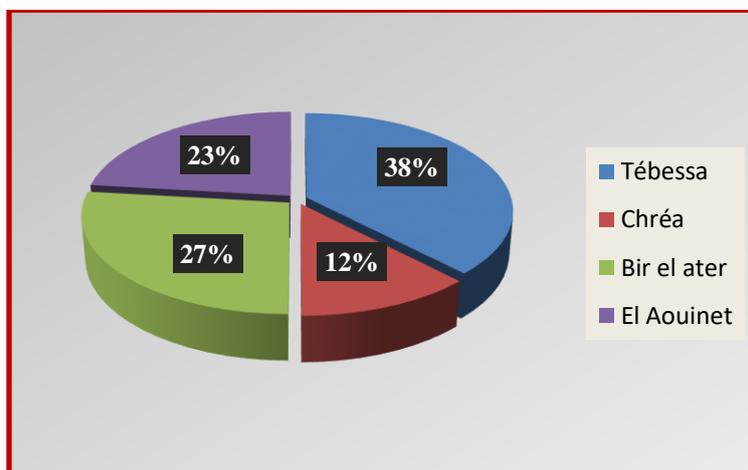


Figure 19. Répartition géographique des patients Ac Anti HCV positifs

III.2.1.1.3. Dépistage positif selon le sexe

La répartition des cas positifs selon le sexe a montré une prédominance des femmes par rapport aux hommes : 50 femmes et 32 hommes (Figure 20).

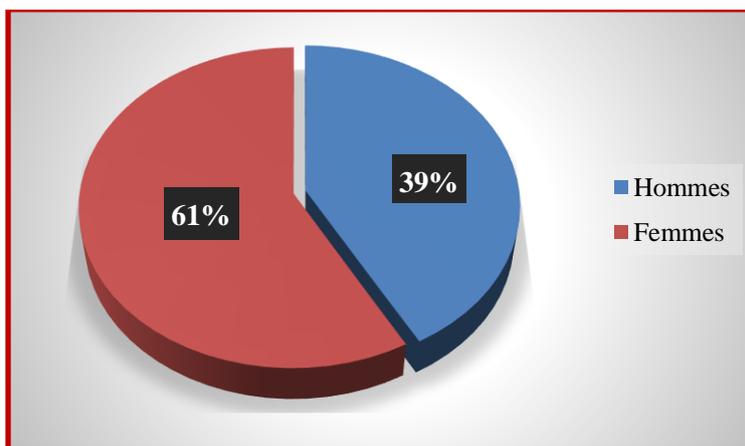


Figure 20. Répartition des patients Ac Anti HCV positif selon le sexe

III.2.1.1.4. Co-infection HCV- HBV

Au cours de l'année, La présence d'une co-infection a été enregistrée chez **03** malades, deux femmes et un homme, parmi les 82 tests de dépistage AC Anti HCV positif.

III.2.1.2. Dépistage

III.2.1.2.1. Dépistage selon le sexe

Les malades orientés selon le sexe pour un dépistage des AC Anti HCV ont montrés une prédominance des femmes avec un ordre de 7088 par rapport aux hommes qui représentent 3824 (Figure 21).

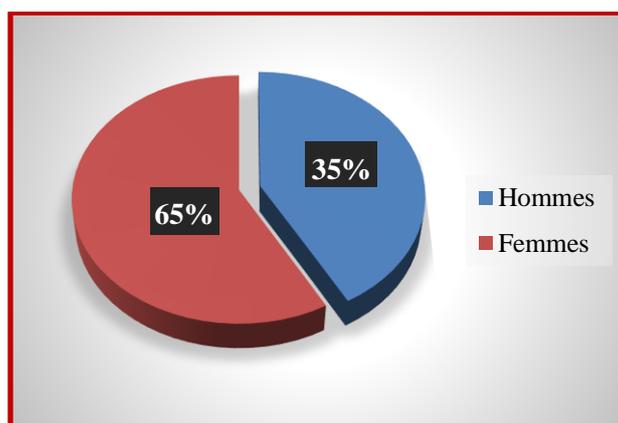


Figure 21. Répartition des demandes de dépistage selon le sexe

III.2.1.2.2. Dépistage positif des AC anti-HCV

L'année a enregistré un nombre de **105** malades AC **anti-HCV** positif, **10749** test de dépistage négatif et 58 test de dépistage douteux (Figure 22).

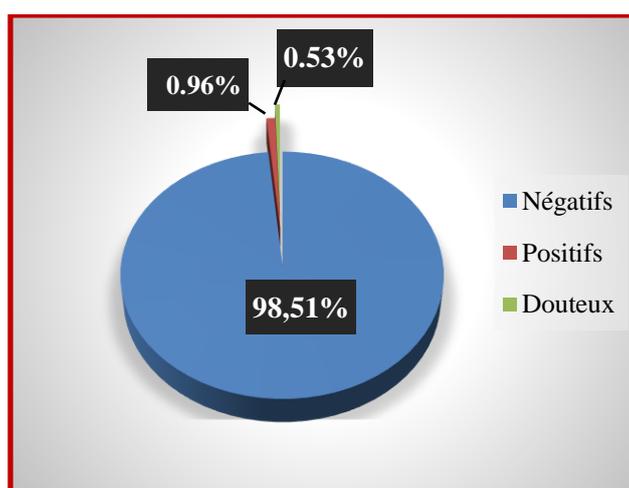


Figure 22. Répartition des patients Ac Anti HCV (positifs, négatif et douteux)

La répartition géographique des malades qui ont montrés un test de dépistage positif a révélé que **42** cas positifs appartiennent à la commune de Tébessa, **25** cas positifs à Chréa; **30** cas à Bir el Ater et **08** cas au niveau de El Aouinet (Figure 23).

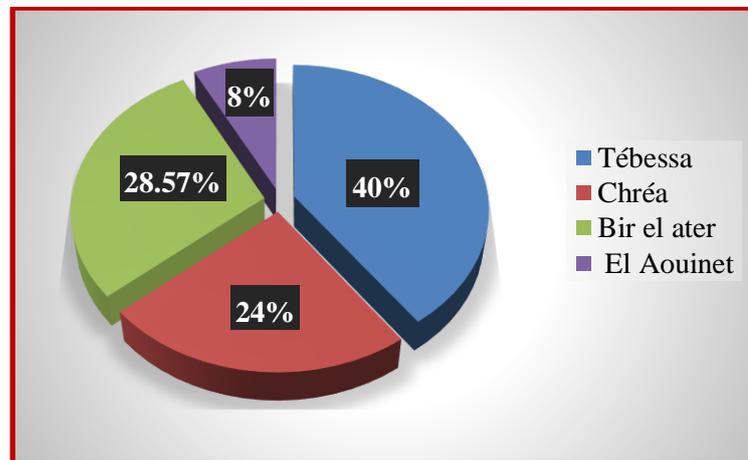


Figure 23. Répartition géographique des patients AC Anti HCV positifs

III.2.1.2.3. Dépistage positif selon le sexe

La répartition des cas positifs selon le sexe a montré une prédominance des femmes par rapport aux hommes : 61 femmes, et 44 hommes (Figure 24).

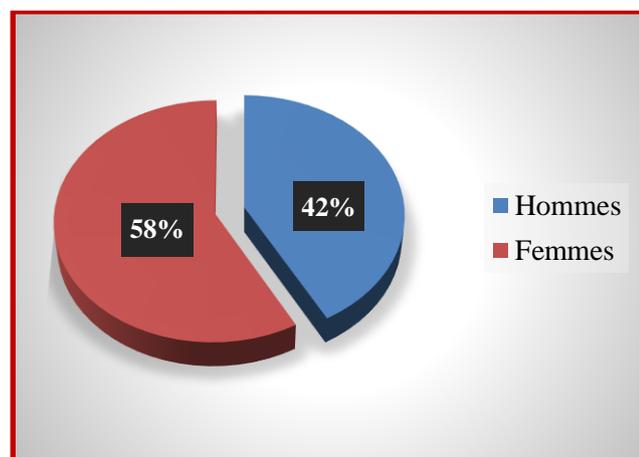


Figure 24. Répartition des patients Ac Anti HCV positif selon le sexe

III.2.1.2.4. Co-infection HCV- HBV

Au cours de cette année on a noté l'absence de toute co-infection HCV-HBV.

III.3. Etude rétrospective (Suivi des malades sous traitement)

L'évaluation de la variabilité des différents paramètres pendant la période de suivi des malades sous traitement antivirale a permis d'enregistrer les résultats suivants :

III.3.1. Profil épidémiologique

III.3.1.1. Age des malades

Les 88 malades pris en considération dans cette étude sont réparties selon l'âge comme suivant (Figure 25) :

- 20-40 ans représentent 09 malades.
- 41-60 ans représentent 37 malades.
- 61 et 80 ans représentent 40 malades.
- > à 80 ans représentent 02 malades.
- Aucun cas n'a été enregistré avant 19 ans.

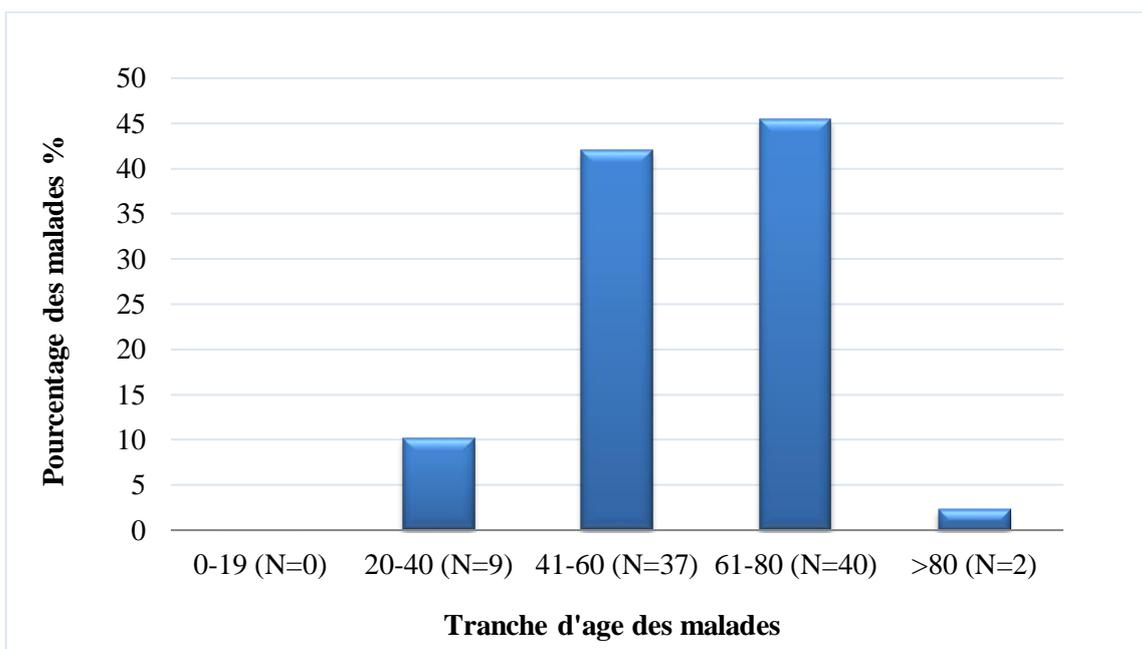


Figure 25. Répartition des patients atteint d'hépatites virales C chronique sous traitement selon l'âge

III.3.1.2. Sexe des malades

Tous les malades sont des adultes, représentés par 64 femmes, et 24 hommes (Figure 26).

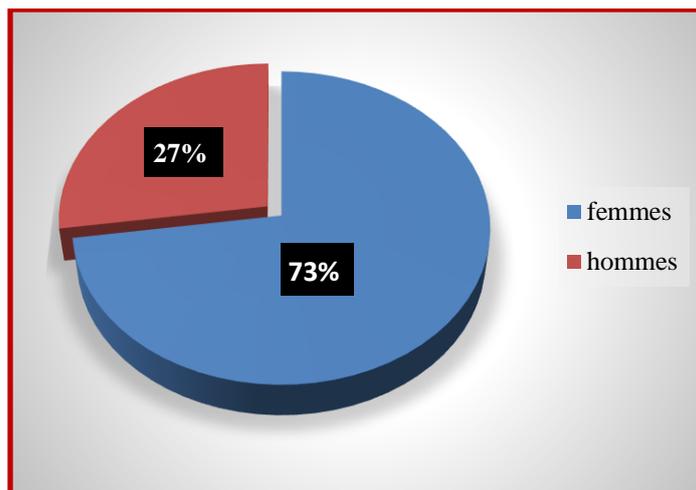


Figure 26. Répartition des patients atteint d'hépatites virale C chroniques sous traitement selon le sexe

III.3.2. Aspects thérapeutique

Les patients qui ont été suivi sur plusieurs aspect ont reçu un traitement antivirale selon plusieurs stratégies : Bithérapie et Trithérapie à base d'interféron **alpha pegylée** et antiviraux **Ribavirine, Sofosled, Sofosbuvir** et **Daclatasvir** (Tableau 06).

Tableau 06. Répartition des malades selon la stratégie de la thérapie antivirale

Types de traitement	Nombre de cas	Pourcentage %
Bithérapie	34	38,64%
Trithérapie	54	61,36 %

III.3.2.1. Répartition de la stratégie de traitement selon le sexe

- ✓ 34 patients ont reçu une bithérapie à base d'antiviral Sofosled, dont 7 hommes, et 27 femmes.
- ✓ 54 patients qui ont reçu une trithérapie à base de Sofosled + Ribavirine + Pégasys et Daclatasvir: 17 hommes, et 37 femmes.

III.3.3.Profil virologique

III.3.3.1. La charge virale

La recherche de la charge virale (tous génotypes confondus) a été appréciée chez 82 patients parmi les 88 malades inclus dans notre étude (Tableau 07).

Tableau 07. Valeurs des charges virales dans la population étudiée

Charge virale	Nombre des cas	Pourcentages (%)
Déterminer	82	93,18
Non déterminer	6	6,82
Totale	88	100

Parmi les 82 patients, qui ont quantifiés la charge virale pendant le traitement, 21 patients sont des hommes, et 61 femmes (Figure 27).

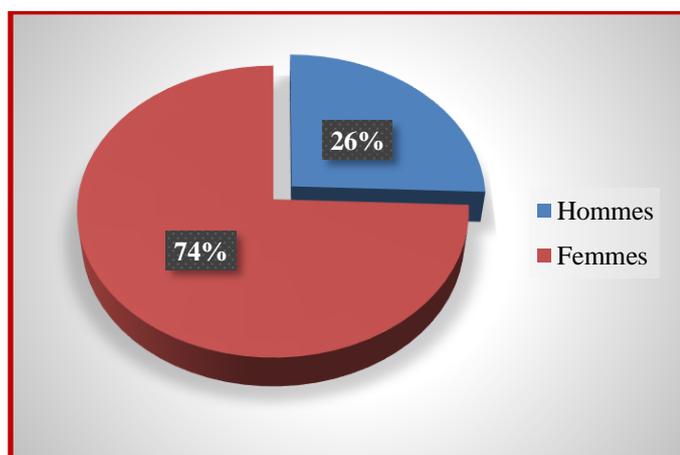


Figure 27. Répartition de la réalisation de la charge virale selon le sexe

On observe une charge virale non détecté après le traitement chez 11 patients, 02 hommes, et 09 femmes (Tableau 08).

Tableau 08. Répartition de la charge virale non détecté après le traitement selon le sexe dans la population étudiée

Charges virales non détecté	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hommes	2	18,18
Femmes	9	81,82
Totale	11	100

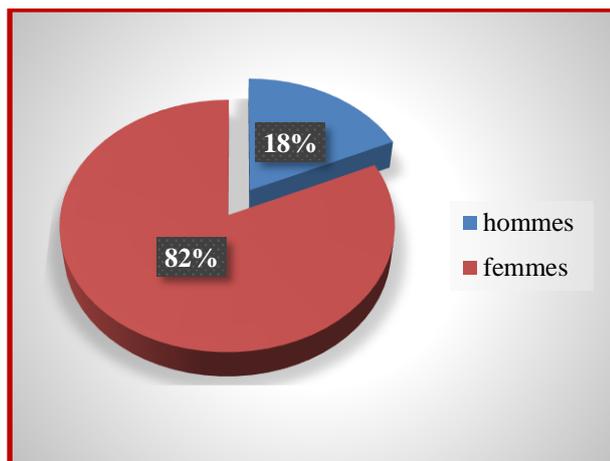


Figure 28. Répartition des charges virales non détecté après le diagnostic selon le sexe

III.3.3.1.1. Répartition des malades dont la charge virales est devenue non détectable selon la stratégie de traitement

✓ **ARN non détecté et traitement bithérapie**

- Sofosled (Sofosbuvir+ Ledipasvir) : 2 femmes, et 1 homme.

✓ **ARN non détecté et traitement trithérapie**

- Sofosled (Sofosbuvir+ Ledipasvir) + Pégasys : une femme.
- Sofosled (Sofosbuvir+ Ledipasvir) + Daclatasvir : un homme.
- Sofosled (Sofosbuvir+ Ledipasvir) + Ribavirine : une femme.
- Pégasys + Sofosbuvir + Ribavirine : 5 femmes.

III.3.3.2. Génotype

La recherche de génotype a été faite par 67 patients parmi les 88 malades inclus dans notre étude (Tableau 09).

Tableau 09. Récapitulatif de la détermination de génotype dans la population étudiée

Génotype	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Déterminé	67	76,14
Indéterminé	21	23,86
Totale	88	100

Dans notre étude rétrospective de suivi sur dossier, le Génotype 1b prédomine chez 59 malades, le génotype 2a/2c occupe le deuxième rang chez 08 patients (Tableau 10).

Tableau 10. Génotypes de virus de l'hépatite virale C identifiés dans la population étudiée.

Génotype	Nombre de cas	Pourcentage (%)
1b	59	88,06
2a/2c	08	11,94
Totale	67	100

Parmi 59 patients infectés par le génotype 1b, 43 patients représentés par des femmes et 16 patients sont des hommes. Concernant les 08 patients infectés par le génotype 2a/2c, 05 patients sont des femmes et 03 patients sont des hommes.

✓ **Stratégie de traitement et génotypes déterminés**

Une variabilité de la thérapie antivirale a été appréciée selon le génotype déterminé chez les malades de deux sexes (Figure 29).

- a. **Génotype 1b et bithérapie** : 30 patients parmi 59 patients qui ont un génotype 1b ont reçu une Bithérapie, 24 femmes, et 6 hommes.
- b. **Génotype 1b et trithérapie** : 29 patients parmi 59 patients qui ont un génotype 1b ont reçu une Trithérapie, 19 femmes, et 10 hommes.

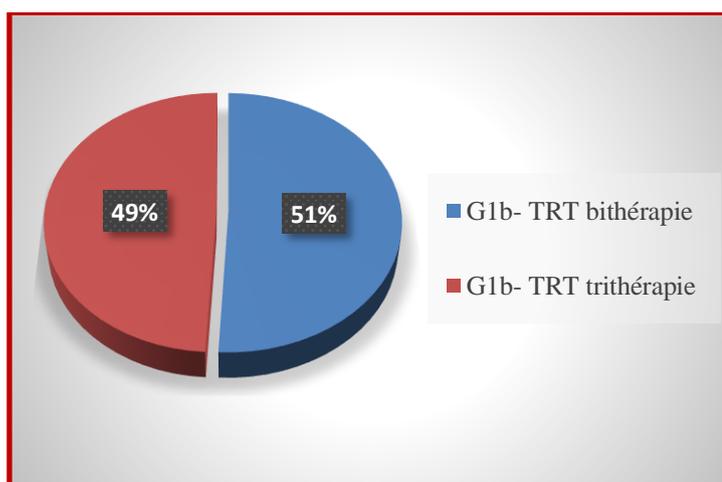


Figure 29. Répartition de la thérapie antivirale chez les malades à HCV génotype 1b

- c. **Génotype 2a/2c** : les 8 patients qui ont un génotype 2a/2c ont reçu une Trithérapie, 5 femmes, et 3 hommes (Figure 30).

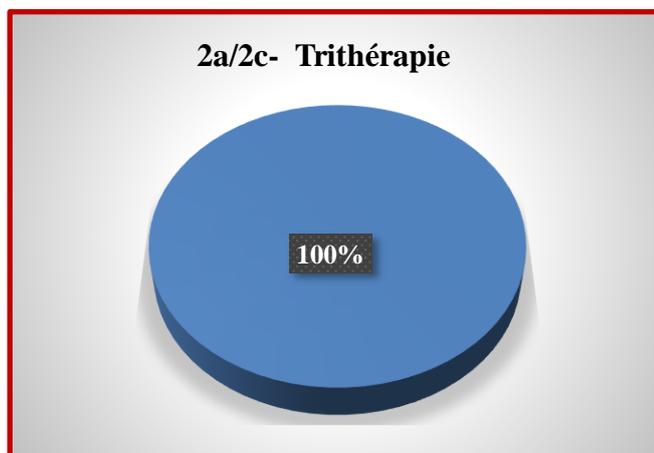


Figure 30. Traitement des patients atteints de génotype 2a/2c

- ✓ **Répartition des malades à charge virale indétectable et génotypes**
 - a. **ARN non détecté et génotype 1b** : 7 femmes, et 2 hommes.
 - b. **ARN non détecté et génotype 2a/2c** : une femme.
 - c. **ARN non détecté et génotype non déterminer** : une femme.

III.3.4. Profil biologique

III.3.4.1. Profil biochimique

III.3.4.1.1. Les transaminases (ALAT et ASAT)

Les valeurs de transaminases "ALAT" ont été exprimées par rapport à la valeur normale "N" qui est comprise entre 9 à 32 UI/L. Une appréciation qui a été effectuée chez 61 malades parmi les 88. (Figure 31).

- ✓ Un taux d'ALAT normale a été noté chez 35 malades, 08 hommes, et 27 femmes.
- ✓ Les ALAT légèrement élevée entre 1 et 1,5N chez 11 patients. 04 hommes, et 07 femmes.
- ✓ Des taux d'ALAT compris entre 2 et 2,5 N ont été notés chez 10 patients, 04 hommes, et 06 femmes.
- ✓ Enfin des taux d'ALAT très élevés (≥ 3 N) chez 05 patients. 03 hommes, et 02 femmes.

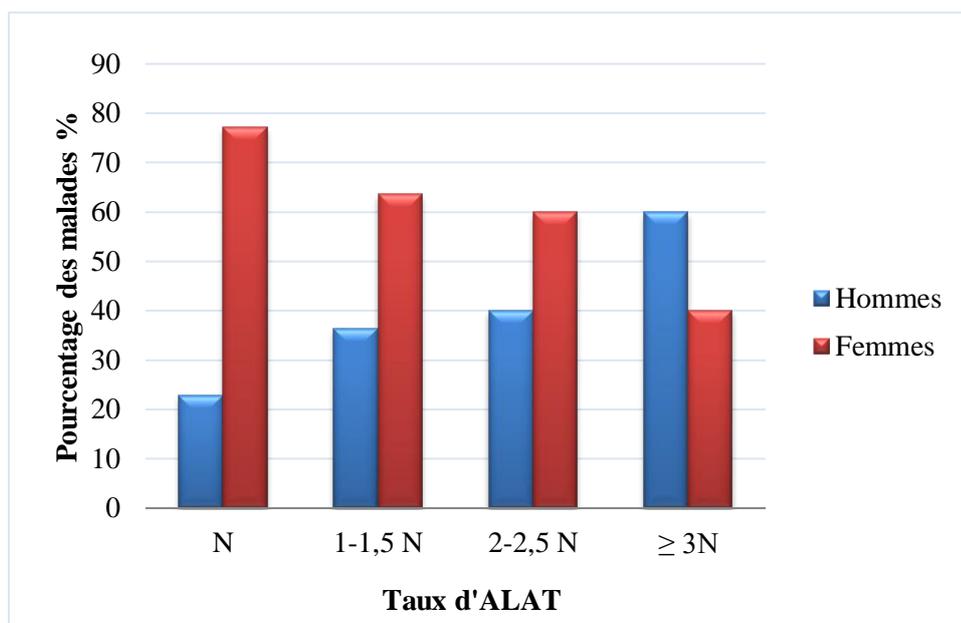


Figure 31. Variabilités des (ALAT) chez les malades de deux sexes

Les valeurs des transaminases "ASAT" ont été exprimées par rapport à la valeur normale "N" qui est comprise entre 9 à 32 UI/L. Une appréciation qui a été effectuée chez 62 malades parmi les 88. (Figure 32).

- ✓ Un taux d'ASAT normale a été noté chez (35) malades, dont 08 hommes, et 27 femmes.
- ✓ Les ASAT étaient à des taux faibles compris entre 1 et 1,5N chez 09 patients, dont 04 hommes, et 05 femmes.
- ✓ Des taux d'ASAT compris entre 2 et 2,5 N ont été notés chez 10 patients, représentés par 02 hommes, et 08 femmes.
- ✓ Enfin des taux d'ASAT très élevés ($\geq 3 N$) signalés chez 08 patients, représentés par 03 hommes, et 05 femmes.

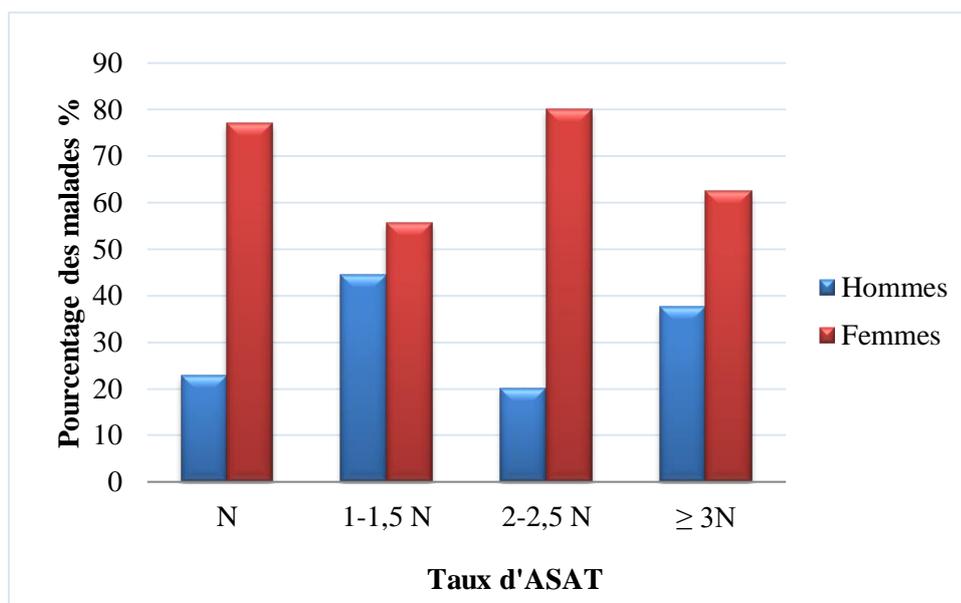


Figure 32. Variabilités des (ASAT) chez les malades de deux sexes

III.3.4.1.2. Le taux d'albumine sanguin

La valeur de l'albumine a été évalué par rapport à la valeur normale "N" (35-75g /l). Une appréciation faite chez 45 malades parmi les 88. (Figure 33).

- ✓ Un taux d'albumine normale a été enregistré chez 35 patients, 10 hommes, et 25 femmes.
- ✓ Des taux d'albumines inférieur à la valeur Normale chez 10 patients, 02 hommes, et 08 femmes.

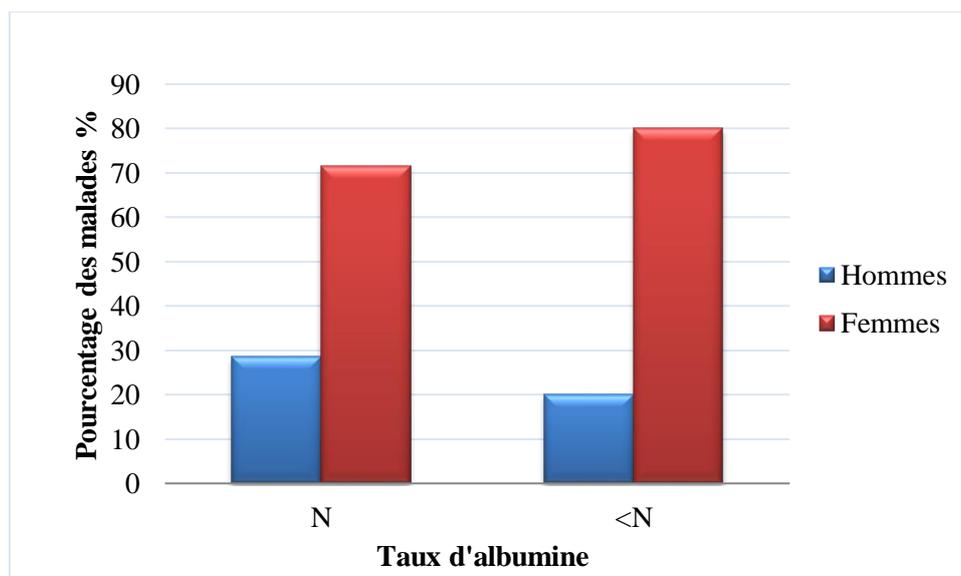


Figure 33. Variabilité de l'albumine sanguine selon le sexe

III.3.4.1.3. La phosphatase alcaline

- ✓ Les valeurs de **la phosphatase alcaline** ont été exprimées par rapport à l'intervalle normale "N" qui est entre (90- 275UI/l). Une appréciation faite chez 33 malades parmi les 88. (Figure 34).
- ✓ Un taux **de phosphatase alcaline** normale est été noté chez 22 patients, 7 hommes, et 15 femmes.
- ✓ **La phosphatase alcaline** était à des taux supérieur à N chez 02 patients, un homme, et une femme.
- ✓ Des taux **de phosphatase alcaline** inférieur à N ont été notés chez 09 patients, 04 hommes, et 05 femmes.

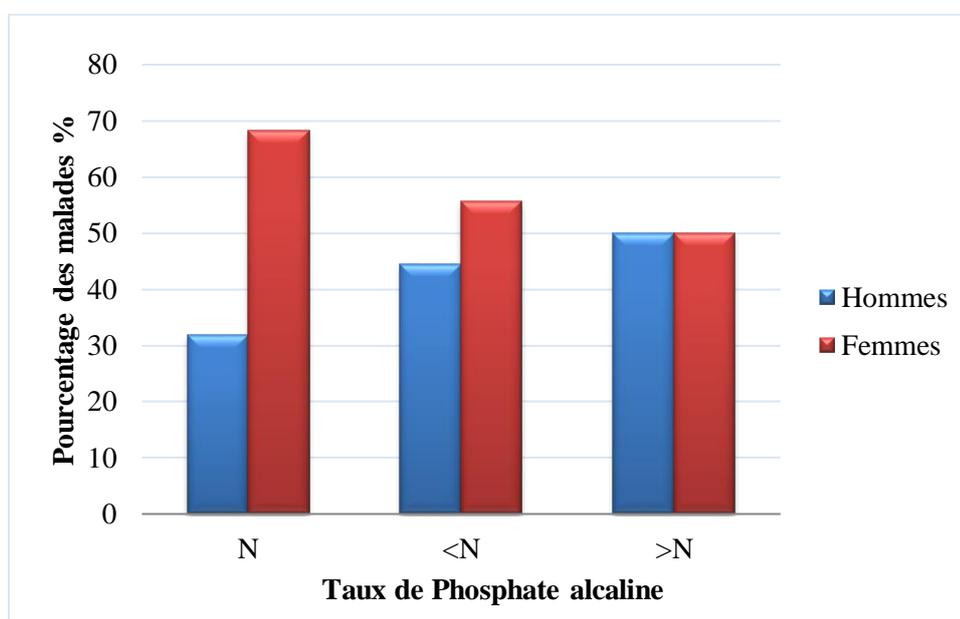


Figure 34. Variabilité des phosphatases alcalines selon le sexe

III.3.4.1.4. Un taux de Gamma GT

Les valeurs des Gamma- glutamyl transférases (gamma GT) ont été évalués par rapport à l'intervalle normale "N" qui est entre (11-50UI/l). Une appréciation faite chez 61 malades parmi les 88. (Figure 35).

- ✓ Un taux **de Gamma GT** normale a été noté chez 45 patients, 15 hommes, et 30 femmes.
- ✓ Un taux de **Gamma GT** à des taux supérieur à N chez 14 patients, 05 hommes, et 09 femmes.

- ✓ Un taux de **Gamma GT** à des taux inférieur à **N** chez 02 patients, un homme (50%) et une femme.

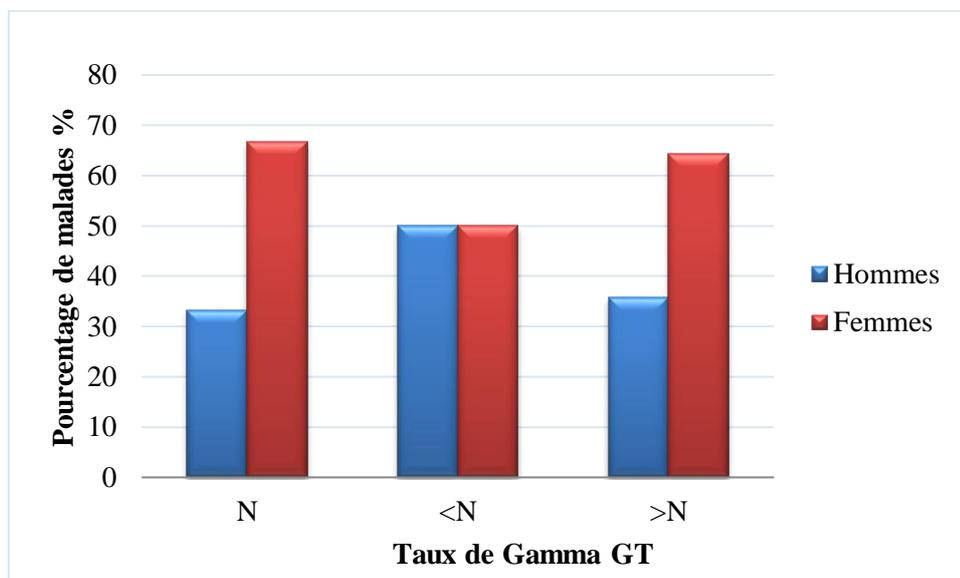


Figure 35. Variabilité des Gamma GT selon le sexe

III.3.4.1.5. Le taux de la bilirubine direct et la bilirubine totale

Les valeurs de la bilirubine totale ont été exprimées par rapport à l'intervalle normale "N" qui est entre (0-10 mg/l). Une appréciation faite chez 74 malades parmi les 88. (Figure 36).

- ✓ Un taux de bilirubine totale normale a été noté chez 55 patients, 11 hommes, et 44 femmes.
- ✓ Les bilirubines totales étaient à des taux supérieur à N et < à 2 fois chez 16 patients, 05 hommes, et 11 femmes.
- ✓ Des taux de bilirubine totale de 2 à 3 fois N ont été notés chez 03 patients hommes seulement.

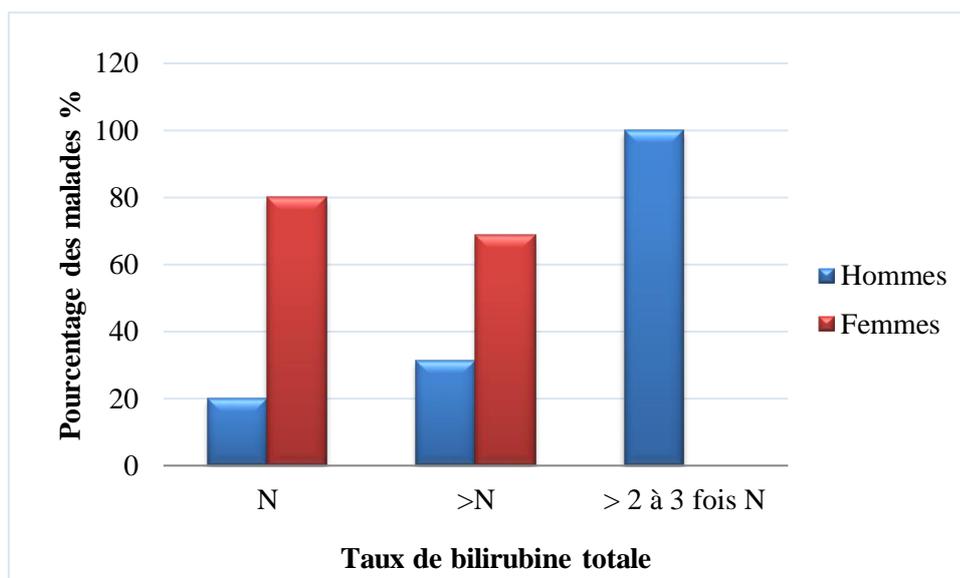


Figure 36. Variabilité de bilirubine totale selon le sexe

Les valeurs de la bilirubine direct ont été exprimées par rapport à la valeur normale "N" (0- 3mg/l). Une appréciation faite chez 70 malades parmi les 88. (Figure 37).

- ✓ Un taux de bilirubine direct normale a été noté chez 52 patients, 11 hommes, et 41 femmes.
- ✓ La bilirubine direct était à des taux supérieur à $N < 2$ fois chez 14 patients, 05 hommes, et 09 femmes.
- ✓ Des taux de bilirubine direct de 2 à 3 fois N ont été notés chez 04 patients, 03 hommes, et une femme.

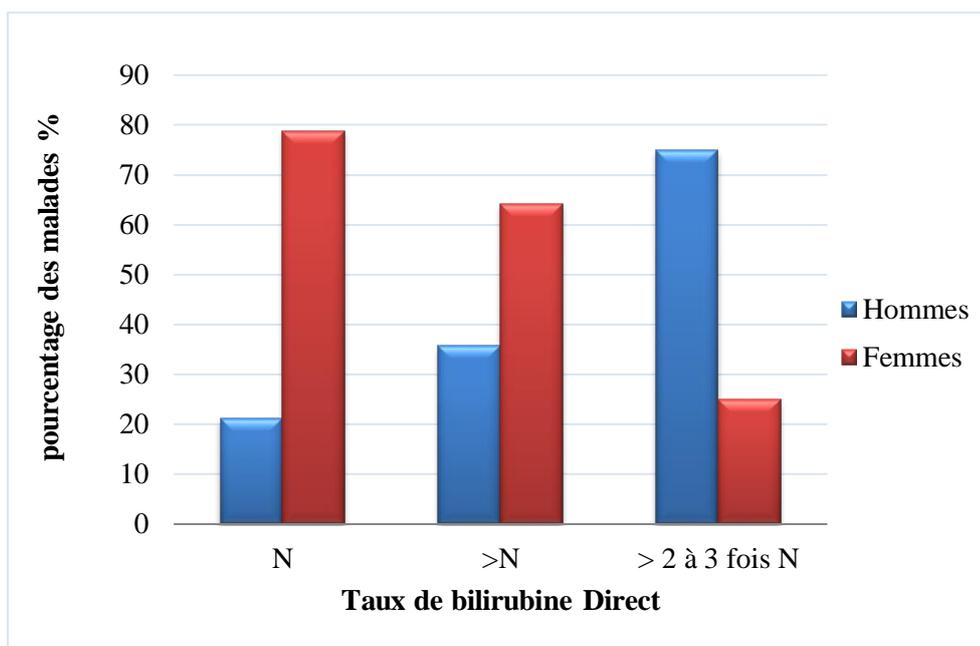


Figure 37. Variabilité de la bilirubine directe selon le sexe

III.3.4.2. Le profil hématologique

III.3.4.2.1. Le taux d'hémoglobine glyquée

La valeur de l'hémoglobine glyquée a été évaluée par rapport à l'intervalle normale "N" qui est entre (11-16). Une appréciation faite chez tous les malades. (Figure 38).

- Un taux d'hémoglobines glyquée normale a été noté chez 58 patients, 20 hommes, et 38 femmes.
- L'hémoglobine glyquée à des taux inférieur à N chez 19 patients, 02 hommes, et 17 femmes.
- L'hémoglobine glyquée à des taux supérieur à N chez 11 patients, 08 hommes, et 03 femmes.

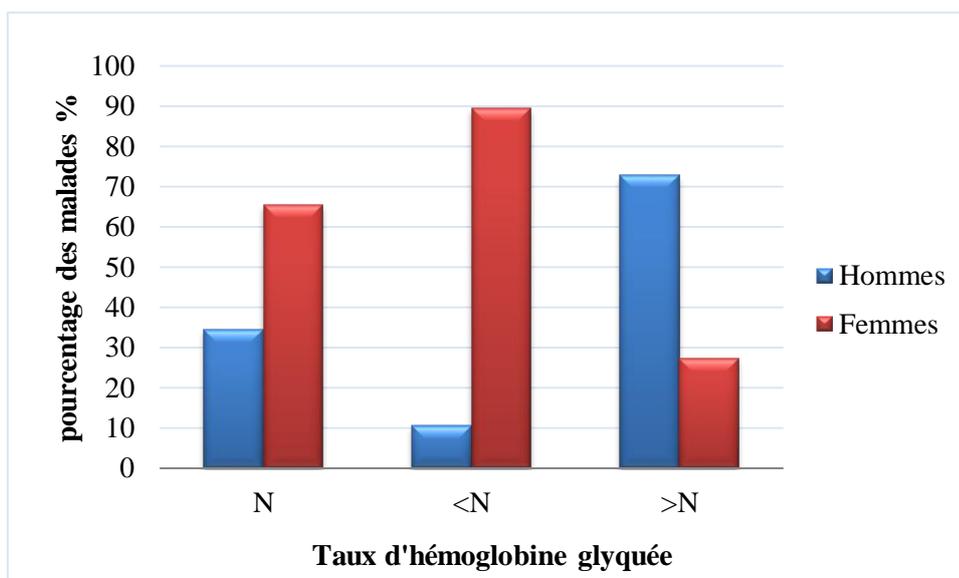


Figure 38. Variabilité de l'Hémoglobine glyquée selon le sexe

III.3.4.2.2. Le taux des plaquettes

Les taux de plaquette ont été exprimées par rapport à la valeur normale "N" qui est entre (150-400 * 10³ /μl). Une appréciation faite chez tous les malades. (Figure 39).

- ✓ Un taux de plaquette normale a été noté chez 56 patients, 19 hommes, et 37 femmes.
- ✓ Les plaquettes à des taux inférieur à N chez 32 patients, 08 hommes, et 24 femmes.

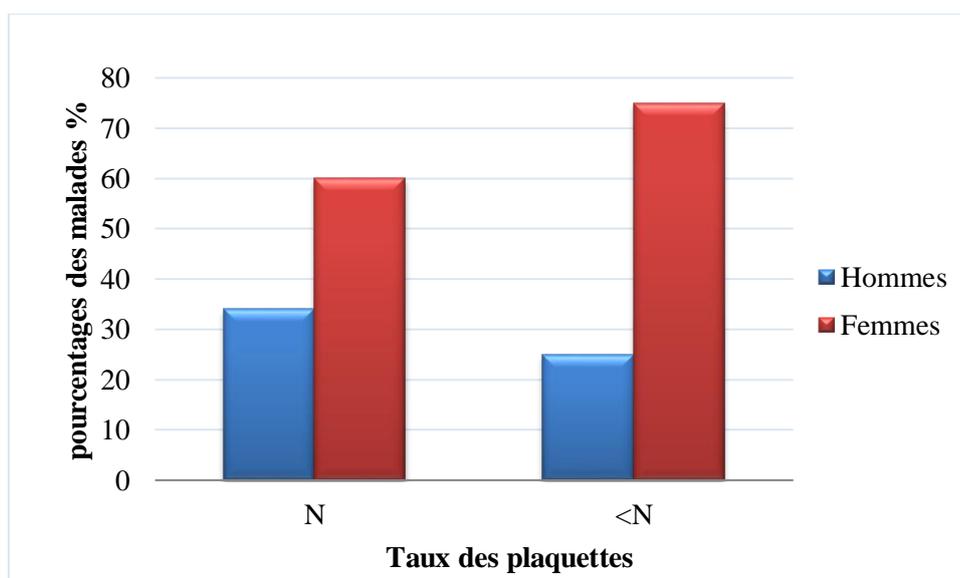


Figure 39. Variabilité des plaquettes selon le sexe

III.3.5. Le profil histologique

Les patients qui ont bénéficiés d'une évaluation de l'activité nécrotico-inflammatoire (A) et de degré de fibrose (F) sont évalués selon le score de Métavir. Cette évaluation a été faite à l'aide de plusieurs techniques (Figure 40):

- 49 patients ont bénéficiés d'un Fibrotest.
- 34 patients ont bénéficiés d'un Actitest.
- 03 patients ont bénéficiés d'une biopsie hépatique.
- 20 patients ont bénéficiés d'un Fibroscan.

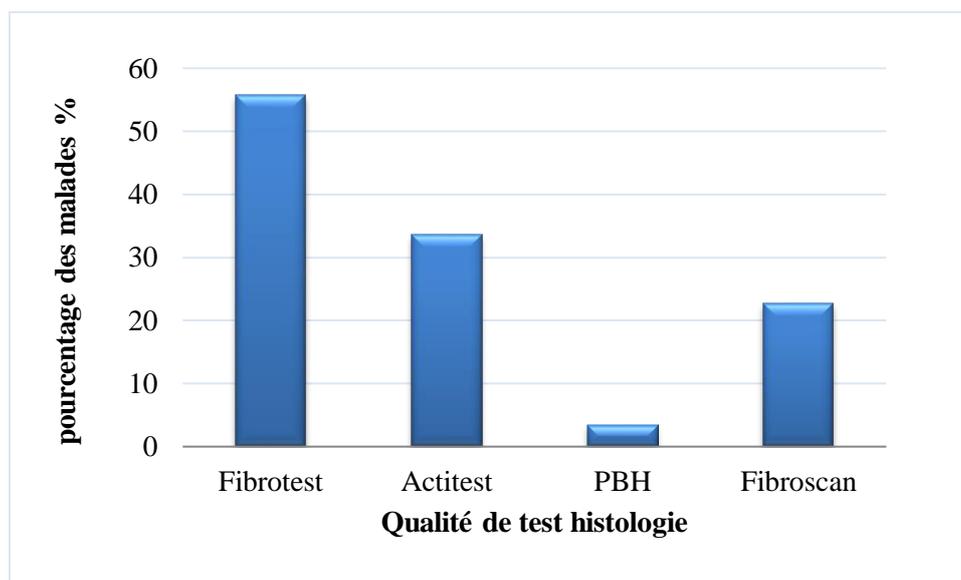


Figure 40. Répartition des patients selon les techniques utilisées pour estimer le stade de fibrose et de nécrotico-inflammatoire

- a. Évaluation de la fibrose hépatique faite par 49 malades (**Score de Métavir**) (Figure 41).
- La proportion de patients ayant une fibrose minime (F1-F2) est de (67,35 %)
 - La proportion de patients ayant une fibrose sévère (F3-F4) est de (28,57 %)
 - La proportion de patients ayant une cirrhose est de (04,08 %)

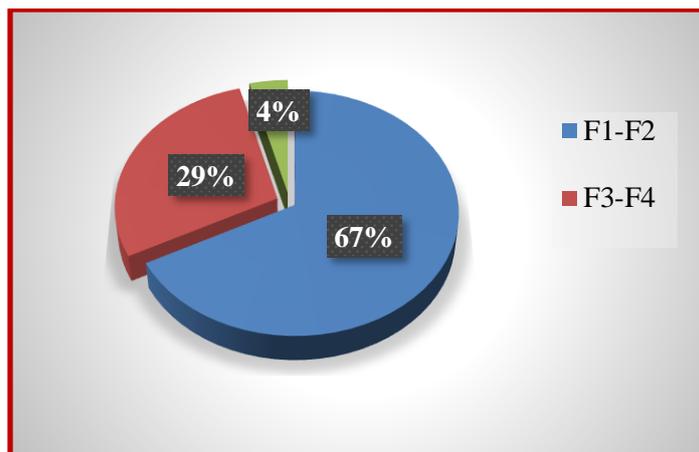


Figure 41. Répartition des malades selon le degré de la fibrose

b. Évaluation de l'activité nécrotico-inflammatoire hépatique faite par 34 malades (**Score de Métavir**) (Figure 42).

- Le nombre des patients ayant une activité nécrotico-inflammatoire A0-A1 est de 26 cas.
- Le nombre des patients ayant une activité nécrotico-inflammatoire A1-A2 est de 07 cas.
- Le nombre des patients ayant une activité nécrotico-inflammatoire A2-A3 est de 01 cas.

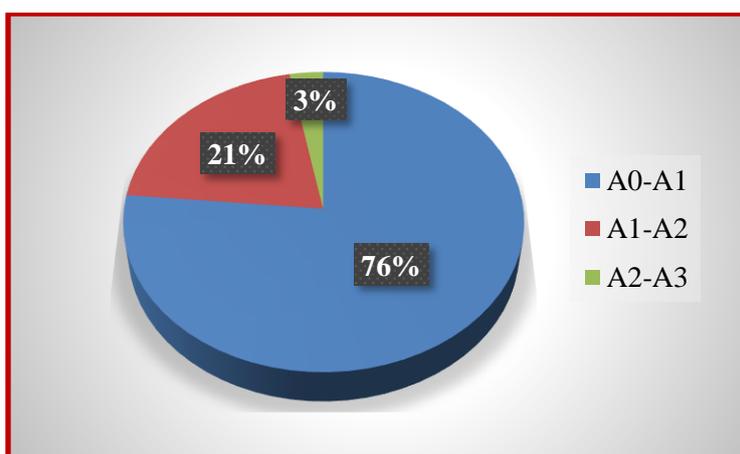
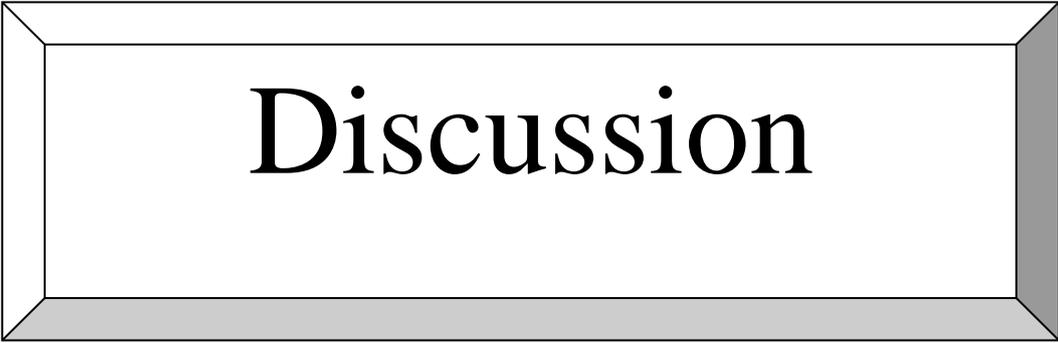


Figure 42. Répartition des malades selon le degré de l'activité nécrotico-inflammatoire



Discussion

IV. DISCUSSION

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), est l'une des plus importantes infections, elle constitue un problème de santé publique mondial (**Lavanchy, 2009 ; Alavian *et al.*, 2009**). On estime qu'environ 3% (180 millions individus) de la population mondiale est toujours infectée par le VHC dont 130-150 millions sont infectés de manière chronique (**Hajarizadeh *et al.*, 2013 ; Mohd Hanafiah *et al.*, 2013**). La prévalence du VHC dans la région du Maghreb est comparable à celle des pays développés environ 1% (**Fadlalla *et al.*, 2015**). Les résultats des travaux individuels effectués sur la prévalence de l'infection à HCV, ont montrés que l'Algérie avec le Maroc et la Tunisie possèdent une prévalence de **0.1%**, la Lybie **1.2%** et la Mauritanie **1.1%** (**Fadlalla *et al.*, 2015**).

Dans notre étude la Séroprévalence était de : **(1,17%) (0,96%), (1,90 %)**, des taux enregistrés en 2017, 2018 et en partie en 2019 respectivement. Une élévation spécifique à notre région Tébessa, sachant que la variabilité géographique de la prévalence du HCV a été déjà enregistrée dans le même pays, tant en Libye qu'en Tunisie. Selon l'enquête basée sur la population libyenne, la prévalence du VHC variait de 0,6% à Mirate, 2,2% dans le Fezzan (**Mohamed & El-Bouzedi., 2014**) et 7% dans le nord-ouest (**Mejri *et al.*, 2005**). Les différences dans la prévalence entre les régions géographiques peuvent être liées à la spécificité de certaines pratiques de la région de : injection de drogue ou l'existence de pratiques de médecine traditionnelle qui peuvent exposer des personnes à une infection au VHC telle que l'acupuncture et les scarifications de la peau. De tels facteurs, qui peuvent conduire à des modèles de transmission d'infection différents sur le plan géographique (**Abu Raddad *et al.*, 2010 ;Mohamoud *et al.*,2014**).

La fréquence de la demande de test de dépistage des Ac Anti-HCV est enregistrée en plus chez les adultes et spécialement chez la femme que chez l'homme, ceci est justifiée par la politique de dépistage qui préconise le dépistage des Ac Anti-HCV chez la femme enceinte, de plus la prévalence du VHC augmente régulièrement avec l'âge en raison de la combinaison et d'accumulation de risque d'exposition et par conséquent une probabilité élevée de l'infection devenant chronique (**IARC, 2012**). D'un autre côté la séroprévalence a été plus élevée dans la commune de Tébessa suivi de Chréa, Bir el Ater, El Aouinet en 2017 et 2018. Ceci peut être justifié par le

nombre de demande de dépistage proportionnel à la population résidente dans chaque commune.

La prédominance des dépistages positifs chez la catégorie femme est une caractéristique de cette étude en 2017, en 2018, avec deux cas de co-infection (HCV-HBV) en 2017, cette catégorie englobe le plus grand groupe envoyés et orientés pour dépistage des Ac Anti-HCV dans notre étude. Dans la plupart des populations du monde, on estime que la prévalence du VHC chez les femmes est similaire ou inférieure à celle des hommes (**Saraswat et al., 2015**). Toutefois, au moins la Mongolie (**Saraswat et al., 2015**) et la Chine (**Xu et al., 2014**) peuvent constituer des exceptions à cette règle. Il est donc nécessaire, de poursuivre les recherches, avec une approche ciblée, en focalisant la réponse sur les facteurs d'exposition de cette catégorie (Femmes), pour mieux comprendre et contrôler la transmission du VHC dans la région Tébessa (**Fatima et al., 2015**).

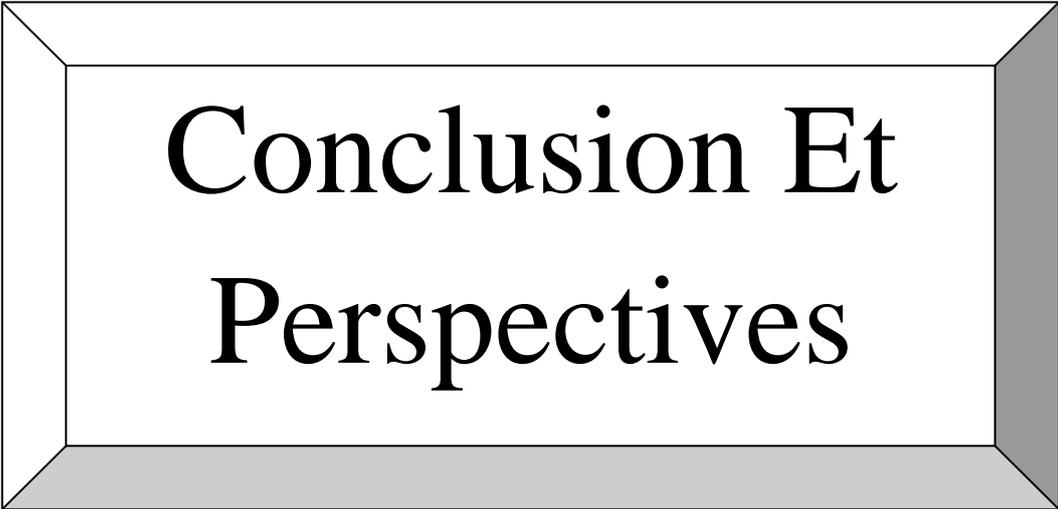
Le Génotype **1b** a été identifié avec une prédominance nette, suivi par le génotype **2a/2c**. Le Génotype 1 est le plus communément signalé dans la plupart des pays du Maghreb (**Messina et al., 2015 ;Ezzikouri et al., 2013**). Selon une étude de Messina et al, Le génotype 1 du VHC représente 82% des infections à VHC en Algérie, 44% des infections au Libye, 74% au Maroc, et 41% des infections en Tunisie (**Messina et al., 2015**). Contrairement à ces résultats le Génotype 4 est le génotype prédominant en Lybie et le génotype 1 occupe le deuxième rang (**Ezzikouri et al., 2013**).

Concernant le suivi des malades sous traitement avec différentes stratégies Bi et Trithérapie. Cette dernière stratégie a montré une efficacité remarquable avec laquelle la charge virale est devenu indétectable chez 08 malades parmi les 11 qui ont reçu une thérapie antivirale à base des molécules qui appartiennent à la classe des inhibiteurs spécifique des enzymes du VHC nécessaires à la réplication dites à activité antivirale direct (AAD) (**FDA, 2013 a ; 2013 d**) en combinaison avec l'PEG-IFN- α et la Ribavirine. La supériorité des schémas de trithérapie sur le PEG-IFN- α et la Ribavirine seule a été démontrée avec d'autres AAD inhibiteurs de la protéase NS3-4A et inhibiteurs de la NS5A, les inhibiteurs de la polymérase NI NS5B (**Lange et al., 2014**). Néanmoins, la trithérapie a d'importantes limites d'efficacité. Environ 14% seulement des patients atteints de cirrhose du foie et dont la réponse nulle au PEG-IFN- α / ribavirine ont obtenus des réponses antérieure à une trithérapie à base de

télaprévir (AAD) (**Zeuzem et al., 2011 a**). Ces données démontrent clairement que la réactivité individuelle à l'IFN- α ainsi que le stade de la maladie du foie représentent toujours des déterminants importants de l'issue de la trithérapie à base des (ADD). En outre, le succès des trithérapies diffère de manière significative en fonction de l'infection par des sous-types spécifiques du VHC. Dans la plupart des études sur la trithérapie utilisant du télaprévir, la résistance virale étaient plus fréquentes chez les patients infectés par le VHC de génotype 1a par rapport au génotype 1b (**Jacobson et al., 2011**). Tous cela peut argumenter la différence de réponse à la trithérapie observée dans notre étude, où seulement 11 malades ont observés une négativité de la charge virale parmi 54 malades qui ont reçu une trithérapie à base des (AAD) et une efficacité observée avec le Génotype 1b plus remarquable qu'avec le Génotype 2a /2c.

Pour surmonter l'efficacité limitée de la trithérapie chez des populations de patients difficiles à guérir, une approche dite de quadruple thérapie comprenant deux AAD de classes différentes en association avec PEG-IFN- α et la ribavirine a été utilisée avec succès. Les essais cliniques évaluant la quadruple-thérapie ont révélés des résultats remarquables, même chez les patients atteints du VHC de génotype 1a avec une réponse nulle antérieure au PEG-IFN- α et à la ribavirine. D'après **Lok et al. (2012)** l'association du Daclatasvir, inhibiteur de la NS5A et de l'inhibiteur de la protéase Asunaprevir, associée à du PEG-IFN- α et de la ribavirine pendant 24 semaines a entraîné une réponse virale soutenue de 100% des patients atteints du VHC de génotype 1 réponse nulle préalable.

Le suivi de l'évolution des différents paramètres biochimiques et hématologiques a montré des perturbations chez le tiers voire la moitié de la population dont les résultats d'analyses biologiques ont été effectués régulièrement et exploitables. Ces résultats sont superposables à celles de l'activité fibrotique et nécro-inflammatoire enregistrés chez la majorité des malades qui ont montrés des stades de fibrose voire de cirrhose avancées et une activité nécro-inflammatoire virale élevée. Avec telle catégories de malades, le traitement antiviral doit être considéré comme une priorité. Le choix des AAD doit être fait en fonction des génotypes viraux et des antécédents thérapeutiques afin d'éviter les problèmes de résistance croisée (**Bailly et al., 2015**).



Conclusion Et Perspectives

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'objectif d'une éradication mondiale de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) semble réalisable avec l'avènement des antiviraux à action directe (AAD) hautement actifs destinés au traitement de l'hépatite C chroniques. Cependant l'un des défis majeurs pour atteindre un tel objectif est de minimiser le taux élevé de sous-diagnostic de l'infection et d'insuffisance d'accès vers les soins. Les analyses sérologiques et moléculaires du VHC ont joués un rôle majeur pour résoudre ce problème. Le dépistage et le suivi des malades atteint d'hépatites virales C chroniques est nécessaire pour adapter les stratégies de prévention et celles thérapeutique en Algérie.

Notre travail est une contribution pour établir une épidémiologie spécifique à notre région Tébessa et probablement à celle de notre pays Algérie. Nos objectifs étaient de déterminer la séroprévalence de cette infection et de suivre l'évolution biologique des malades sous traitement.

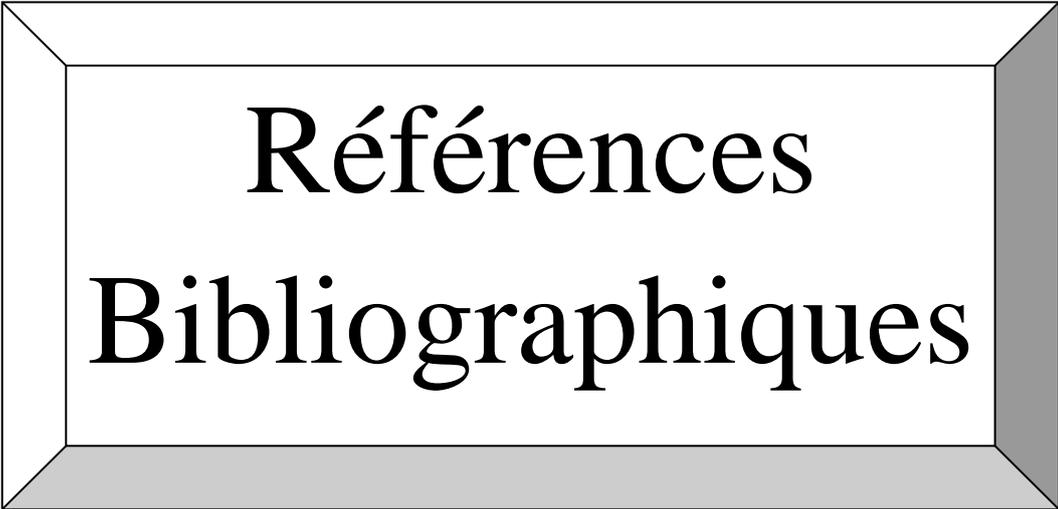
- Les résultats montrent clairement que l'adulte constitue la catégorie d'âge la plus orientée pour un dépistage des Ac Anti HCV: **(99,18%)** période de stage, **(100 %)** 2017, **(100 %)** 2018 avec une prédominance de la catégorie femme par rapport aux hommes: **(54,14%)** période de stage, **(71,40%)** 2017 et **(64,96%)** en 2018.
- Cette étude a permis de montrer que notre région Tébessa présente un taux de Séroprévalence de l'hépatite virale C plus élevé que celui national estimé à (0,1%) avec des taux de : **(1,17%)** **(0,96%)**, **(1,90 %)**, enregistrés en 2017, 2018 et en période de stage respectivement.
- Le pourcentage des malades orientés pour un dépistage ainsi que le pourcentage de sérologies positifs reflètent la taille de la population de chaque commune : Tébessa, Chréa, Bir el Ater et El Aouinet.
- Le dépistage positif des AC anti HCV était prédominant chez la femme par rapport à l'homme : presque équitable **(46,55%)** période de stage, **(60,98%)** 2017 et **(58,10%)** en 2018. Il est donc nécessaire, de poursuivre les recherches, avec une approche ciblée, en focalisant la réponse sur les facteurs d'exposition.

- Notre travail a permis d'enregistrer un faible taux de co-infection HCV-HBV 03 malades en 2017.
- Le suivi biologique des malades atteint d'hépatite virales C sous traitement, a permis de confirmer la place de **Génotype 1b** comme génotype prédominant et caractéristique de l'Algérie et d'autres pays de Maghreb arabe.
- La stratégie de Trithérapie à base des antiviraux à action direct (AAD) a montré une efficacité par rapport à la bithérapie, avec une sensibilité plus élevée de génotype 1b par rapport à celui 2a/2c. Toutefois la charge virale est devenue indétectable que chez 11 malades parmi 54 patients qui ont reçu cette trithérapie. Pour surmonter l'efficacité limitée de la trithérapie une approche dite de quadruple thérapie doit être réfléchi pour une éventuelle utilisation chez les populations de patients difficiles à guérir.
- Dans cette étude des perturbations biochimiques et hématologiques et même histologiques ont été signalés chez une grande part des malades ce qui reflète la persistance de processus infectieux activité virale non résolu définitivement chez une majorité des malades.

Notre travail a permis de réfléchir et de planifier plusieurs perspectives dans l'avenir afin de renforcer nos données épidémiologiques, cette dernière représente la clé de la lutte et de la prévention contre cette maladie infectieuse.

A l'avenir, il serait intéressant de compléter le présent travail par une :

- Evaluation de la séroprévalence de l'hépatite virale C, chez des catégories spécifiques exemple : les hémodialysées, les polytransfusés, personnels médicaux et paramédicaux dans les hôpitaux.
- Détermination les facteurs d'exposition qui ont rendu la femme une cible pour cette infection virale.
- Evaluation la séroprévalence de l'hépatite virale C, dans certaines collectivités.



Références
Bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

1. **Abu Raddad, L.J., Akala FA, Semini I, Riedner G, Wilson D, Tawil O. (2010).** Characterizing the HIV/AIDS epidemic in the Middle East and North Africa: Time for Strategic Action. 1st Ed. Washington DC: World Bank. 310 p.
2. **Afef. (2016).** Recommandation AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. 79p.
3. **Afridi, SQ., Ali, MM., Awan, F., Zahid, MN., Afridi, IQ., Afridi, SQ. et al. (2014).** Molecular epidemiology and viral load of HCV in different regions of Punjab, Pakistan. *Journal of Virology*. 11:24.
4. **Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) (2001).** dépistage de l'hépatite C. Populations à dépister et modalités du dépistage. Recommandations du comité d'experts réuni par l'Anaes. Paris: Anaes.
5. **Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM) (1997).** hépatite c : dépistage et traitement. Paris. 31p.
6. **Agnello, V., Abel, G. et al. (1999).** Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*. 96(22): 12766- 12771.
7. **Aidaoui, M., Bouzbid, S. and Laouar, M. (2008).** Seroprevalence of HIV infection in pregnant women in the Annaba region (Algeria). *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*. 56(4):261–266.
8. **Alavian, SM., Ahmadzad, AM., Lankarani, KB., Shahbabaie, MA., Bahrami, AA. and Kabir, A. (2009).** Hepatitis C infection in the general population of Iran: a systematic review. *Hepatitis Monthly*. 9(3): 211–223.
9. **Allen, SE. (2002).** The liver: Anatomy, Physiology, Disease and Treatment. North Eastern University Press, USA. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*. 4(8) : 13-24.
10. **Alter, HJ., Purcell, RH., Holland, PV. and Popper, H. (1978).** Transmissible agent in non- A, non-B hepatitis. *Lancet (London, England)*. 1(8062):459-463.
11. **Alter, HJ., Purcell, RH., Shih, JW. et al. (1989).** Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *The New England Journal of Medicine*. 321(22): 1494-1500.

12. **Alter, MJ. (2007).** Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 13(17): 2436-2441.
13. **American Association for the Study of Liver Disease., Infectious Disease Society of America (AASLD/IDSA) HCV Guidance Panel (2015).** Hepatitis C guidance : AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 62: 932–954.
14. **Ando, K., Hiroishi, K., Kaneko, T.et al. (1997).** Perforin, Fas/Fas ligand, and TNF-alpha pathways as specific and bystander killing mechanisms of hepatitis C virus-specific human CTL. *Journal of Immunology*. 158(11):5283-5291.
15. **Asselah, T., Martinot, M., Boyer.and Marcellin, P. (2000).** Variabilité génétique du virus de l'hépatite C : implications cliniques. Edition : Masson, Paris, vol, N° 2, p175.
16. **Assis, DN., and Lim, JK. (2012).** New pharmacotherapy for hepatitis C. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 92(3) :294-305.
17. **Ayed, Z., Houinato, D., Hocine, M., Ranger, R.S. and Denis, F. (1995).** Prevalence of serum markers of hepatitis B and C in blood donors and pregnant women in Algeria. *Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990)*. 88(5):225–228.

B

18. **Bacq, Y., Schillio, Y., Brechot, JF., De Muret, A., Dubois, F. and Metman, EH. (1993).** Decrease of haptoglobin serum level in patients with chronic viral hepatitis C. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*; 17(5):364-369.
19. **Bailly, F., Pradat, P., Virlogeux, V. and Zoulim, F. (2015).** Antiviral Therapy in Patients with Hepatitis C Virus-Induced Cirrhosis. *Digestive Diseases*. 33(4): 613–623.
20. **Barrera, JM., Bruguera, MM., Guadalupe, E.C., Gil, R., Celis, MP., Gil, M., del Valle, O.J., Rodes. and Ordinas, A. (1995).** Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology*. 21(3):639-644.
21. **Barth, H., Schafer, C. and Adah, MI. (2003).** Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(42):41003-41012.
22. **Bartosch, B., Dubuisson, J. and Cosset, FL. (2003).** Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1-E2 envelope protein complexes. *Journal of Experimental Medicine*. 197(5):633-642.

- 23. Bedossa, P. and Poynard, T. (1996).** An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The Métavir Cooperative Study Group. *Hepatology*. 24(2):289–293.
- 24. Biotechnologie (2017).** Dosage Immuno-enzymatique ELISA - Biotechnologies au lycée. [En ligne]. Disponible sur : <http://droguet-sebastien.e-monsite.com/pages/activites-technologiques-terminale-2014-2015/at25-2-bacteriophages.html> (page consulter le 17/04/2019).
- 25. Blanchard, E., Belouzard, S., Goueslain, L., Wakita, T., Dubuisson, J., Wychowski, C. and Rouillé, Y. (2006).** Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *Journal of Virology*, 80(14):6964-6972.
- 26. Bokharaei, SF., Keyvani, H., Salehi, VM. et al. (2014).** Mutations in the NS5A gene of hepatitis C virus subtype 1 and response to peg-IFN alpha-2a/RBV combination therapy in Azerbaijani patients. *Archives of Virology*. 159(11):2893–2899.
- 27. Boulter, L., Govaere, O. et al. (2012).** Macrophage-derived Wnt opposes Notch signaling to specify hepatic progenitor cell fate in chronic liver disease. *Nature Medicine*. 18(4): 572-579.
- 28. Bruggmann, P., Berg, T., Øvrehus, AL. et al. (2014).** Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of Viral Hepatitis*. 21(Suppl1):5–33.

C

- 29. Camille. (2010).** Test ELISA-AxiomCafe. *Immunologie, Biologie*. [En ligne]. Disponible sur : <https://axiomcafe.fr/test-elisa> (page consulter le 1/03/2019).
- 30. Camille, H., (2017).** Hépatite C : transmission, symptômes, traitements - Santé sur le Net. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-virales/hepatite-c/>(page consulter le 01/03/2019).
- 31. Castro, FJ., Sauleda, S., Esteban, JL., Viladomiu, L., Martell, M., Dragon, E., Esteban, R. and Guardia, J. (2001).** Evaluation of hepatitis C virus RNA RT/PCR qualitative and quantitative second generation assays. *Journal of Virological Methods*. 91(1):51-58.

32. **Cerny, A. and Chisari, FV. (1999).** Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology*. 30(3) : 595-601.
33. **Chevaliez, S. (2008).** Tests virologiques dans les hépatites B et C. *Hépatologie-Gastrologie*. 15(5): 345-353.
34. **Choo, QL., Kuo, G., Weiner, AJ., Overby, LR., Bradley, DW. and Houghton, M. (1989).** Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 244 (4902):359-362.
35. **Choo, QL., Richman, KH., Han, JH. et al. (1991).** Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*. 88(6):2451–2455.
36. **Claire, M. and Pr. Jean, C. D.V. (2014).** Les Fonctions du Foie. [En ligne]. <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/fonctions-hepatiques.html>(page consulter le 23/03/2019).
37. **Cloherly, G., Andrew, T., Kelly, C., Corklin, S. et al. (2016).** Role of Serologic and Molecular Diagnostic Assays in Identification and Management of Hepatitis C Virus Infection. *Journal of clinical microbiology*. 54(2) : 265-273.
38. **Corbineau, S. (2011).** Génération de progéniteurs hépatiques dérivés de cellules souches : application à l'hypercholestérolémie familiale. Thèse de Doctorat : Physiopathologie Moléculaire et Cellulaire : Université Paris-Sud. 224p.
39. **Cornberg, M., Razavi, HA., Alberti, A. et al. (2011).** A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada. *Liver International : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 31 (Suppl 2): 30–60.
40. **Coste, J. (2000).** Screening for viral genomes in blood transfusion. *Transfusion Clinique et Biologique : journal de la Société française de transfusion sanguine*. 7(1): 11-17.
41. **Couinaud, C. (1957).** Le foie : Études anatomiques et chirurgicales. Paris : Masson et Cie, 530 P.

D

42. **Dalley, AF. and Moore, KL. (2006).** Embryological and surgical anatomy of the intrahepatic and extrahepatic biliary tree. In: *Liver and biliary tract surgery:*

- Embryological anatomy to 3D- Imaging and transplant innovations. 1st ed. Springer wien New York : Karaliotas, C., Broelsch, C. and Habib, N. Pp 3-16.
- 43. Davis, GL. and Lindsay, KL. (2005).** Treatment of chronic hepatitis C infection: one step at a time. *The Lancet Infectious Diseases*. 5(8): 524-526.
- 44. Davis, GL., Wong, JB., Mc Hutchison, JG., Manns, MP., Harvey, J. and Albrecht, J. (2003).** Early virologic response to treatment with peg interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 38(3): 645-652.
- 45. De Ledinghen, V., Poynard, T., Wartelle, C. and Rosenthal, E. (2008).** Evaluation non-invasive de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 32(2): 590-595.
- 46. Delarocque, AE. et al. (2006).** Les modes de transmission du virus de l'hépatite C : approches méthodologiques. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*. 54(1): 5-14.
- 47. Denniston, MM., Klevens, RM., McQuillan, GM. and Jiles, RB. (2012).** Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2008. *Hepatology*. 55(6): 1652–1661.
- 48. Dhumeaux, D. (2014).** Prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou C. EDP sciences, Paris. 537P.
- 49. Di Bisceglie, AM. and Hoofnagle, JH. (2002).** Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 36 (Suppl 5B): 121-127.
- 50. Didier, G. (2007).** Méthodes immunochimiques quantitatives de dosage. [EN ligne]. Disponible sur : http://www8.umoncton.ca/umcm-gauthier_didier/siitub/idquant.html (page consulter le 17/04/2019).
- 51. Pascal, S. and Christiane, B. (2007).** Sémiologie hépatique : Sémiologie Médicale PCEM2. Université Lyon Sud. 60P.
- 52. Dubuisson, J. (2007).** Hepatitis C virus proteins. *World Journal of Gastroenterology*. 13(17): 2406-2415.
- 53. Dysmas, P. (2018).** Analyse de la performance diagnostique de la cytologie biliaire prélevée par aspiration et brosse au cours d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique en comparaison simultanée à la cytoponction pancréatique réalisée au cours d'une échocytologie pancréatique dans le diagnostic des sténoses biliaires malignes. Thèse de Doctorat en Médecine : Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes, 62p.

E

54. **Ellingson, K., Seem, D. et al. (2011).** Organ Procurement Organization Nucleic Acid Testing Yield Project Team. Estimated risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection among potential organ donors from 17 organ procurement organizations in the United States. *American Journal of Transplantation*.11(6):1201–1208.
55. **European Association for Study of Liver. (2015).** EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*. 63(1):199–236.
56. **Ezzikouri, S., Pineau, P. and Benjelloun, S. (2013).** Hepatitis C virus infection in the Maghreb region. *Journal of medical virology*. 85(9):1542–1549.

F

57. **Fadlalla, FA., Mohamoud, YA., Mumtaz, GR. and Abu-Raddad, LJ. (2015).** The epidemiology of hepatitis C Virus in the Maghreb region: systematic review and Meta-Analyses. *PLoS One*. 10(3).
58. **Farinati, F., Cardin, R., Fiorentino, M., D'Errico, A., Grigioni, W., Cecchetto, A. and Naccarato, R. (2001).** Imbalance between cytoproliferation and apoptosis in hepatitis C virus related chronic liver disease. *Journal of Viral Hepatitis*. 8(1): 34-40.
59. **Fatima, A., Fadlalla., Yousra, A. et al. (2015).** The epidemiology of Hepatitis C Virus in the Maghreb Region: systematic review and Meta-Analyses. *PLoS One*. 10(3).
60. **Feinstome, SM., Kapikian, AZ., Purcell, RH., Alter, HJ. and Holland, PV. (1975).** Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *The New England Journal of Medicine*. 292(15): 767-770.
61. **Feld, JJ., and Hoofnagle, JH. (2005).** Mechanism of action of interféron and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*. 436 (7053): 967-972.
62. **Florence, B. (2017).** L'hépatite C Les nouveaux traitements & Les recommandations. Thèse de Doctorat : Pharmacie. Université de Toulouse III - Paul Sabatier, 121p.
63. **Florence, N. (2010).** Variabilité Génétique Du Virus De L'hépatite C Et Persistance Virale. Thèse de Doctorat : Immunologie. L'Université Toulouse III - Paul Sabatier. 119p.

- 64. Food and Drug Administration (FDA). (2013 a).** Incivek prescribing information. 28P.Disponiblesur:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/201917s012lbl.pdf .
- 65. Food and Drug Administration (FDA). (2013 d).** Victrelis prescribing information. 36P.Disponiblesur:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202258s009lbl.pdf .
- 66. Foster, GR., Hézode, C., Bronowicki, JP., Carosi, G., Weiland, O., Verlinden, L. et al. (2011).** Telaprevir alone or with peg interferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology*. 141(3): 881-889.
- 67. Frank, C., Mohamed, MK., Strickland, GT. et al. (2000).** The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* (London, England). 355 (9207): 887–891.
- 68. Fried, MW., Shiffman, ML., Reddy, KR., Smith, C., Marinos, G., Gonçales, FL. et al. (2002).** Peg interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*. 347(13): 975-982.

G

- 69. Gale, M.Jr. and Foy, EM. (2005).** Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature*. 436 (7053), 939-945.
- 70. Gaudy, C. and Goudeau, A. (2005).** La diversité du virus de l'Hépatite C : méthodes d'études, implication dans la pathogénèse et la résistance au traitement. *Virologie*. 9(5): 343-355.
- 71. Germer, JJ., Mandrekar, JN., Bendel, JL., Mitchell, PS. and Yao, JD. (2011).** Hepatitis C virus genotypes in clinical specimens tested at a national reference testing laboratory in the United States. *Journal of Clinical Microbiology*. 49(8): 3040–3043.
- 72. Germi, R., Crance, JM., Garin, D., Guimet, J., Lortat, JH., Ruigrok, RW., Zarski, JP. and Drouet, E. (2002).** Cellular glycosaminoglycans and low density lipoprotein receptor are involved in hepatitis C virus adsorption. *Journal of Medical Virology*. 68(2): 206-215.
- 73. Ghany, MG., Strader, DB., Thomas, DL. and Seeff, LB. (2009).** American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 49(4): 1335-1374.

- 74. Global Burden of Disease (GBD) (2013).** Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 385 (9963): 117–171.
- 75. Gordien, E. (2003).** Virus de l'hépatite C : dynamique, réplication intracellulaire. In : Deny P., Roulot D. *Virus de l'hépatite C*. Elsevier Masson SAS. 13-26.
- 76. Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi, S.K. and Razavi, H. (2014).** Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 61(Suppl 1):45–57.
- 77. Grando, LV. and Trinchet, JC. (2003).** Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. In : Dény P. and Roulot, D. *Virus de l'hépatite C*. Elsevier Masson SAS. 77 -88.

H

- 78. Hadziyannis, S.J., Sette, H. et al. (2004).** Peg interferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine*. 140(5): 346-355.
- 79. Hahn, JA. (2007).** Sex, Drugs and Hepatitis C virus. *Journal of Infectious Diseases*. 195(11): 1556-1559.
- 80. Haïne, C. (2015).** Iatrogénie et fonctions hépatiques. Thèse de Doctorat : Pharmacie. Université Toulouse Iii Paul Sabatier : Faculté Des Sciences Pharmaceutiques, 109p.
- 81. Hajarizadeh, B., Grebely, J. and Dore, G.J. (2013).** Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 10(9): 553–562.
- 82. Hoofnagle, JH., Mullen, KD. and Jones, DB. (1986).** Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *The New England Journal of Medicine*. 315(25): 1575-1578.

I

- 83. Interchim. (2016).** Kits ELISA : La solution aux méthodes immuno-enzymatique. [En ligne]. Disponible sur : http://www.interchim.com/blog_fr/kits-elisa-methodes-immuno-enzymatique/ (page consulté le 17/04/2019).
- 84. International Agency for Research on Cancer (IARC). (2012).** Biological agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. 100B: 1475.
- 85. Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L. et al. (1995).** Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*. 22(6): 696–699.

J

- 86. Jacobson, IM., Mc Hutchison, JG., Dusheiko, G. et al. (2011).** Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*. 364(25): 2405–2416.
- 87. James, A. (2017).** Protéine HBx du Virus de l'Hépatite B : Impacts sur la Polyploïdisation Hépatique au Cours du Développement et de la Maladie du Foie. Thèse de Doctorat : Virologie. Université Pierre et Marie Curie. 341p.
- 88. Jang, J.Y. and Chung, R.T. (2011).** Chronic hepatitis C. *Gut Liver*. 5(2): 117–132.
- 89. Ju, W., Yang, S., Feng, S., Wang, Q., Liu, S., Xing, H. et al. (2015).** Hepatitis C virus genotype and subtype distribution in Chinese chronic hepatitis C patients: nationwide spread of HCV genotypes 3 and 6. *Virology Journal*. 12:109.

K

- 90. Kant, J., Moller, B., Herber, A. et al. (2013).** Evaluation of a rapid on-site anti-HCV test as a screening tool for hepatitis C virus infection. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 25(4):416-420.
- 91. Karin, S. (2012).** L'EGCG et la delphinidine : deux nouvelles molécules naturelles inhibant l'entrée du virus de l'hépatite C. Thèse de Doctorat : Biologie et Santé. L'université Lille II. 43p.
- 92. Kekis, P. and Kekis. B. (2006).** Surgical anatomy of the liver. In: *Liver and biliary tract surgery: Embryological anatomy to 3D- Imaging and transplant innovations*. 1st ed. Springer wien New York : Karaliotas, C., Broelsch, C. and Habib, N, P.17-33.

- 93. Khuroo, MS., Khuroo, NS. and Khuroo, MS. (2015).** Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 10(3): 121-450.
- 94. Kiser, JJ., Burton, JR., Anderson, PL. and Everson, GT. (2012).** Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology*. 55(5):1620-1628.
- 95. Koziel, MJ. and Walker, BD. (1997).** Characteristics of the intrahepatic cytotoxic T lymphocyte response in chronic hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol*. 19: 69-83.
- 96. Koziel, MJ., Dudley, D., Afdhal, N. et al. (1993).** Hepatitis C virus (HCV)-specific cytotoxic T lymphocytes recognize epitopes in the core and envelope proteins of HCV. *Journal of Virology*. 67(12):7522-7532.
- 97. Kramer, JR., Kanwal, F., Richardson, P., Mei, M. and El-Serag, H.B. (2012).** Gaps in the achievement of effectiveness of HCV treatment in national VA practice. *Journal of Hepatology*. 56:320-325.

L

- 98. Lam, NP., Neumann, AU., Gretch, DR., Wiley, TE., Perelson, AS. and Layden, TJ. (1997).** Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa. *Hepatology*, 26(1): 226-231.
- 99. Lange, CM., Jacobson, IM., Rice, CM. and Zeuzem, S. (2014).** Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Molecular Medicine*. 6(1): 4-15.
- 100. Laurent, B., Harry, S. et al.(2014).** Foie-Voies biliaires. In : Les fondamentaux de la pathologie digestive. La Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE) Paris. Elsevier-Masson. P 107-110.
- 101. Lavanchy, D. (2009).** The global burden of hepatitis C. *Liver International*. 29(Suppl 1):74–81.
- 102. Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D. et al. (2013).** Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England Journal of Medicine*. 368: 1878-1887.
- 103. LeCluyse, EL., Witek, RP., Andersen, ME. and Powers, MJ. (2012).** Organotypic liver culture models: meeting current challenges in toxicity testing. *Critical reviews in toxicology*. 42(6): 501-548.

104. Lee, Peterson, Niven, Page. *et al.* (2001). Efficacy of a hepatitis C virus core antigen enzyme-Linked ImmunoSorbent assay for the identification of window-phase blood donations. *Vox Sanguinis*, 80(1): 19-23.
105. Legrand, AF. and Izopet, J. (2008). Recombinaison génétique et virus de l'hépatite C. *Virologie*. 12(1). 7-14.
106. Leroy, V. (2016). Le traitement de l'hépatite C en 2016. 121P.
107. Leroy, V., Vigan, I., Baud, M. *et al.* (1999). Evaluation quantitative des populations lymphocytaires T intra-hépatiques au cours de l'hépatite chronique C. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 23: 952.
108. Levrero, M. (2006). Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene*. 25(27): 3834-3847.
109. Lindenbach, BD. and Rice, C. (2013, October). The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. *Nature Reviews Microbiology*. 11(10): 688-700.
110. Lok, AS., Gardiner, DF., Lawitz, E. *et al.* (2012). Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *The New England Journal of Medicine*. 366(3): 216-224.
111. Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K. *et al.* (2012). Global and region almortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 380 (9859): 2095–2128.
112. Lu, L., Nakano, T., He, Y., Fu, Y., Hagedorn, CH. and Robertson, BH. (2005). Hepatitis C virus genotype distribution in China: predominance of closely related subtype 1b isolates and existence of new genotype 6 variants. *Journal of Medical Virology*. 75(4): 538–549.
113. Lunel, F., Vitour, D., Payan, C., Dumont, B., Frangeul, L. *et al.* (1999). Comparative evaluation of hepatitis C virus RNA quantitation by branched DNA, NASBA and monitor asseys. *Hepatology*. 29(2): 528-535.

M

114. Madalinski, K., Zakrzewska, K., Kolakowska, A. and Godzik, P. (2015). Epidemiology of HCV infection in Central and Eastern Europe. *Przegląd Epidemiologiczny*. 69(3) : 459–464, 581–584.

- 115. Magniez, F. (2008).** La technique ELISA- biotechnologie. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.technobio.fr/article-18589062.html> (page consulter le 20/03/2019).
- 116. Mallat, A. and Dhumeaux, D. (2004).** Les marqueurs non invasifs de fibrose hépatique. In: Pawlotsky J.M., Dhumeaux. D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 179-190.
- 117. Manns, MP., MC Hutchison, JG., Gordon, SC. et al. (2001).** Peg interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* (London, England). 358 (9286): 958-965.
- 118. Manns, MP., Wedemeyer, H. and Cornberg, M. (2006).** Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*. 55(9): 1350-1359.
- 119. Marascio, N., Liberto, M., Barreca, G., Zicca, E., Quirino, A., Lamberti, A. et al. (2014).** Update on epidemiology of HCV in Italy: focus on the Calabria Region. *BioMed Central, Infectious Diseases*. 14 (Suppl 5): 2.
- 120. Marcellin, P., Asselah, T. and Boyer, N. (2004).** Histoire naturelle de l'hépatite C. In : Pawlotsky J.M., Dhumeaux. D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 69-94.
- 121. Marie, N. (2013).** Caractérisation par imagerie en temps réel de cultures cellulaires hépatiques en biopuces mic rofluidiques. Thèse de Doctorat : Bio-Ingénierie, Biomécanique, Biomatériaux. Université De Technologie De Compiègne, 176P.
- 122. Markland, W., Mcquaid, TJ., Jain, J. and Kwong, AD. (2000).** Broad-spectrum antiviral activity of the IMP dehydrogenase inhibitor VX-497: a comparison with ribavirin and demonstration of antiviral additivity with alpha interferon. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.44(4): 859-866.
- 123. Martell, M., Esteban, JI., Quer, J. et al. (1992).** Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *Journal of Virology*. 66(5): 3225–3229.
- 124. Meertens, L., Claire, B. and Tatjana, D. (2006).** Hepatitis C virus entry requires a critical postinternalization step and delivery to early endosomes via clathrin-coated vesicles. *Journal of Virology*. 80(23) : 11571–11578.
- 125. Meffre, C., Le Strat, Y., Delarocque, AE. et al. (2010).** Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *Journal of Medical Virology*. 82(4): 546–555.

- 126. Mejri, S., Ben Salah, A., Triki, H., Ben Alaya, N., Djebbi, A. and Dellagi, K. (2005).** Contrasting patterns of hepatitis C virus infection in two regions from Tunisia. *Journal of Medical Virology*. 76(2):185–193.
- 127. Messina, JP., Humphreys, I., Flaxman, A. et al. (2015).** Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 61(1): 77–87.
- 128. Mohamed, AD. and El-Bouzedi, A. (2014).** Prevalence of hepatitis B and hepatitis C infection in Libya : results from a national population based survey. *BioMed Central infectious diseases*. 14:17.
- 129. Mohamoud, YA., Miller, FD. and Abu Raddad, LJ. (2014).** Potential for human immunodeficiency virus parenteral transmission in the Middle East and North Africa: an analysis using hepatitis C virus as a proxy biomarker. *World Journal of Gastroenterology*. 20(36): 12734-12752.
- 130. Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, AD., Wiersma, ST. et al. (2013).** Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 57(4): 1333–1342.
- 131. Murphy, DG., Sablon, E., Chamberland, J., Fournier, E., Dandavino, R. and Tremblay, CL. (2015).** Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *Journal of Clinical Microbiology*. 53(3): 967–972.
- 132. Murphy, DG., Willems, B., Deschênes, M., Hilzenrat, N., Mousseau, R. and Sabbah, S. (2007).** Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5' untranslated region sequences. *Journal of Clinical Microbiology*. 45(4): 1102–1112.

N

- 133. Naito, M., Hasegawa, G. et al. (2004).** Differentiation and function of Kupffer cells. *Medical Electron Microscopy*. 37(1): 16-28.
- 134. Namazee, N., Sali, S., Asadi, S., Shafiei, M., Behnava, B. and Alavian, SM. (2012).** Real response to therapy in chronic hepatitis C virus patients: a study from Iran. *Hepatitis Monthly*. 12(9).
- 135. Negro, F. and Alberti, A. (2011).** The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver International*. 31 (Suppl 2): 1–3.

136. Nelson, DR., Marousis, CG., Davis, GL. *et al.* (1997). The role of hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocytes in chronic hepatitis C. *Journal of Immunology*. 158(3): 1473-1481.
137. Neumann, AU., Lam, NP., Dahari, H., Gretch, DR., Wiley, TE., Layden, TJ. *et al.* (1998). Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science*, 282 (5386): 103-107.
138. Nguyen, NH., Vutien, P., Trinh, HN., Garcia, RT., Nguyen, LH., Nguyen, HA. *et al.* (2010). Risk factors, genotype 6 prevalence, and clinical characteristics of chronic hepatitis C in Southeast Asian Americans. *Hepatology International*. 4(2):523–529.

O

139. Organisation mondiale de la Santé. (2004). Hépatite C. Brochure N° 164, Genève: OMS. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/fr/>
140. Organisation mondiale de la Santé. (2009). Hépatite virale. Soixante-deuxième Assemblée mondiale de la Santé, Genève, (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_22-fr.pdf (consulté le 29 octobre 2012)).

P

141. Pascal, M. (2011). Les tests rapides d'orientation diagnostique. Hôpital de saint Dizier. 4p.
142. Pascale, G., Ariane, M. and Sophie, L. (2005). Rôle des myofibroblastes dans la fibrogénese hépatique .*Hépatogastro & oncologie digestive*. 12(2) :143-152.
143. Pawlotsky, JM. (2000). Virus de l'hépatite C : interactions virus-hôte et diagnostic biologique. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 30(1): 14-20.
144. Pawlotsky, JM. (2002). Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology*, 122(6): 1554-1568.
145. Pawlotsky, JM. (2004). Le virus de l'hépatite C. In : Pawlotsky J.M., Dhumeaux. D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 1-17.
146. Pawlotsky, JM., Dahari, H., Neumann, AU., Hézode, C., Germanidis, G., Lonjon, I., Castera, L. and Dhumeaux, D. (2004). Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 126(3): 703-714.

147. Pawlotsky, JM., Tsakiris, L., Roudot, TF. *et al.* (1995). Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Infectious Diseases*. 171(6): 1607–1610.
148. Penin, F. (2003). Structural biology of hepatitis C virus. *Clinical Liver Diseases*. 7(1): 1-21.
149. Pereira, BJ., Milford, EL., Kirkman, RL. and Levey, AS. (1991). Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 325(7): 454–460.
150. Petruzzello, A., Coppola, N., Diodato, AM., Iervolino, V., Azzaro, R., Di Costanzo, G. *et al.* (2013). Age and gender distribution of hepatitis C virus genotypes in the metropolitan area of Naples. *Intervirology*. 56: 206–212.
151. Petruzzello, A., Coppola, N., Loquercio, G., Marigliano, S., Giordano, M., Azzaro, R. *et al.* (2014). Distribution pattern of hepatitis C virus genotypes and correlation with viral load and risk factors in chronic positive patients. *Intervirology*. 57(6): 311–318.
152. Pfaender, S., Brown, RJ., Pietschmann, T. and Steinmann, E. (2014). Natural reservoirs for homologs of hepatitis C virus. *Emerging Microbes & Infections* 3(3): 21.
153. Poynard, T., Bedossa, P. and Opolon, P. (1997). Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet (London, England)*. 349(9055): 825–832.
154. Pratiksha, P. (2015). ELISA- Principle, Types and Applications. [En ligne]. Disponible sur :<http://microbiologynotes.com/elisa-principle-types-and-applications/> (page consulté le 17/04/2019).
155. Prüss, UA., Rapiti, E. and Hutin, Y. (2005). Estimation of the global burden of disease attributable to contaminated sharps injuries among health-care workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 48(6): 482–490.

R

156. Ravaggi, A., Mazza, C., Albertini, A. and Cariani, E. (1995). Quantification of hepatitis C virus RNA by competitive amplification of RNA from denatured serum and hybridization on microtiter plates. *Journal of Clinical Microbiology*, 33(2) :265-259.

- 157. Rehermann, B., Chang, KM., Mc Hutchinson, J., Kokka, R., Houghton, M., Rice, CM. and Chisari, FV. (1996).** Differential cytotoxic T-lymphocyte responsiveness to the hepatitis B and C viruses in chronically infected patients. *Journal of Virology*. 70(10): 7092-7102.
- 158. Robertson, B., Myers, G. Howard, C., Brettin, T. et al. (1998).** Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. *International Committee on Virus Taxonomy. Archives of Virology*. 143(12): 2493-2503.
- 159. Rubbia, BL., Fabris, P., Paganin, S. et al. (2004).** Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut*. 53(3): 406–412.

S

- 160. Saidane, N., Saidi, M., Derdous, C., Rouabhia, S., Soltani, F. and Ouarhlent, Y. (2011).** Various complications in haemophiliacs managed by Hospital University of Batna, Algeria. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 9: 923.
- 161. Sakai, A., Kaneko, S., Honda, M., Matsushita, E. and Kobayashi, K. (1999).** Quasispecies of hepatitis C virus in serum and in three different parts of the liver of patients with chronic hepatitis. *Hepatology*, 30(2): 556-561.
- 162. Salma, EA. (2016).** La dilatation congénitale des voies biliaires chez l'enfant. Thèse de Doctorat : Médecine. Maroc. Université de Sidi Mohammed Ben Abdellah. 233p.
- 163. Sandrine, Z. (2007).** Le test ELISA – BiOutils. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.bioutils.ch/protocoles/14-le-test-elisa> (page consulter le 17/04/2019).
- 164. Saraswat, V., Norris, S., de Knecht, RJ. et al. (2015).** Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 2. *Journal of Viral Hepatitis*. 22(Suppl 1): 6–25.
- 165. Sawadogo, A., Dib, N. and Calès, P. (2007).** Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. *Réanimation*. 16(7-8) : 557-562.
- 166. Schwarzbauer, JE. and Sechler, JL. (1999).** Fibronectin fibrillogenesis: a paradigm for extracellular matrix assembly. *Current Opinion in Cell Biology*. 11(5): 622-627.
- 167. Shiffman, ML., Suter, F., Bacon, BR. et al. (2007).** Peg interferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *The New England Journal of Medicine*. 357:124-134.

- 168. Shimizu, YK., Igarashi, H., Kanematu, T., Fujiwara, K., Wong, DC., Purcell, RH. and Yoshikura, H. (1997).** Sequence analysis of the hepatitis C virus genome recovered from serum, liver, and peripheral blood mononuclear cells of infected chimpanzees. *Journal of Virology*. 71(8): 5769-73.
- 169. Shivkumar, S., Peeling, R., Joseph, L. et al. (2012).** Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systemic review and meta-analysis. *Annals of Intern Medicine*. 157(8): 558-566.
- 170. Simmonds, P., Smith, DB. et al. (1994).** Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. *The Journal of General Virology*. 75(Pt5): 1053-1061.
- 171. Smith, BD., Jewett, A. et al. (2011).** Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus. *The Journal of Infectious Diseases*. 204(6): 825-831.
- 172. Smith, DB., Bukh, J., Kuiken, C. et al. (2014).** Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 59(1): 318–327.
- 173. Sophie, K. (2009).** Contribution à l'étude du rôle de l'apolipoprotéine E et de la protéine de jonction Claudine 1 comme nouvelles cibles thérapeutiques au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C. Thèse de Doctorat : Biologie Moléculaire et Cellulaire. Université de Strasbourg. 185p.
- 174. Steven, M. (2016).** État des connaissances sur l'hépatite C et sa prise en charge en odontologie. Thèse de Doctorat : Médecine humaine et pathologie. Université Nice Sophia Antipolis. 82p.
- 175. Stramer, SL., Caglioti, S. and Strong, DM. (2000).** NAT of the United States and Canadian blood supply. *Transfusion*. 40(10):1165-1168.
- 176. Suzanne, F. and Melisa, D. (2018).** Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale : Que signifie-t-elle pour les Canadiens et Canadiennes? [En ligne]. Disponible sur : <https://www.catie.ca/fr/pdm/printemps-2018/strategie-mondiale-secteur-sante-contre-lhepatite-virale-signifie-t-elle-les-cana#bios> (page consulter le 20/04/2019).

T

177. **Theise, ND., Saxena, R., Portmann, BC. *et al.* (1999).** The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology*. 30(6): 1425-1433.
178. **Thomas, DL. (2013).** Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nature Medicine*. 19(7): 850–858.

V

179. **Van Hul, N., Lanthier, N., Regina, ES. *et al.* (2011).** Kupffer cells influence parenchymal invasion and phenotypic orientation, but not the proliferation, of liver progenitor cells in a murine model of liver injury. *American Journal of Pathology*. 179(4): 1839-1850.
180. **Venkatraman, S., Bogen, SL., Arasappan, A. *et al.* (2006).** Discovery of (1R, 5S)-N-[3-Amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl] -3-[2(S)-[[[(1,1-dimethylethyl) amino] carbonyl] amino]-3, 3-dimethyl-1oxobutyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo [3.1.0] hexan-2(S)-carboxamide (SCH503034), a Selective, Potent, Orally Bioavailable Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor: A Potential Therapeutic Agent for the Treatment of Hepatitis C Infection. *Journal of Medicinal Chemistry*. 49(20): 6074-6086.
181. **Vermehren, J., Colucci, G., Gohl, P. *et al.* (2011).** Development of a second version of the cobas ampliprep/cobas taqman hepatitis c virus quantitative test with improved genotype inclusivity. *Journal of clinical microbiology*. 49(9): 3309-3315.

W

182. **Witkowski, JT., Robins, RK., Sidwell, RW. and Simon, LN. (1972).** Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1-D-ribofuranosyl-1, 2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *Journal of Medicinal Chemistry*. 15(11): 1150-1154.
183. **Wohnsland, A., Hofmann, WP. and Sarrazin, C. (2007).** Viral determinants of resistance to treatment in patients with hepatitis C. *Clinical Microbiology Reviews*. 20(1): 23–38.

- 184. World Health Organization (WHO). (2016).** Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis c infection. updated version, ed. Geneva, 138p.

X

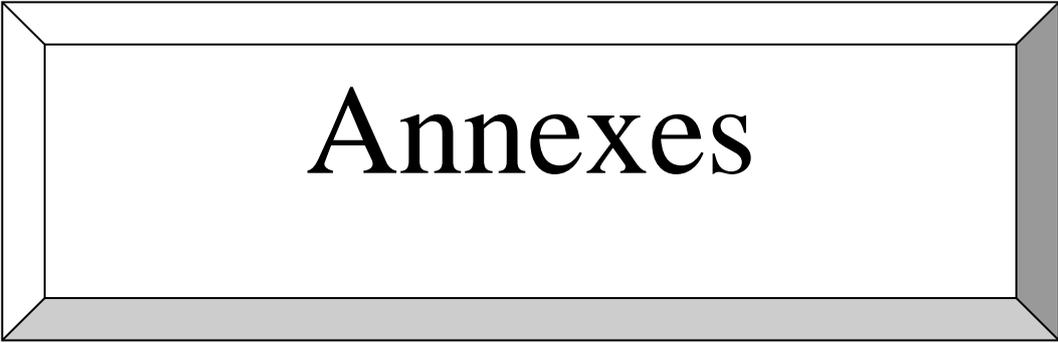
- 185. Xu, K., Zhu, L., Tang, F., Bao, C. et al. (2014).** Rate of infection and related risk factors on hepatitis C virus in three counties of Jiangsu province. *Zhonghua liuxingbingxue Zazhi.* 35(11): 1212–1217.

Y

- 186. Yoon, EJ., and Hu, KQ. (2006).** Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis. *International Journal of Medical Sciences.* 3(2):53-56.

Z

- 187. Zeba, T. AM. (2009).** Coïnfection du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les femmes enceintes au centre médical Saint-Camille d'Ouagadougou. Mémoire : Microbiologie appliquée. Université d'Ouagadougou. 91p.
- 188. Zein, NN. (2000).** Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clinical Microbiology. Reviews.* 13(2): 223–235.
- 189. Zeuzem, S., Andreone, P., Pol, S. et al. (2011a).** Telaprevir for retreatment of HCV infection. *The New England Journal of Medicine.* 364(25):2417–2428.
- 190. Zeuzem, S., Yoshida, EM., Benhamou, Y. et al. (2008).** Albinterferon alfa-2b dosed every two or four weeks in interferon-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology.* 48(2): 407-417.



Annexes

Annexes I

Fiche d'exploitation

Fiche d'exploitation

Hépatite Chronique virale C (HVC)

1. Identification du malade

Sexe : F

Age :

M

Région :

2. Traitement

- Traitement : Antiviral Interféron - Stratégie de traitement : Bithérapie Trithérapie

- Molécules antivirales :

-Type d'interféron :

3. Virologie

- Ac anti-VHC (ELISA) : Positif Négatif - ARN du VHC : Positif Négatif non fait

- Charge virale :

-Génotype :

-Virus associés : Aucun VHB VIH

4. Biochimie et hématologie

ALAT =

ASAT =

Albumine sanguin (g/l)=

Bilirubine direct (mg/L)=

Hémoglobine glyquée (g/dl)=

GGT (UI/L)=

Phosphatase alcaline (UI/L)=

Bilirubine totale (mg/L)=

Plaquettes (*10/μl)=

5. Histologie :

- Autres examens : PBF Fibrotest Actitest Fibroscan

- Score de Métavir : F0 F1 F2 F3 F4

A0 A1 A2 A3 A 4

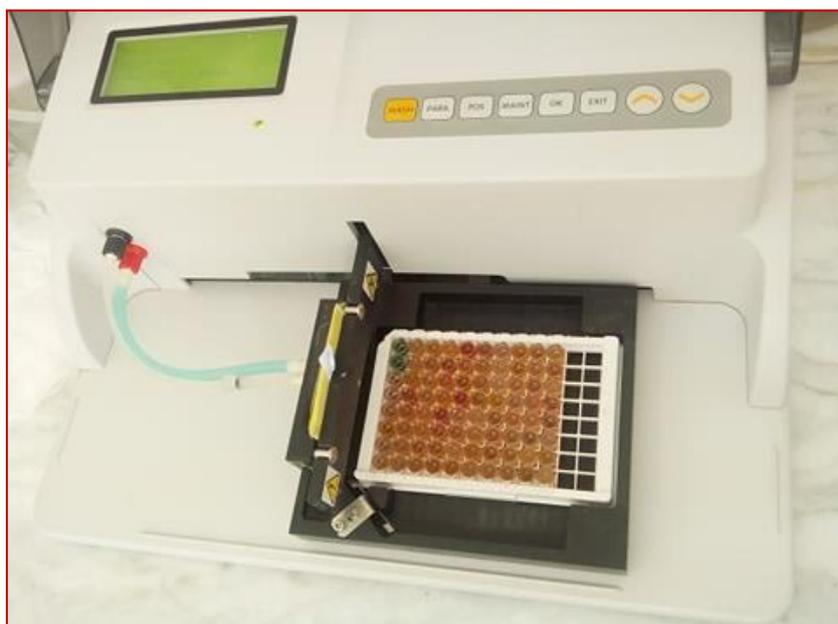
Annexes II

❖ Principe de spectrophotomètre

- La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative et qualitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution.
- l'absorbance d'une solution est proportionnelle à la concentration des substances en solution, à condition de se placer à la longueur d'onde à laquelle la substance absorbe les rayons lumineux.
- D'après la loi de Béer-Lambert, A_y l'absorbance est fonction de la concentration C de la \mathcal{E}_y solution, du coefficient d'absorption molaire et de la longueur de solution à traverser L .

$$A_y = -\log_{10} I/I_0 = \mathcal{E}_y \cdot L \cdot C$$

- I/I_0 est la transmittance de la solution.
- On remarque que : A_y et \mathcal{E}_y sont fonction de la longueur d'onde de travail, elle est choisie en fonction des spectres d'absorbance.



Annexe III

Tableau 01 : Les taux Normales des transaminases et de quelque protéine.

Paramètre.	Valeur Normal.
TOP	H : Jusqu'à 38 UI/L F : Jusqu'à 31UI/L
TGP	H : Jusqu'à 38 UI/L F : Jusqu'à 31UI/L
Bilirubine Total	Inferieur à 10 mg
Bilirubine Direct	Inférieur à 3mg
Albumine	35 à 75
Gamma GT	11 à 50 UI/L
PAL	90-275 UI/L
Hémoglobine	11 à 16 g/dl

- Technique de PCR permet de recherche et quantification d'ARN du HCV le facteur de conversion : 1UI = 2.75 copies.



Université Larbi Tébessi - Tébessa

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Larbi Tébessi - Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Déclaration sur l'honneur de non-plagiat
(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : Mellouk Bouchora

Régulièrement inscrit(e) en **Master** au département : Biologie appliquée

N° de carte d'étudiant : 34024143/2014

Année universitaire : 2018/2019

Domaine : Science de la nature

Filière : Science Biologiques

Spécialité : Microbiologie appliquée à la santé et à l'environnement

Intitulé du mémoire : Diagnostic et suivi biologique des hépatites
viraux C Chronique

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le : 13/06/2019

13 جوان 2019

Signature de l'étudiant(e) :

رئيس المجلس الشعبي البلدي
ويتفويضني
بعض السيد بن عرف
كاتب رافق إقيني





République Algérienne Démocratique et Populaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
FSES/NV

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi Tébessi -Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية العلوم الدقيقة والعلوم الطبيعية والحياتية
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(À joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e).

Nom, prénom : *Aribia El Manel*

Régulièrement inscrit (e) *en Master au département Biologie appliquée*

N° de carte d'étudiant : *34023868*

Année universitaire : *2018/2019*

Domaine : *Science de la nature et de la vie*

Filière : *Science Biologique*

Spécialité : *Microbiologie appliquée*

Intitulé du mémoire : *Diagnostic et suivi biologique des hépatites virales C chroniques*

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué de vent le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de la refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année du master
- L'exclusion définitive.

3019 جوان 13

Fait Tébessa, le *17/06/2019*.

Signature de l'étudiant(e).