



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ECHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET  
MOLECULAIRE

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

### THEME

**Contribution à l'étude de l'hépatite virale  
(B, C) dans la région d'El-Oued**

**Dirigé par :**

BOUALI Nourredine

**Présenté par :**

BEDDA ZEKRI Mabrouka

KHELIEL Mardia

GHEMAM ALI Mebarka

GHERBI Maroi

Année universitaire: 2014/2015

## **Remerciements**

Avant toute chose, nous remercions Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donnée la force, la volonté, et la patience durant toutes nos années d'étude.

Nos remerciements les plus sincères vont à toutes les personnes qui auront contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

Nous voudrions tout d'abord adresser toute nos gratitude à monsieur BOUALI Nourredine Maître assistant à l'Université d'El-Oued qui nous a fait l'honneur d'avoir guider et diriger cette étude. Nous le remercions pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous adressons nos grands remerciements à Mr. GHEMAM ALI Brahim, pour ses collaborations contenues.

Nous tenons à exprimer notre très grande considération à Mlle Nadjiba, laborantine à l'hôpital de Ben Omar Djilani qui nous a aidée durant la période du stage.

Un grand merci à toutes les personnes qui travaillent au laboratoire de Biochimie et l'Hématologie et sérologie à l'hôpital de Bon Omar Djilani (El-Oued).

Nous tenons à remercier infiniment le personnel de la Direction de la santé et de la population, le personnel de la bibliothèque de l'université de BISKRA et celle d'OUARGLA.

Merci à nos parents et à nos familles.

## Sommaire

<b>Introduction</b>	
<b>Première partie:Théorique</b>	
<b>Chapitre I: Généralité sur le foie</b>	
1. Le foie .....	2
2. l'anatomie du foie .....	3
2.1. l'anatomie macroscopique .....	3
2.1.1. Face supérieure ou diaphragmatique .....	3
2.1.2. Face inférieure ou viscérale.....	3
2.1.3. La face postérieure.....	4
2.2. L'anatomie microscopique.....	5
2.2.1. Vascularisation hépatique .....	5
2.2.2. Les cellules hépatiques .....	6
2.2.2.1. Les cellules non parenchymateuses .....	6
2.2.2.2. L'hépatocyte .....	7
3. physiologie et fonctions hépatocellulaires.....	7
3.1. Fonction métabolique.....	7
3.1.1. Métabolisme hépatique des glucides .....	8
3.1.2. Synthèse hépatique des protéines.....	8
3.1.3. Métabolisme des lipides .....	9
3.1.4. Métabolisme des hormones .....	9
3.2. Fonction biliaire .....	9
3.2.1. Anatomie du système biliaire .....	9
3.2.2. Synthèse et sécrétion de la bile .....	10
3.3. Détoxification .....	10
3.4. Fonction d'épuration et d'élimination.....	11
4. les pathologies du foie .....	11
<b>Chapitre II: Physiopathologie des hépatites</b>	
1. Définition de l'hépatite virale.....	13
2. Les virus des hépatites virales.....	13
2.1. Définition de virus.....	13

2.2. Facteurs liés aux virus .....	14
2.2.1. Types des virus.....	14
2.2.2. Modes de pénétration.....	14
2.2.3. Cycle du virus.....	14
2.2.4. Aspect morphologique des virus humains.....	14
3. Evolution d' hépatite virale.....	15
3.1. Hépatite virale aiguë .....	15
3.2. Hépatite virale chronique .....	15
4. Types des hépatites virales.....	16
4.1. Le virus de l' hépatite virale A(VHA).....	16
4.1.1. Modes de transmission .....	17
4.1.2. Symptomatologie.....	18
4.1.3. Epidémiologie .....	18
4.1.4. Diagnostic.....	18
4.1.5. Traitement de l' hépatite A aiguë .....	19
4.1.6. Prévention.....	19
4.2. Le virus de l' hépatite Virale E (VHE).....	19
4.2.1. Modes de transmission .....	20
4.2.2. Symptomatologie.....	20
4.2.3. Epidémiologie .....	20
4.2.4. Diagnostic .....	21
4.2.5. Traitement d'hépatite E aiguë .....	21
4.2.6. Prévention.....	21
4.3. Virus de l' hépatite Virale D (VHD).....	21
4.3.1. Modes de transmission .....	22
4.3.2. Symptomatologie .....	22
4.3.3. Epidémiologie .....	23
4.3.4. Diagnostic .....	23
4.3.5. Traitement d'hépatite D aiguë .....	23
4.3.6. Prévention .....	23
4.4. Virus de l' hépatite virale B (VHB) .....	23
4.5. Virus de l' hépatite virale C (VHC).....	24

<b>Chapitre III: L'hépatite virale B et C</b>	
<b>A.L'hépatite virale B</b> .....	25
1. Définition .....	25
2. Biologie du virus de l'hépatite Virale B.....	25
2.1.Taxonomie.....	25
2.2. La structure .....	25
2.3. Cycle de multiplication .....	36
2.4. Modes de transmission.....	38
2.5. Pathogénie.....	39
2.6. Evolution .....	41
2.7. Traitements préventifs.....	42
<b>B.L'hépatite virale C</b> .....	43
1. Définition .....	43
2. Etiologie.....	43
2.1. Virologie.....	43
2.1.1. Classification .....	43
2.1.2. Structure.....	43
2.1.3. Organisation génomique.....	44
3. Evolution de la pathologie.....	46
4. Le cycle de réplication .....	46
5. Physiopathologie et clinique.....	48
5.1. Modes de transmission.....	48
5.1.1. Transmission par les produits sanguins.....	48
5.1.2. Toxicomanie.....	49
5.1.3. La transmission Mère-Enfant.....	49
5.1.4. La transmission intrafamiliale non sexuelle.....	49
5.1.5. La transmission sexuelle.....	49
5.1.6. Le risque nosocomial.....	49
5.1.7. Autres facteurs de risques.....	49
5.2. Aspect cliniques et évolutif de l'infection.....	49
5.2.1. Hépatite C aiguë .....	50
5.2.2. Hépatite C chronique.....	50

<b>Deuxième partie : pratique</b>	
<b>Chapitre IV : matériel et méthodes</b>	
<b>I. Matériels</b> .....	51
1.1. Le Prélèvement.....	51
1.2. Appareillage.....	51
1.3. Réactifs.....	51
<b>II. Méthode</b> .....	52
2.1. Méthodes de dosage .....	52
2.1.1 Biochimie.....	52
2.1.1.1. Dosage TGO.....	52
2.1.1.2. Dosage de TGP .....	53
2.1.1.3. Dosage de la bilirubine totale et directe.....	54
2.1.1.4. Dosage de la phosphatase alcaline (PAL).....	55
2.2. Sérologie.....	55
2.2.1. Bandelette.....	55
2.2.2. Mode opératoire.....	55
2.2.3. Test ELISA .....	56
2.2.3.1. Le principe.....	56
2.2.3.2. Mode opératoire .....	57
<b>Chapitre V: Résultats et Discussion</b>	
<b>II. Résultats et discussions</b> .....	58
1. Evolution de l'hépatite (B et C).....	58
2. répartition de l'Hbs selon les tranches d'âge.....	59
2. répartition de l'Hbs selon le sexe.....	60
3 répartition de l'Hcv selon les tranches d'âge.....	60
4 répartition de l'Hcv selon le sexe.....	61
5 distribution de l'Hbs et l'Hcv selon l'origine.....	62
<b>Conclusion</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexes</b>	
<b>Résumé</b>	

## Liste des figures

Numéro	Titre	Page
<b>Figure 01</b>	Localisation du foie dans l'appareil digestif	02
<b>Figure 02</b>	Vue antérieure du foie	03
<b>Figure 03</b>	Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire	04
<b>Figure 04</b>	vue postérieure du foie	04
<b>Figure 05</b>	Vascularisation du foie	05
<b>Figure 06</b>	Le lobule hépatique classique centré par la veine centrolobulaire et borné par les espaces portes	07
<b>Figure 07</b>	Schéma des principales fonctions physiologiques du foie	08
<b>Figure 08</b>	structure de la particule virale du VHA	17
<b>Figure 09</b>	structure de la particule virale du VHE	20
<b>Figure 10</b>	Structure de la particule virale du virus de l'hépatite D	22
<b>Figure 11</b>	Représentation schématique de la structure des particules du VHB.	26
<b>Figure 12</b>	Structure de la particule de DANE	27
<b>Figure 13</b>	Organisation du génome du VHB et phase de lecture	28
<b>Figure 14</b>	le protéine de l'enveloppe du VHB.	29
<b>Figure 15</b>	Topologie transmembranaire de la protéine S. A modélisation informatique, B représentation schématique.	31
<b>Figure 16</b>	Topologie transmembranaire de la protéine moyenne	32
<b>Figure 17</b>	Topologie transmembranaire de la grande protéine. A- Structure après translocation dans la lumière du RE ; la protéine L sera exprimée à la surface des particules virales. B- Structure après sa biosynthèse et sans translocation vers la lumière du RE; la protéine L restera à l'intérieur des virions.	33
<b>Figure 18</b>	Modélisation informatique des protéines de la capsid du virus HB, sous forme de dimères (A) et assemblées en structure icosaédrique (B).	34
<b>Figure 19</b>	Représentation schématique de la synthèse de l'AgHBe à partir de l'ORF C.	34

<b>Figure 20</b>	Structure de la polymérase du VHB	35
<b>Figure 21</b>	Schémas illustrant la multiplication du VHB dans l'hépatocyte	38
<b>Figure 22</b>	Structure du virus de l'hépatite C	44
<b>Figure 23</b>	la structure du génome du VHC	45
<b>Figure 24</b>	Cycle de réplication putatif de HCV	48
<b>Figure 25</b>	Bandelette AgHBs.	56
<b>Figure 26</b>	Evolution des l'hépatite virale (B et C)	58
<b>Figure 27</b>	les variations de l'Hbs selon les tranches d'âge	59
<b>Figure 28</b>	La répartition de l'Hbs selon le sexe	60
<b>Figure 29</b>	l'effectif de l' Hcv selon les tranches d'âge	60
<b>Figure 30</b>	Répartition de la prévalence de l'Hcv selon le sexe.	61
<b>Figure 31</b>	La distribution de l'Hcv selon l'origine	62

### Liste des tableaux

<b>Numéro</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 1</b>	Les principaux virus hépatotropes	16

## Liste des abréviations

**Aa:** acide aminé.

**AC:** Anticorps.

**ACTH :** hormone adrénocorticotrophine.

**ADN :** acide désoxyribonucléique.

**ADNccc :** covalently closed circular acide désoxyribonucléique.

**AG :** Antigène.

**AgHBc :** antigène de capsid de l'hépatite b.

**AgHBe :** antigène e de l'hépatite b.

**ALAT :** alanine amino transférase(lipoprotéines de faible densité).

**ARN :** acide ribonucléique.

**ASAT:** l'aspartate amino transférase.

**BBD :** bilirubine directe.

**BBT :** bilirubine totale.

**CD :** classe de différenciation.

**CDC :** center for disease conrol.

**CMH :** Complexe majeur d'histocompatibilité.

**CMV:** Cyto Mygalovirus.

**CTL :** cellules t cytotoxique.

**CTLs :** cellules T cytotoxiques spécifiques.

**E1et E:** protéines d'enveloppe.

**EDTA :** éthylène-diamine-tétra-acétate.

**ELISA :** enzyme linked immuno sorbent assay.

**GAPDH :** glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase.

**GTO :** glutamo- oxaloacétate transférase.

**GTP:** glutamo pyruvique transférase.

**HBs :** surface de l'hépatite b.

**HLA :** human leucocyte antigene.

**HVR :** région hypervariable.

**IG :** Immunoglobulin.

**IGG :** Immunoglobulines de type G.

## Résumé

Ce travail nous a permis d'enrichir nos connaissances sur cette mystérieuse maladie virale qui constitue un vrai problème de santé publique. Nous avons pu découvrir les modes de transmission ainsi que la façon dont il faut se protéger.

On a pu constater que le dosage des paramètres biochimiques n'est pas spécifique pour confirmer une atteinte hépatique virale, on doit donc associer d'autres examens notamment le test immuno-enzymatique (ELISA).

Les résultats de notre étude ont attiré notre attention sur le fait que la maladie de l'hépatite B est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes ; alors que l'hépatite C est plus fréquente chez le sexe féminin que chez le sexe masculin. La maladie répartit de manière hétérogène à travers les dairas de la willaya.

En fin nous souhaitons que ce travail se suivit par d'autres travaux plus approfondis.

**Mots clés:** le foie, l'hépatite virale, contamination, transaminase, test immuno-enzymatique (ELISA).

## Introduction

Les hépatites virales compte permis les infections les plus répandus au monde. On estime que près de 1.5 million de personnes meurent chaque années par cette infection.

L'hépatite B affecte 2 milliards d'individus dans le monde. Actuellement, on estime qu'environ 350 millions de personnes atteintes d'hépatite B chronique. Cette maladie, qui est à l'origine de 2 millions de décès par an, représente la deuxième cause de cancer après le tabac. Ces chiffres effrayants peuvent être évités par la vaccination systématique des nouveau-nés. 116 pays dont l'Algérie, la Tunisie, le Maroc et la France ont intégré sur la liste des vaccinations le vaccin contre l'hépatite B, ce dernier reste malheureusement hors de portée des pays pauvres où le virus est le plus présent.

Un autre virus inquiète encore plus les autorités de santé, c'est l'hépatite C, une maladie qui évolue de façon silencieuse et insidieuse pendant des années avant de s'exprimer sous forme de cirrhose ou de cancer du foie. Selon les estimations de l'OMS, 3% de la population mondiale serait infectée par ce virus. 70% des personnes contaminées développeront une hépatite chronique et seront susceptible d'infecter leurs proches (ZIDANI, 2011).

Selon les études qui ont été faite par MAHIOU, L'Algérie compte parmi les zones d'endémie moyenne, avec des variations régionale. L'une de ces régions est la wilaya d'El Oued. Cette dernière qui fait l'objet de notre étude, l'objectif de cette dernière est de suivre les variations de l'hépatite virale selon les critères : sexe, l'âge et l'origine et de regroupé le maximum d'information sur les principaux modes de transmission à travers une fiche d'enquête établis préalablement.

Pour le présent travail nous avons opté au plan suivant:

- La première partie purement bibliographique qui représente une étude générale sur le foie en premier chapitre, le deuxième chapitre rassemble des généralités sur les hépatites et le troisième chapitre pour l'étude de l'hépatite B et C.
- La deuxième partie expérimentale dont on à présenté le matériel et les méthodes utilisées suivi par les résultats et la discussion.

**Première partie:**

**Théorique**

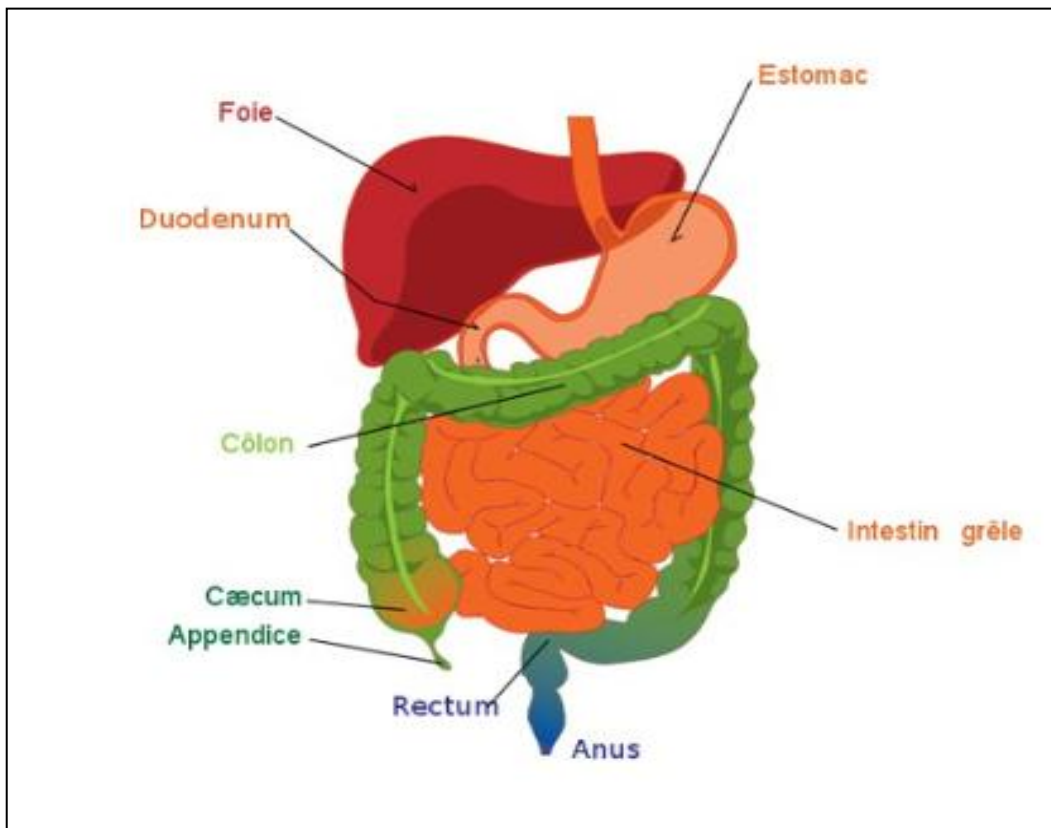
# **Chapitre I: Généralité sur le foie**

## I. Généralité sur le foie

### 1. Le foie

Le foie, la glande la plus volumineuse du corps humain, est constitué de quatre lobes mal définis (ALAMI, 2010). En outre, le foie est avec plus de 10% du volume sanguin total du corps humain, l'un des organes les plus densément vascularisés. Le foie, enveloppé d'une capsule (de Glisson) contenant des fibres élastiques et de collagène, est tapissé par le péritoine (PETITGUILLAUME, 2014;VALIDIRE *et al.*, 2006).

Son poids étant de 1,5kg vide de sang . Il est situé dans l'étage sus-mésocolique de l'abdomen (fig.01) où il occupe la quasi totalité de l'hypocondre droit: il se moule sur la face inférieure de la coupole diaphragmatique droite (ELHADDAD, 2013). Son extrémité gauche plus ou moins effilée, déborde la ligne médiane et croise la face antérieure de l'œsophage au contact de la face inférieure du diaphragme allant parfois jusqu'au contact de la rate (NICOLAS, 2009).



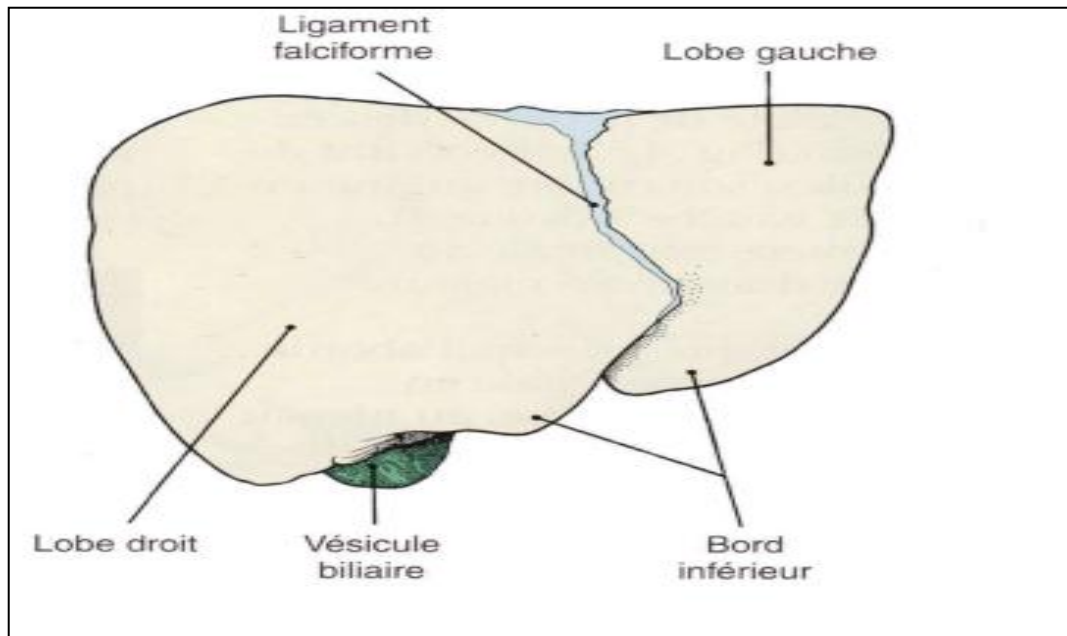
**Figure 01:** Localisation du foie dans l'appareil digestif (BENYAHIA *et al.*, 2008).

## 2. L'anatomie du foie

**2.1. L'anatomie macroscopique:** Il est classique de décrire 03 faces au foie; Supérieur, inférieur et postérieur.

### 2.1.1. Face supérieure ou diaphragmatique

Il est moulé sur le diaphragme, large dans sa partie droite, progressivement effilé vers la gauche, il présente à l'union de ses deux tiers droites et de son tiers gauche (fig.02), l'insertion du ligament suspenseur ou falciforme repli péritonéal sagittale qui relie le foie au diaphragme (BAGHRICHE, 2011; NICOLAS, 2009).



**Figure 02:** Vue antérieure du foie (LAURENT, 2010).

### 2.1.2. Face inférieure ou viscérale

Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H, (Fig.03) ces trois sillons divisent la face inférieure du foie en quatre zones:

#### ✓ Zone gauche

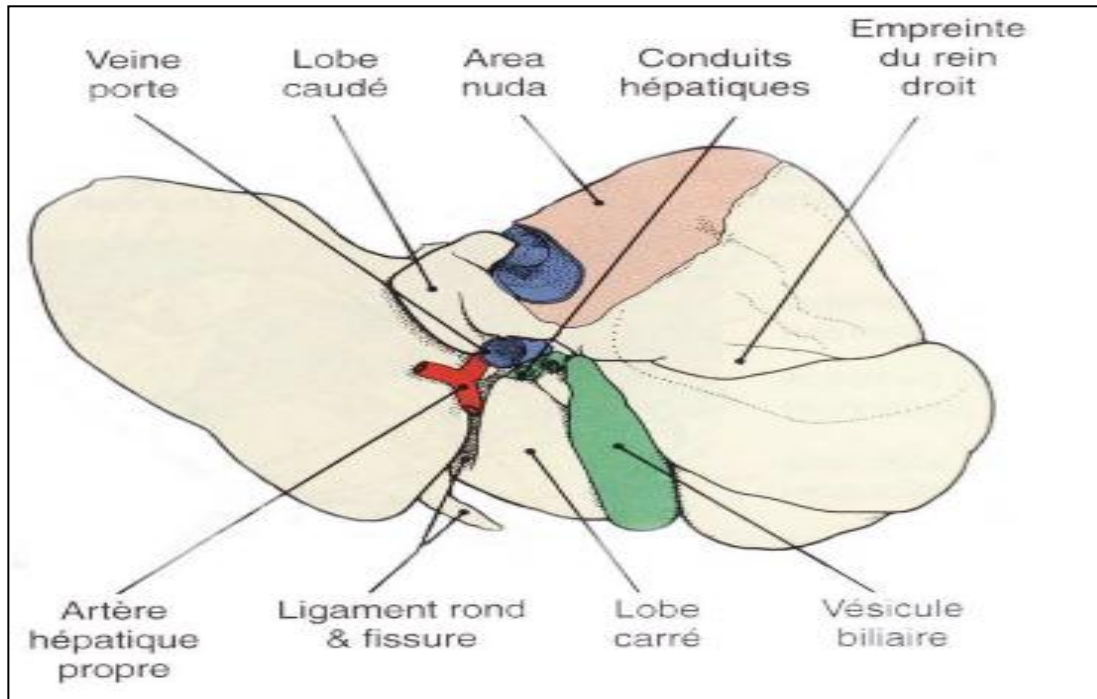
Le lobe gauche du foie repose sur la face antérieure de l'estomac qui laisse une large empreinte (POIRIER et *al.*, 2004).

#### ✓ Zone droite

La face externe du lobe droit présente trois facettes ; la facette antérieure à droite de la vésicule biliaire est l'empreinte colique et repose sur l'angle droit du colon transverse. Les autres facettes reposent sur le rein et la surrénale .Elle est en contact à sa partie médiale avec la vésicule biliaire (POIRIER et *al.*, 2004; OUATTARA, 1999).

✓ **Zone moyenne**

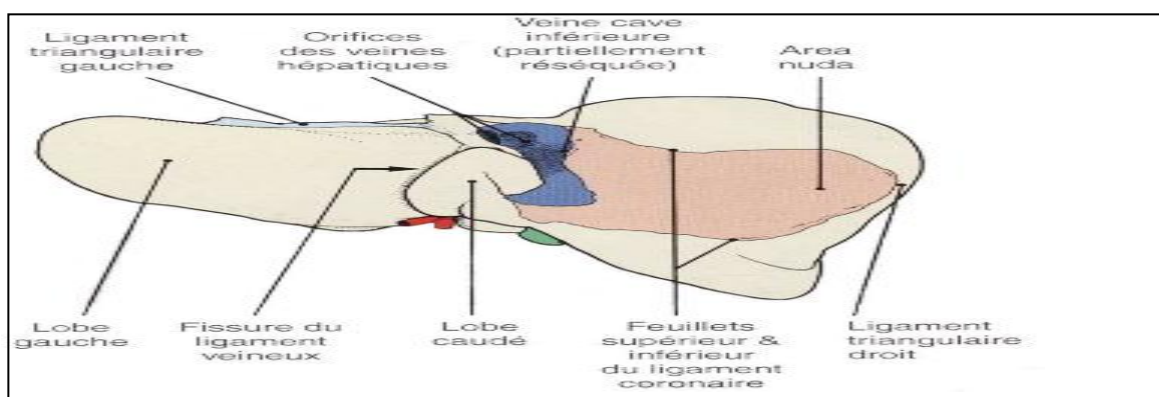
Elle est divisée en deux segments par le hile. Le segment antérieur correspond au lobe carré, le segment postérieur au lobe de Spiegel (BAGHRICHE, 2011;NICOLAS, 2009).



**Figure 03:** Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire (LAURENT, 2010).

### 2.1.3. La face postérieure

Elle est pratiquement verticale et se moule sur la face antérieure (fig.04) et la veine cave et sur la convexité de la colonne vertébrale (LAURENT, 2010). Elle est concave en arrière dans son ensemble et se moule sur la veine cave inférieure et sur la convexité de la colonne vertébrale. Elle est directement en contact avec le diaphragme sans interposition de péritoine sur toute une partie sur laquelle vient déborder l'empreinte surrénale (BAGHRICHE, 2011;NICOLAS, 2009).



**Figure 04:** vue postérieure du foie (LAURENT, 2010).

## 2.2. L'anatomie microscopique

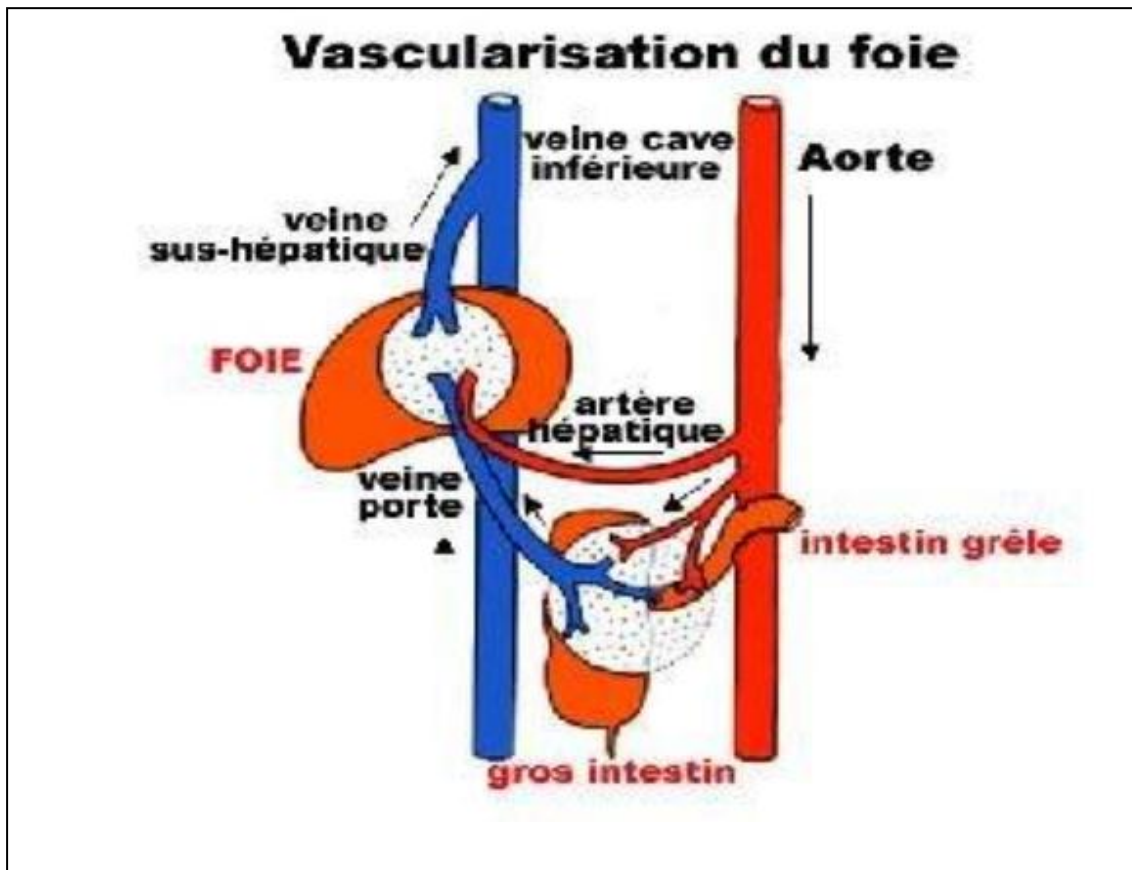
### 2.2.1. Vascularisation hépatique

Le foie reçoit deux systèmes vasculaires afférents (fig.05)

a)- La veine porte draine le sang veineux provenant de la cavité abdominale, elle pénètre dans le foie par le hile et se ramifie pour former les branches de la veine porte qui sont situées dans les espaces portes (ZIDANI, 2011).

b)- L'artère hépatique, branche du tronc cœliaque, pénètre par le hile hépatique et se ramifie pour donner naissance aux branches de l'artère hépatique, situées elles aussi dans les espaces portes (ZIDANI, 2011;SANOGO, 2007). Ainsi, les espaces portes ont une signification univoque quant à la nature des vaisseaux qui les composent: ce sont les vaisseaux afférents du foie (MARILYNE, 2008).

Le sang provenant de ces systèmes circule ensuite dans les capillaires sinusoides, limités par les travées d'hépatocytes. Ces capillaires ont une disposition radiaire et convergent vers la veine centrolobulaire. Cette veine conduit aux veines sus-hépatiques, voies efférentes du foie(CATALA et *al.*, 2007).



**Figure 05:** Vascularisation du foie (ZIDANI, 2011).

## 2.2.2. Les cellules hépatiques

### 2.2.2.1. Les cellules non parenchymateuses

Bien que le foie s'avère composé majoritairement de cellules parenchymateuses, la paroi des capillaires sinusoides comprend 4 autres types cellulaires : les cellules endothéliales, les cellules de Küpffer, les cellules de Ito et les cellules de Pit . Ensemble, ces cellules non parenchymateuses représentent environ 40 % de la totalité des cellules du foie mais n'occupent que 6.3 % du volume hépatique total (ZIDANI, 2011).

#### ✓ Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides

Les sinusoides hépatiques sont des vaisseaux dont la paroi est constituée uniquement par des cellules endothéliales qui forment un tapis discontinu. Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides sont fenêtrées avec présence de pores de 10nm de diamètre. Ces cellules reposent sur une lame basale discontinue. Les cellules endothéliales et les hépatocytes sont séparés par l'espace de Disse. Cet espace est donc limité par les microvillosités des hépatocytes et la lame basale des cellules endothéliales, il renferme des cellules d'Ito et de la matrice extracellulaire qui peut être visualisé par une coloration spécifique de la réticuline (POIRIER *et al*, 2004).

#### ✓ Les cellules de Kupffer

Les cellules de Kupffer représentent 5 à 10% du poids du foie et environ 35% des cellules hépatiques. Elles sont de forme irrégulière, avec des extensions cytoplasmiques. On les trouve principalement dans la lumière des sinusoides, parfois aussi dans l'espace de Disse. Elles appartiennent à la famille des macrophages mononucléés, et contiennent de nombreux phagosomes et lysosomes, dus à leur fonction d'endocytose. Elles jouent également un rôle important dans l'immunité du foie (FLAGEUL, 2009).

#### ✓ Les cellules de Ito

De forme étoilée, les cellules de Ito sont périsinguoidales puisque localisées dans l'espace de Disse, qui sépare les sinusoides des hépatocytes. Riches en graisses, elles jouent un rôle dans le métabolisme et l'emmagasinage de la vitamine A et la synthèse de molécules de la matrice extracellulaire (ex: collagène) (ZIDANI, 2011).

#### ✓ Les cellules de Pit

Situées dans la lumière des capillaires, les cellules de Pit sont les moins nombreuses de la paroi sinusoidale. Il s'agit de lymphocytes volumineux et granuleux agissant comme des cellules tueuses naturelles à activités antivirales et anti-tumorales (ZIDANI, 2011).

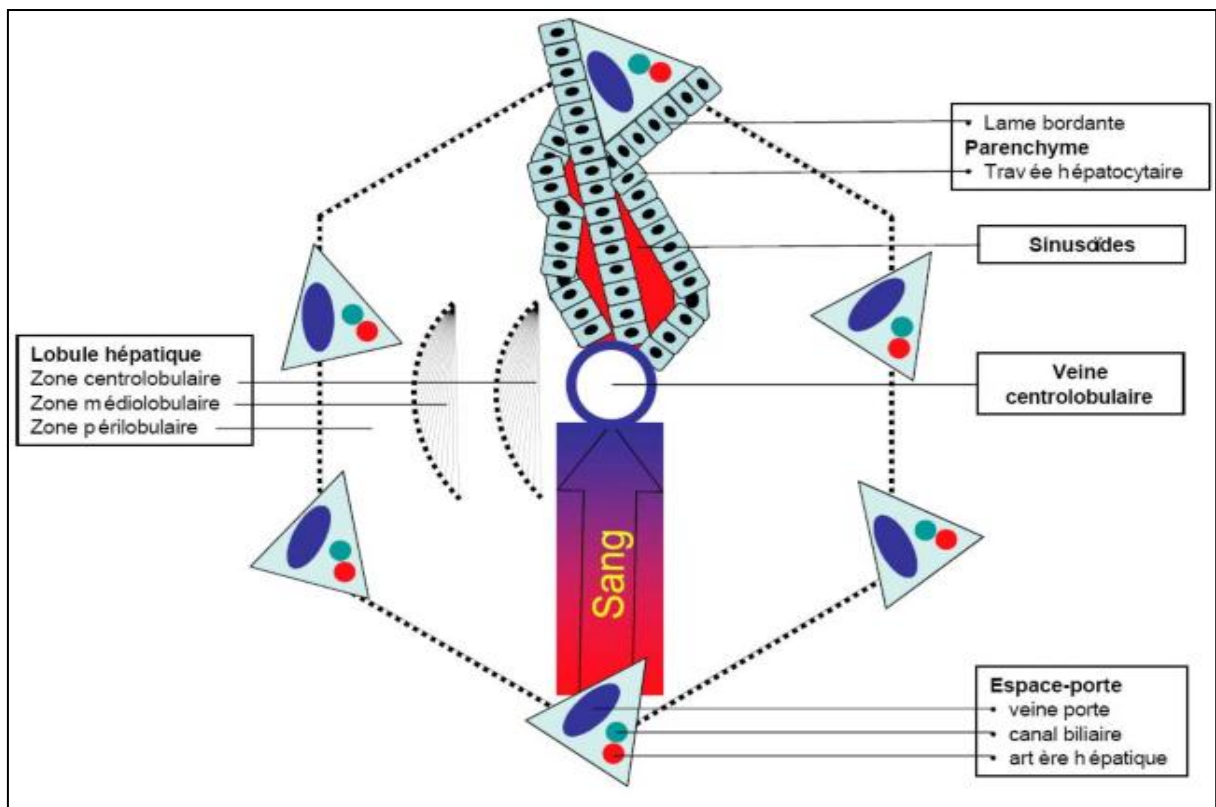
### 2.2.2.2. L'hépatocyte

L'hépatocyte est la cellule fonctionnelle exocrine et endocrine du lobule hépatique. Les hépatocytes forment des cordons de l'épaisseur d'une cellule limitant les espaces sinusoidaux. L'espace périsinusoïdal de Disse sépare les hépatocytes de l'espace sinusoidal sanguin (DROUIN, 1997). Les composants de la triade portale, inclus dans du tissu conjonctif, sont séparés du lobule

hépatique par une plaque limitante d'hépatocytes. Le sang provenant de la veine porte et de l'artère hépatique circule dans les sinusoides et se draine dans la veine Centro-lobulaire. Comme nous l'avons vu plus haut, la bile circule dans la direction opposée, des hépatocytes vers le canal biliaire de l'espace porte. Un hépatocyte comprend deux domaines cellulaires: un domaine baso-latéral et un domaine apical (VALIDIRE *et al.*, 2006).

### 3. physiologie et fonctions hépatocellulaires

le foie exerce des fonctions multiples endocrines et exocrines. il assure plusieurs fonctions métaboliques et régulatrices en plus d'être une partie vitale du système digestif (fig.06).



**Figure 06:** Le lobule hépatique classique centré par la veine centrolobulaire et borné par les espaces portes (DEUGNIER *et al.*, 2014).

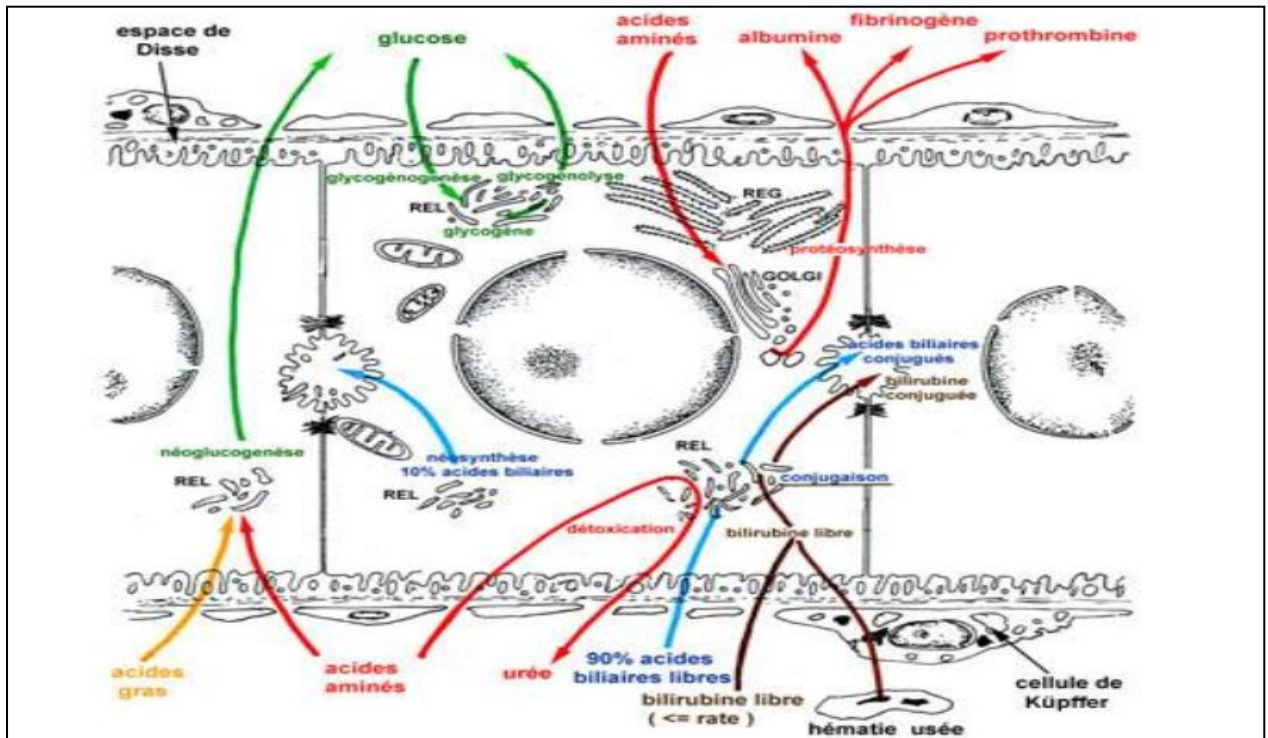


Figure 07: Schéma des principales fonctions physiologiques du foie (ZIDANI, 2011).

### 3.1. Fonction métabolique

#### 3.1.1. Métabolisme hépatique des glucides

Les hépatocytes jouent un rôle important dans le métabolisme des glucides en assurant le maintien d'une glycémie normale. Pour cela, lorsque la concentration sanguine en glucose atteint un niveau trop élevé, celui-ci est converti en glycogène (glycogénèse) et emmagasiné dans les hépatocytes; quand, au contraire, cette concentration devient trop faible, les cellules hépatocytaires dégradent en glucose les réserves intra-hépatiques de glycogène (glycogénolyse) (DEUGNIER et *al.*, 2014). Également, les hépatocytes peuvent synthétiser le glycogène à partir des lipides ou des protides (néoglucogenèse), et convertir en glucose différentes substances non glucidiques telles que des acides aminés (gluconéogenèse) (LAURENT, 2010).

#### 3.1.2. Synthèse hépatique des protéines

A partir des acides aminés puisés dans les capillaires, les hépatocytes synthétisent de façon continue la plupart des protéines du plasma sanguin, y compris l'albumine et la majorité des globulines autres que les gammaglobulines. L'albumine est une protéine sérique synthétisée exclusivement par les hépatocytes, et il s'agit de la plus abondante du système sanguin. Quant aux globulines, elles comprennent des facteurs de coagulation dépendants (prothrombine ou facteur II, facteurs VII, IX et X) ou indépendants (facteur V) de la vitamine

K. Le foie s'avère de plus le siège du catabolisme des acides aminés en urée. Durant ce processus, appelé cycle de l'urée, l'ammoniaque, produit du métabolisme de l'azote et possible neurotoxine, est utilisé et par conséquent détoxiqué (LAURENT, 2010).

### 3.1.3. Métabolisme des lipides

Les hépatocytes se montrent très actifs dans le métabolisme des lipides. Ils captent ainsi les acides gras et les estérifient en triglycérides qu'ils emmagasinent, et synthétisent du cholestérol, des phospholipides et des lipoprotéines plasmatiques. Ces dernières s'avèrent composées des lipides ainsi que d'apolipoprotéines. Les hépatocytes servent, de plus, de lieu d'emmagasinage des vitamines et d'oligo-éléments (ex: fer, cuivre), et sont impliqués dans le métabolisme de certaines hormones (DEUGNIER et *al.*, 2014).

### 3.1.4. Métabolisme des hormones

Le foie est responsable de l'inactivation ou de la modification de plusieurs hormones endogènes ; en conséquence une maladie chronique du foie peut s'accompagner de signes de déséquilibre hormonal. Le foie inactive plus particulièrement les hormones suivantes: œstrogènes, testostérone, progestérone, corticostéroïdes, thyroxine, insuline, ACTH et vasopressine (MARILYNE, 2008).

## 3.2. Fonction biliaire

### 3.2.1. Anatomie du système biliaire

Les voies biliaires extra hépatiques sont la vésicule biliaire et différents canaux.

- ✓ **Vésicule biliaire** : la vésicule biliaire, située dans sa fossette de la face viscérale du foie, est recouverte de péritoine sur ses cotés et sa face inférieure. Elle a une forme et une taille très variables, son volume moyen est de 30ml. La vésicule biliaire n'a pas de sous-muqueuse. La couche musculaire moyenne de la paroi est formée de fibres musculaires lisses. La contraction de ces fibres par stimulation hormonale expulse le contenu de la vésicule biliaire dans le canal cystique (SANOGO, 2007).
- ✓ **Canal cystique** : le canal cystique est oblique en arrière, en bas et à gauche ; il rejoint le canal hépatique commun pour former le canal cholédoque. Le canal cystique peut être très long et descendre alors vers le duodénum avant de rejoindre le canal hépatique commun. Le canal cystique peut aussi être très court (DEUGNIER et *al.*, 2014).
- ✓ **Canal cholédoque** : le cholédoque mesure 6 à 7 cm de longueur et s'ouvre dans le duodénum au niveau de l'ampoule de Vater, après avoir traversé le pancréas et s'être fusionné au canal pancréatique (DEUGNIER et *al.*, 2014; SANOGO, 2007).

### 3.2.2. Synthèse et sécrétion de la bile

Les cellules hépatiques secrètent quotidiennement de 800 à 1000 ml de bile, liquide jaunâtre et légèrement alcalin composé essentiellement d'eau, d'ions, d'acides et de sels biliaires, de cholestérol et de la bilirubine (pigment provenant surtout de la dégradation des hématies) (SANOGO, 2007).

La bile peut s'écouler directement dans le duodénum, ou être détournée vers la vésicule biliaire. Juste avant de pénétrer dans le duodénum, le canal biliaire se joint habituellement au canal pancréatique de sorte que et le suc pancréatique arrivent ensemble dans l'intestin, la bile a deux fonctions :

#### ✓ **Production des sels biliaires**

La bile est sécrétée de façon continue puis emmagasinée et concentrée dans la vésicule biliaire en période de jeûne. En réponse à un stimulus hormonal (libération de la cholécystokinine du petit intestin), elle se trouve évacuée de la vésicule biliaire puis acheminée vers le duodénum. Les acides et les sels biliaires participent à l'émulsification des lipides alimentaires et des vitamines liposolubles, facilitant ainsi leur digestion par les lipases pancréatiques et leur absorption (MARILYNE, 2008).

#### ✓ **Fonction excrétoire**

La bile agit comme une voie excrétoire, en particulier pour les substances insolubles dans l'eau qui ne peuvent être excrétées par le foie.

L'excrétion de la bilirubine, illustre bien la fonction excrétoire de l'hépatocyte. La bilirubine dérivée de l'hème des globules rouges usés, est absorbée par le foie à partir du sang et est sécrétée dans la bile. La plus grande partie de la bilirubine est métabolisée dans les intestins par des bactéries, puis éliminée dans les fèces (FLAGEUL, 2009).

### 3.3. Détoxification

Les médicaments et les substances endogènes hydrosolubles sont habituellement excrétés sans modification dans les urines. Cependant, les substances liposolubles tendent à s'accumuler dans l'organisme et à affecter les processus cellulaires, à moins qu'elles ne soient transformées en composés moins actifs ou en métabolites plus hydrosolubles qui sont excrétés plus aisément. Le débit sanguin hépatique, la liaison protéique et la capacité intrinsèque d'éliminer un médicament sont tous des facteurs déterminants de la clairance hépatique des médicaments. Le foie joue un rôle important dans le métabolisme de nombreux médicaments exogènes et d'hormones endogènes par l'action de plusieurs systèmes enzymatiques impliqués dans la transformation biochimique (MARILYNE, 2008).

### 3.4. Fonction d'épuration et d'élimination

Le foie est notre principal organe d'épuration. Pour cela le foie dispose de nombreux enzymes qui permettent la dégradation et l'épuration selon deux voies principales :

- ✓ **Élimination rénale** : les produits de dégradation du métabolisme facilement hydrosolubles seront rejetés par les hépatocytes dans les capillaires sinusoides. De là, ils parviennent par la circulation générale au niveau des reins et quittent l'organisme dans les urines (ALAMI, 2010).
- ✓ **Élimination biliaire** : les produits de dégradation peu hydrosolubles, et donc peu solubles dans le sang, seront rejetés dans les canalicules biliaires par la face des hépatocytes opposée aux capillaires sinusoides. Grâce à l'action émulsifiante des acides biliaires, ils peuvent être mis en solution dans la bile et parvenir dans l'intestin avec cette dernière. Ils seront alors éliminés dans les selles (ZIDANI, 2011).

### 4. Les pathologies du foie

le foie peut être le siège d'un grand nombre des infections locales ou générales, parmi ces infections hépatiques les plus courantes sont les hépatites virales (A,B,C,D,E), les abcès du foie, la cirrhose, les parasitoses hépatiques, les stéatoses, l'hépatomégalie, lithiase biliaire et le cancer du foie.

- ✓ **L'hépatite virale**

est une maladie très fréquente et grave infecte en permanence plus de 200 millions de personnes dans le monde, cinq catégories d'agents viraux sont impliquées le virus VHA.VHB.VHC.VHD.VHE (BENZEKKAR et al., 2007).

- ✓ **Les abcès du foie**

Sont des zones d'infection localisée au sein du parenchyme hépatique, ces abcès peuvent être isolés ou multiples, et résulter de l'invasion du foie par diverses bactéries à gram négatif (*Escherchia Coli*, *Klebsilla Pneumonie*, *Streptocous Fecalis proteus vulgaris*) (OUATTARA, 1999).

- ✓ **La cirrhose**

Est une maladie du foie diffuse et chronique qui se caractérise par la fibrose et la formation de nodules. Cette affection est le résultat d'une nécrose des cellules hépatiques et de l'affaissement des lobules du foie, attribuables à de nombreux facteurs tels que l'inflammation ou l'ischémie (OUATTARA, 1999; CLAUD BENNET et al., 1997).

- ✓ **Les parasitoses hépatiques**

les maladies parasitaires sont plus fréquentes dans les pays en développement, en particulier dans les régions tropicales et subtropicales (BENZEKKAR et al., 2007). Les

germes infectants atteignent le foie via le sang porte ou artériel, ou directement par les organes adjacents parmi ces parasitoses le paludisme, Schistosomiase, Kalaazar amibiase et même Scariolose (CLAUD BENNET et *al.*, 1997).

✓ **Les stéatoses**

C'est la plus fréquent des surcharges hépatiques elle constitué le plus souvent un stade préliminaire à l'apparition d'une cirrhose énodique (DENISDORE, 1989).

✓ **L'hépatomégalie**

Les causes de l'hépatomégalie sont nombreuses mais l'hypertrophie du foie répond essentiellement à cinq processus physiopathologique:

- Hépatomégalie par augmentation des divisions cellulaires.
- Hépatomégalie réactionnelle à une affection intra-hépatique.
- Hépatomégalie avec néoformation affection intra-hépatique.
- Hépatomégalie par obstacle sur les voies de vidange du foie.
- Hépatomégalie dite de surcharge (DENISDORE, 1989).

✓ **La lithiase biliaire**

Est une maladie liée à la présence de calculs dans le voies biliaire .dans 75% des cas. Le calcul est formé majoritairement de cholestérol et dans 25% des cas de biliaire de calcium et d'autre sels de  $Ca^{++}$  .la plupart des calculs se forment dans la vésicule mais ils peuvent aussi se former dans les canaux intra hépatique ou dans la voie biliaire principale (OBRAZKA et *al.*, 1973).

✓ **Le cancer du foie**

Il existe deux types de cancers du foie; l'hépatome qui se développe aux dépend des hépatocytes et le cholongiome qui se développe au dépend des cellules des canaux biliaire.

- L'hépatome est le type prédominant et survient plus volontiers chez les hommes (OBRAZKA et *al.*, 1973).
- La cirrhose est le terrain d'élection pour l'implantation d'un hépatome, particulièrement des cirrhoses qui se sont développées sur une hépatite B ou une hémochromatose (HAMLA et *al.*, 2010).

**Chapitre II:**

**Physiopathologie des**

**hépatites**

## II. physiopathologie des hépatites

### 1. Définition de l'hépatite virale

Le mot «hépatite» signifie inflammation du foie. Elle peut être causée par un virus, la graisse dans le foie, l'alcool, les drogues ou certains états médicaux. Lorsque l'hépatite est causée par un virus, l'état s'appelle hépatite virale (ROSMORDUC et *al.*, 1999). Le terme d'hépatite virale est communément utilisé pour plusieurs maladies cliniquement, similaires mais qui sont distinctes sur le plan étiologique et épidémiologie. Ce sont des maladies inflammatoires des tissus parenchymateux qui s'expriment essentiellement sur le foie (IZOPET et *al.*, 2010).

Six virus ont été identifiés comme responsables de la majorité des hépatites; il s'agit des virus A, B, C, D, E et G. Les modes de transmission diffèrent selon les types de virus. Les virus des hépatites pénètrent dans l'organisme soit par voie digestive (VHA), soit par voie sanguine (VHB et VHC), soit par voie sexuelle surtout VHB (POL et *al.*, 1998).

### 2. Les virus des hépatites virales

#### 2.1. Définition de virus

Les virus sont des agents infectieux qui ont une structure très simple. Ils sont constitués de particules que l'on appelle « virions » comprenant :

✓ **Petite molécule d'acide nucléique**

L'acide nucléique des virus est soit de l'ADN soit de l'ARN (dans le cas des virus à ARN une ou plusieurs molécules peuvent correspondre au génome) (POL et *al.*, 1998).

✓ **Coque protéique ou capsid**

Cette coque protéique se trouve à l'extérieur, pour entourer et protéger l'acide nucléique au centre contre les attaques enzymatiques; chez certains petits virus, il ne s'agit pas réellement d'une capsid; des protéines sont cependant au contact de l'acide nucléique (ARN) viral, formant ce que l'on appelle la nucléocapsid également appelé nucléoïde central.

✓ **parfois une enveloppe**

En effet, pour certains virus, la (nucléo) capsid est elle-même protégée par une autre enveloppe protéique (AMRI et *al.*, 2011).

## 2.2. Facteurs liés aux virus

### 2.2.1. Types des virus

Il existe plusieurs types de virus à ADN et à ARN, des formes mutantes de virus; un individu déjà infecté par un virus peut subir une surinfection ou une co-infection par d'autres types de virus (ASSELAH, 2008).

### 2.2.2. Modes de pénétration

Ils varient selon les virus, par exemple; voie digestive (poliomyélite) voie respiratoire (grippe); voie cutanée (herpès); sanguine (hépatites, sida) (ASSELAH, 2008).

### 2.2.3. Cycle du virus

#### ✓ Phase de latence

Elle est de durée variable (de quelques heures pour la grippe à plusieurs mois pour l'hépatite); Le virus est intégré aux constituants de la cellule (ADN nucléaire ou ARN cytoplasmique) et ne peut être mis en évidence (AMRI et *al.*, 2011).

#### ✓ Phase de stimulation

La cellule infectée accroît son métabolisme et se multiplie activement; cette multiplication peut être normale ou anormale (ex : cellules géantes de la rougeole; verrues cutanées et cancers (AMRI et *al.*, 2011)

#### ✓ Phase cytopathologie du virus

Aboutit à des lésions de degré variable de type de dégénérescences réversibles ou de nécrose d'étendue variable; ex : dans la poliomyélite, les lésions dégénération des neurones des cornes antérieures de la moelle sont d'abord réversibles puis irréversibles dans l'hépatite virale; forme bénigne commune avec ballonnisation des hépatocytes, nécrose de quelques hépatocytes et formes graves avec nécrose étendue du foie (ASSELAH, 2008).

### 2.2.4. Aspect morphologique des virus humains

Certains virus peuvent induire des anomalies des cellules infectées, décelables en microscopie optique. Certaines de ces anomalies sont seulement évacuées ex : cellules géantes, d'autres plus caractéristiques d'une infection virale, exemple : Les inclusions intranucléaires ou intracytoplasmiques, contenant du matériel viral. Elles sont inconstantes, n'apparaissant que dans certains virus ex: Herpès; CMV; Virus de la rage (AMRI et *al.*, 2011).

Leur morphologie en microscopie optique est particulière:

- Les corps d'inclusions intranucléaire de Herpès sont acidophiles, séparés par un halo clair du reste de la chromatine.
- Les inclusions intra-cytoplasmiques de la rage forment des mottes basophiles jutanucléaires.
- Les inclusions intranucléaires et intra cytoplasmiques du CMV.
- Les inclusions du HBS; AG donnant un aspect en Verre dépoli des cytoplasmes de hépatocytes (virus de l'hépatite B). Les particules virales peuvent être identifiées en MF et mieux, en immunohistochimie utilisant les anticorps dirigé contre les antigènes viraux (ASSELAH, 2008).

### **3. Evolution d'hépatite virale**

#### **3.1. Hépatite virale aiguë**

Le terme hépatite désigne tout processus inflammatoire du foie. La cause la plus fréquente d'hépatite aiguë est l'infection virale; Les virus dit de l'hépatite A, B et C sont les causes les plus courantes d'hépatite virale. L'hépatite virale aiguë cause une inflammation du foie touchant principalement le parenchyme (ensemble de cellules constituant le tissu fonctionnel d'un organe). Il y a des signes de dégénérescence hépatocellulaire (ballonnements, corps acidophiles, nécrose discontinue), d'inflammation (infiltration mononucléaire lobulaire et portale) et de régénération hépatocytaire. Le traitement de l'hépatite virale aiguë n'a pas progressé. Le traitement de base consiste encore en soins de soutien parce que dans la plupart des cas, l'inflammation est spontanément résolutive. Le foie se reconstitue complètement par régénération des hépatocytes. L'hépatite virale aiguë peut aussi évoluer vers l'insuffisance hépatique fulminante qui exige une greffe du foie (MOUNA et *al.*, 2010).

#### **3.2. Hépatite chronique**

L'hépatite virale aboutit la plupart du temps à un rétablissement complet. La complication la plus importante est l'évolution vers la chronicité qui peut suivre les hépatites B, C. L'hépatite est dite chronique si elle dure depuis plus de six mois. Sur le plan histologique, l'hépatite chronique est caractérisée par l'infiltration des espaces portes par des cellules inflammatoires. L'hépatite chronique est une complication rare de l'hépatite B aiguë chez l'adulte mais survient dans plus de 75 % des cas d'hépatite C. l'hépatite A ne devient jamais chronique (MOUNA et *al.*, 2010).

**4. Type des hépatites virales**

Les caractéristiques des 5 virus hépatotropes principaux sont présentées dans le tableau 1.

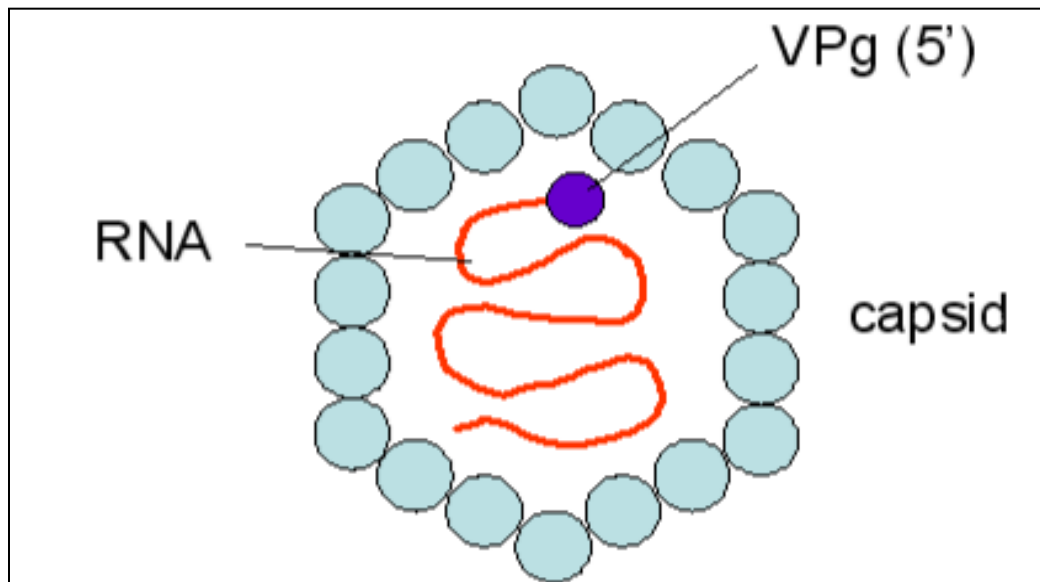
**Tableau 01:** Les principaux virus hépatotropes (CRAMP *et al.*, 1998).

<b>Virus</b>	<b>Principaux Modes de transmission</b>	<b>Forme fulminante</b>	<b>Passage à la chronicité</b>
<b>VHA :</b> picornavirus ARN non enveloppe	Oro-fécale	1 ‰ (Risque major avec l'âge)	NON
<b>VHB :</b> hepadnavirus ADN envelope	Parentérale (nosocomiale), sexuelle, mère-enfant horizontale (intrafamiliale)	1 ‰	OUI, 5 à 10 % chez l'adulte (plus fréquent chez l'homme)
<b>VHC :</b> flavivirus ARN enveloppé	Parentérale (rarement nosocomiale), rare transmission sexuelle et mère-enfant	~ 0 %	OUI, 60 à 80 % chez l'adulte
<b>VHD :</b> viroïde ARN enveloppé Enveloppe du VHB	Parentérale transmission sexuelle et mère-enfant possible	5 %	Co-infection : NON Surinfection : OUI (~ 80 %)
<b>VHE :</b> calicivirus ARN non enveloppe	Oro-fecal	1 ‰ (20 % chez les femmes enceintes au 3 trimestre)	NON

**4.1. Le virus de l'hépatite virale A (VHA)**

Le virus de l'hépatite A est un virus à acide ribonucléique (ARN), sans enveloppe, appartenant au groupe des Picornavirus. Le génome ARN code pour une polyprotéine clivée secondairement en différentes protéines. Le VHA a un tropisme uniquement hépatocytaire, la

pénétration se fait à travers la barrière gastro-intestinale. Après pénétration dans l'hépatocyte, la multiplication du génome est assurée par la synthèse d'un ARN à polarité négative qui sert d'intermédiaire pour la synthèse de l'ARN génomique à polarité positive qui est encapsidé (fig.08). Les virions sont sécrétés dans les canaux biliaires puis excrétés dans les selles. La virémie est extrêmement brève (environ 1 semaine en moyenne). Le virus est présent dans les matières fécales où il peut être précocement détecté, mais absent des sécrétions. Le temps d'incubation varie entre 2 à 6 semaines ( CRAMP *et al.*, 1998).



**Figure 08:** structure de la particule virale du VHA (SBAI, 2012).

#### 4.1.1. Modes de transmission

Le VHA est transmis par voie centrale principalement par contamination des aliments par les matières fécales infectées. L'hépatite évolue par épidémies. Il n'y a pratiquement pas de transmission du virus par les sécrétions contrairement au virus de l'hépatite B. Comme pour les autres virus hépatotropes, des populations à risque ont été récemment reconnues; voyageurs en zone d'endémie, toxicomanes intraveineux, homosexuels, personnel de santé, groupes de nourrissons, de jeunes enfants et d'handicapés mentaux, les résidences de personnes âgées. Ces sujets pourraient bénéficier de la vaccination aujourd'hui commercialisée contre le VHA. Le risque de transmission parentérale (notamment par transfusion) est très faible quoiqu'une virémie VHA puisse être détectée dans le plasma pendant plusieurs jours, habituellement avant l'apparition de l'ictère. Malgré cela, la transmission par le sexe ou la transmission maternofoetale

n'ont jamais été décrites, à l'exception des contacts oroanaux. La présence du virus dans la salive rend compte des cas rares transmis par les sécrétions buccopharyngées (CRAMP *et al.*, 1998).

#### 4.1.2. Symptomatologie

Le plus souvent l'hépatite A est asymptomatique. Dans sa forme clinique classique, elle est caractérisée par un ictère avec une élévation franche de l'activité sérique de l'ALAT, précédé d'un syndrome grippal. Des formes anictériques, cholestatiques, ainsi que des formes prolongées ou à rechute existent, mais il n'y a pas de forme chronique. En revanche, l'hépatite fulminante, bien que rare, est possible, surtout si vient se surajouter un facteur aggravant comme la prise d'un médicament hépatotoxique ou si préexiste une infection chronique par le VHB (MOUNA *et al.*, 2010).

En fait, le risque de forme sévère de la maladie est d'autant plus grand que l'infection survient à un âge plus avancé. Cette relation entre la gravité de la maladie et l'âge de survenue de l'infection est à rapprocher de la chute de la séroprévalence en France. Ainsi, en voyageant dans des pays à faible niveau d'hygiène, les sujets n'ayant pas acquis d'immunité anti-VHA sont exposés à un risque d'autant plus grand d'hépatite clinique, voire d'hépatite fulminante, qu'ils sont plus âgé (SBAI, 2012).

#### 4.1.3. Epidémiologie

En France, les cas d'hépatite A sont le plus souvent sporadiques. Les épisodes épidémiques sont devenus très rares en raison de l'amélioration constante des conditions d'hygiène. Les études de séroprévalence l'illustrent parfaitement ; ainsi, chez les jeunes recrues du service national, la séroprévalence a chuté régulièrement, passant de 50 % en 1978 à 11,5 % en 1998. Du fait de l'évolution de sa situation socio-économique depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale, la France est devenue un pays de faible endémicité. Ainsi, l'hépatite A est devenue une maladie du voyageur, qu'il s'agisse de touristes, de militaires ou d'enfants issus de l'immigration de seconde, voire de troisième génération, qui retournent dans le pays d'origine de leurs parents ou grands-parents (MOUNA *et al.*, 2010).

#### 4.1.4. Diagnostic

Toutes les formes d'hépatite virale aiguë se présentent de la même manière initialement. le virus de l'hépatite virale aiguë est diagnostiqué de manière par l'IGM anti-HAV (la présence de IGG anti HAV dénote une infection antérieure). Un IGM anti HAV persistant peut parfois être

détecté dans les hépatites auto-immunes. Chez les enfants, la maladie est habituellement asymptomatique. Chez les adultes, elle est d'ordinaire symptomatique (ASSELAH, 2008).

#### 4.1.5. Traitement de l'hépatite A aiguë

L'impression subjective du patient doit guider l'attitude du médecin. Ne sont nécessaires ni hospitalisation ni quarantaine ni repos au lit ni traitement médical (par exemple vitamines, régime alimentaire, transfusions sanguines). Le traitement doit être conservatoire. Il n'y a pas de médication spécifique pour une hépatite aiguë virale. L'hygiène est très importante: toujours se laver les mains après être allé aux toilettes. Il faut cibler les symptômes et identifier la petite proportion des patients qui risquent de développer une insuffisance hépatique fulminante. Les patients âgés de plus de 40 ans ou ceux qui ont une pathologie hépatique pré existante sont les plus à risque. Les proches doivent être vaccinés. Les contraceptifs oraux et les thérapies de substitutions hormonales doivent faire l'objet d'interruption afin d'éviter une cholestase. Il est conseillé de ne pas absorber d'alcool (ASSELAH, 2008).

#### 4.1.6. Prévention

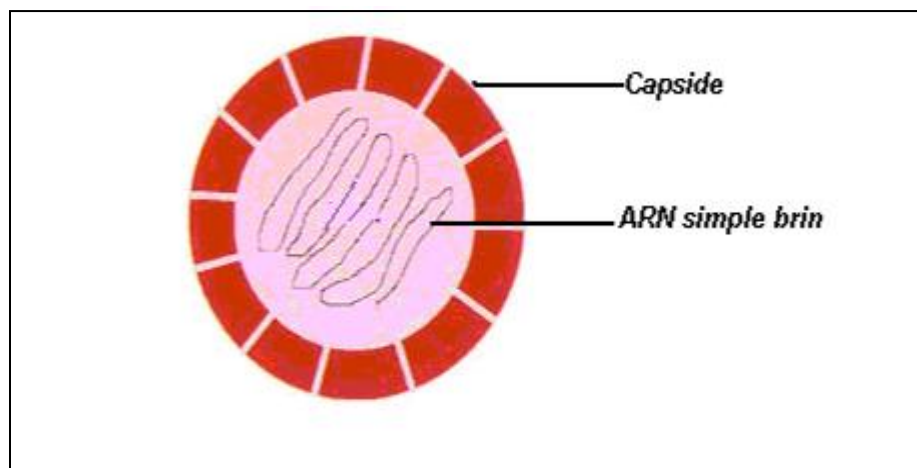
Il y a beaucoup de vaccins inactivés sur le marché. La vaccination dans le cas d'une prophylaxie avant exposition (par exemple VAQTA fabriqué par MERCK ou HAVRIX fabriqué par GSK fournit une protection à long terme et jusqu'à 20 ans. La vaccination pour une prophylaxie post exposition doit être administrée aussi vite que possible (HIDA, 2010

#### 4.2. Le virus de l'hépatite virale E (VHE)

Le virus de l'hépatite E est un virus icosaédrique, non enveloppé et mesurant 32 à 34 nm .Ce virus a été caractérisé après infection expérimentale de singes macaques, puis clonage et séquençage de son génome. Celui-ci est un ARN simple brin de polarité positive (fig.09), d'une taille d'environ 7,5 kb. Trois cadres de lecture (open reading frame-ORF) ont été identifiés: l'ORF 1 qui code pour des protéines non-structurales responsables de la réplication du virus, l'ORF 2 qui code pour la protéine majeure de la capsid virale portant les épitopes responsables de la neutralisation du virus, et l'ORF 3 qui code pour la protéine mineure de la capsid et qui permet l'encapsidation de l'ARN viral. Des variations génomiques ont été observées dans les isolats provenant de différentes régions du monde (IZOPET et *al.*, 2010).

Toute fois, seuls deux types de souches sont actuellement reconnus; les souches de type Bruma et la souche de type Mexico. Cependant, on ne distingue actuellement qu'un seul stéréotype spécifique de la protéine majeure de la capsid. Le virus de l'hépatite E. de par ses

caractéristiques, a été classé dans un premier temps dans la famille des Caliciviridae, qui sont des virus transmission entérique responsables de diarrhées. Toutefois, l'étude des homologies de séquence dans l'ORF 1, montre que le virus VHE est proche de virus comme celui de la rubéole et pourrait être classé dans le sous-groupe des  $\alpha$ -like (ASSELAH, 2008).



**Figure 09:** structure de la particule virale du VHE (SBAI, 2012).

#### 4.2.1. Modes de transmission

Le HEV se transmet essentiellement par voie fécale ou par l'eau ainsi souillée. La transmission peut être verticale. La transmission entre personnes est minime. La transmission à partir du sang n'a pas été prouvée. Le HEV a été impliqué dans de larges épidémies en Asie, Afrique et au Mexique. Ce sont les jeunes adultes (20-40 ans) qui sont les plus affectés; le pronostic est généralement bon sauf chez les femmes enceintes. La prophylaxie avant exposition pour le HEV n'est pas disponible (HALFON et *al.*, 2002).

#### 4.2.2. Symptomatologie

La symptomatologie de l'hépatite E est semblable à celle de l'hépatite A. Un risque plus élevé de formes fulminantes chez la femme enceinte au troisième trimestre de la grossesse est classiquement rapporté. Comme pour l'hépatite A, il semble qu'il existe un risque de maladie plus sévère chez le sujet âgé (SBAI, 2012).

#### 4.2.3. Epidémiologie

L'épidémiologie de l'hépatite E rejoint par certains aspects celle de l'hépatite A transmission oro-fécale, favorisée par des conditions socio-économiques et un niveau d'hygiène faibles. En revanche, par d'autres aspects, elle en diffère. Le VHE n'est pas un virus ubiquitaire.

Il est endémique en zone tropicale où des épidémies ont été décrites, touchant majoritairement la tranche d'âge 15-40 ans. Il a été suggéré que, contrairement à l'hépatite A, une immunité contre le VHE acquise dans l'enfance puisse disparaître au fil des années, rendant possible une nouvelle infection à un âge où la maladie peut être plus sévère, la séroprévalence est très faible (de l'ordre de 1 %). De très rares cas d'hépatite E ont été décrits; il s'agit de voyageurs (ou de leur entourage) de retour d'un pays où l'hépatite E sévit à l'état endémique (BERTOLETTI *et al.*, 1997).

#### 4.2.4. Diagnostic

Des tests ont été développés pour détecter les antigènes HEV et les anticorps IgM/IgG, mais ils ne sont pas disponibles commercialement à grande échelle. Le virus peut être détecté dans les selles, la bile et le cytoplasme hépatocyte. On dispose d'un test sérologique pour le HEV (HIDA, 2010).

#### 4.2.5. Traitement l'hépatite E aiguë

Le traitement est seulement conservatoire. Les femmes enceintes forment un groupe à risque spécifique. Les femmes enceintes atteintes d'infection à hépatite aiguë E ont un risque d'insuffisance hépatique fulminante d'environ 15 %. La mortalité est haute et varie selon les études entre 5 et 25 % (IZOPET *et al.*, 2010).

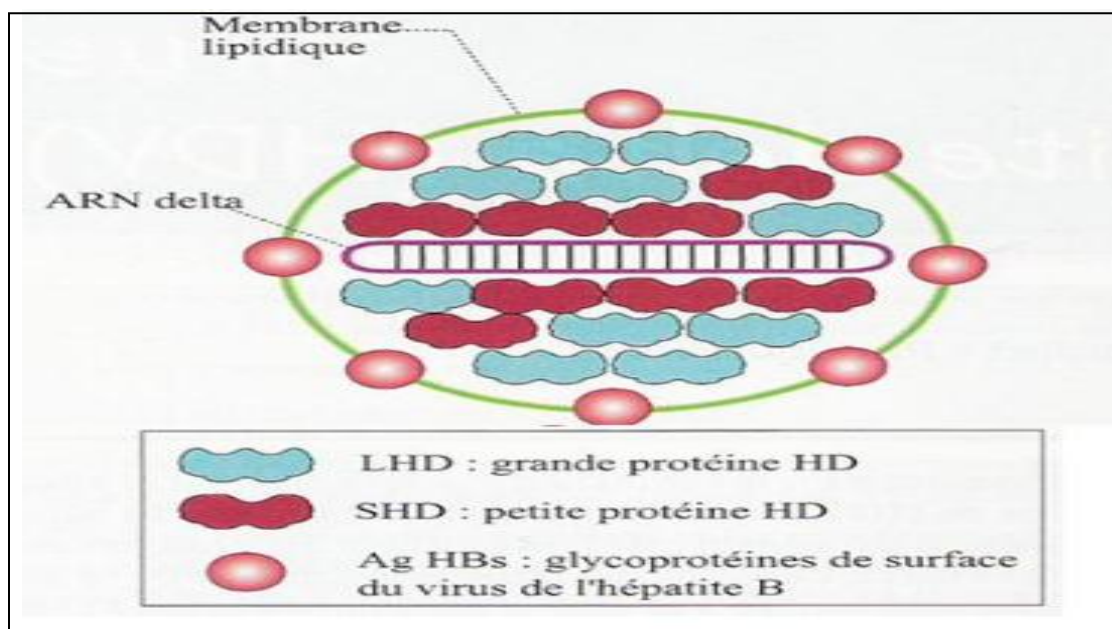
#### 4.2.6. Prévention

Eviter de boire de l'eau ou de consommer de la glace dont la pureté n'est pas contrôlée, d'absorber des crustacés crus ou de la nourriture lavée dans de l'eau courante. On ne dispose pas actuellement de vaccin HEV (HIDA, 2010).

### 4.3. Virus de l'hépatite virale D (VHD)

Le virus de l'hépatite D est un virus défectif constitué d'une couche d'Ag Hbs et d'un antigène interne unique (antigène delta) de type Delta virus qui contient un ARN monocaténaire (fig.10). C'est un virus RNA incomplet qui a besoin de l'antigène de surface de l'hépatite B pour transmettre son génome de cellule en cellule. Pour cette raison, il ne survient que chez les patients qui sont positifs à l'antigène de surface de l'hépatite B. La durée moyenne d'incubation varie de 60-90 jours mais elle peut aller de 30 à 180 jours. Parce que le HDV est absolument lié au HBV, la durée de l'infection HDV est totalement déterminée par celle de l'infection HBV. La réplication HBV est totalement supprimée chez la plupart des patients

infectés par le HDV L'infection HDV peut prendre la forme d'une co-infection avec le HBV ou d'une surinfection chez les patients déjà atteints d'un HBV chronique (IZOPET *et al.*, 2010).



**Figure 10:** Structure de la particule virale du virus de l'hépatite D (SBAI, 2012).

#### 4.3.1. Modes de transmission

- Exposition percutanée
- toxicomanes par voie intraveineuse
- Exposition à travers la muqueuse
- Relation sexuelle

Le mode de transmission du HDV est similaire à celui du HBV. Le risque d'hépatite fulminante en co-infection est de 5%. Autrement, le pronostic de co-infection est généralement bon. En cas de surinfection le pronostic est variable. On pense que la pathologie hépatique chronique est plus sévère, mais ce n'est pas universellement le cas (HIDA, 2010).

#### 4.3.2. Symptomatologie

Qu'il s'agisse d'une co-infection ou d'une surinfection, la symptomatologie d'une hépatite aiguë Delta est identique à celle d'une hépatite aiguë A ou B, avec classiquement un ictère et une élévation franche de l'activité sérique de l'ALAT. Il existe toutefois un risque majoré d'hépatite fulminante en cas de co-infection comme de surinfection. La surinfection entraîne une évolution vers une hépatite chronique active dans 15 à 20 % des cas, dont 60 à 70 % évoluent ensuite vers la cirrhose. Parmi les sujets développant un hépatocarcinome, l'âge moyen

des patients surinfectés par le VHD est inférieur à celui des sujets infectés isolément par le VHB. La surinfection Delta sembl avoir un rôle pathogène maximal durant les premières années de l'infection, mais les sujets qui survivent après cette phase initiale ont une morbidité identique aux sujets infectés seulement par le VHB (IZOPET *et al.*, 2010).

#### 4.3.3. Epidémiologie

Parmi les sujets infectés par le VHB (Ag Hbs positif), on estime que 5 % sont aussi infectés par le VHD. Les zones d'endémie du VHD ne se superposent pas à celle du VHB. Des zones de moyenne endémie du VHB correspondent à des zones d'endémie du VHD (le bassin méditerranéen, certaines régions de l'Europe centrale ou d'Amérique latine par exemple), alors que le VHD est plus rare dans des zones de forte endémie du VHB comme l'Asie du Sud-Est. Dans les zones endémiques, la transmission est sexuelle ou intrafamiliale. Dans ces zones, la vaccination contre l'hépatite B a entraîné une chute de l'endémie de l'hépatite Delta. Dans des zones de faible endémie, la transmission est essentiellement parentérale. En France, l'hépatite Delta touche surtout les toxicomanes. Toutefois, tout sujet chroniquement infecté par le VHB doit être considéré comme potentiellement soumis au risque d'une surinfection Delta (HALFON *et al.*, 2002)

#### 4.3.4. Diagnostic

Pendant l'infection HDV aiguë, HDV Ag et HDV-RNA (PCR) apparaissent rapidement mais l'anti-HDV de la classe IgM apparaît plus tard. Il peut s'écouler 30-40 jours après les premiers symptômes avant que l'anti-HDV puisse être détecté (HALFON *et al.*, 2002).

#### 4.3.5. Traitement de l'hépatite D aiguë

On ne dispose d'aucun traitement spécifique. On a rapporté quelques succès avec le DNA viral polymérase (HIDA, 2010).

#### 4.3.6. Prévention

- On peut révenir la co-infection HBV-HDV par la vaccination contre l'HBV
- Infection HBV surinfection HBV-HDV
- Formation pour réduire les comportements à risque chez les personnes atteintes d'infection HBV chronique (HIDA, 2010).

#### 4.4. Virus de l'hépatite virale B (VHB)

C'est une inflammation du foie due à une infection par un virus à ADN (type B) parfois grave, qui se transmet par les relations sexuelles ou le contact avec du sang infecté (BERTOLETTI *et al.*, 1997). Le VHB attaque directement le foie; il peut provoquer des cirrhoses, des cancers et dans certains cas la mort. L'hépatite B est la maladie sexuellement transmissible la plus répandue sur la planète et la plus meurtrière, 2 milliards d'individus, soit une personne sur trois dans le monde, ont déjà été en contact avec le virus. Actuellement, 350 millions de personnes sont atteintes d'hépatite B chronique. L'hépatite B provoque 1 million de décès par an; c'est la deuxième cause de cancer dans le monde après le tabac. En France, plus de trois millions de personnes ont été en contact avec le virus de l'hépatite B. 5000 nouvelles contaminations se produisent encore chaque année. Environ 300 000 personnes en France souffrent d'hépatite B chronique, sachant que plus de la moitié l'ignore encore. Ces chiffres sont d'autant plus insupportables qu'il existe un moyen sûr et efficace de se protéger contre cette maladie; le vaccin (BERTOLETTI *et al.*, 1997).

#### 4.5. Virus de l'hépatite virale C (VHC)

C'est une inflammation du foie due à l'infection par un virus à ARN (type C). Le virus de l'hépatite C est un virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre. Il possède une enveloppe, hérissée de projections à sa surface. Le génome est constitué par une molécule d'ARN monobrin. Le virus C, comme la plupart des Virus à ARN, présente une grande variabilité génétique. On estime que 3 % de la population mondiale sont porteurs du virus de l'hépatite C (VHC) hépatite c. Parmi les porteurs de virus C, 20 % atteignent le stade de la cirrhose et 5 % développent un carcinome hépatocellulaire. Le diagnostic des hépatites C aiguës est rarissime (BERTOLETTI *et al.*, 1997).

En général, l'hépatite initiale passe inaperçue. Si elle est diagnostiquée, un traitement antiviral peut être appliqué. La plupart du temps la maladie n'est pas diagnostiquée. Le passage à la chronicité s'établit dans plus de 70 % des cas. L'évolution est très longue et peut s'étendre sur des dizaines d'années. La maladie se traduit par un certain degré de fatigabilité. Les transaminases sont très élevées. Le dépistage se fait sur la découverte d'anticorps (BERTOLETTI *et al.*, 1997).

**Chapitre III: L'hépatite  
virale B et C**

### III. L'hépatite virale B et L'hépatite C

#### A. L'hépatite virale B

##### 1. Définition

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN enveloppé appartenant à la famille des Hepadnaviridae, c'est un virus extrêmement résistant (AJANA, 2006). Trois systèmes antigéniques (HBs, HBc, HBe) sont identifiés pour le virus B, auxquels correspondent trois anticorps ; anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe. Les anticorps, ainsi que les antigènes HBs et HBe, sont libres dans le sérum et constituent les marqueurs sériques de l'hépatite B. L'antigène HBc n'est détectable qu'au niveau de l'hépatocyte. La présence de l'antigène HBe témoigne d'une réplication active du virus, celle de l'anticorps anti-HBc du ralentissement voire de l'arrêt du processus infectieux. Comme pour tout virus enveloppé, seuls les anticorps dirigés contre l'enveloppe, c'est-à-dire anticorps anti HBs sont protecteurs ( PAWLOTSKY, 2008).

##### 2. Biologie du virus de l'hépatite B

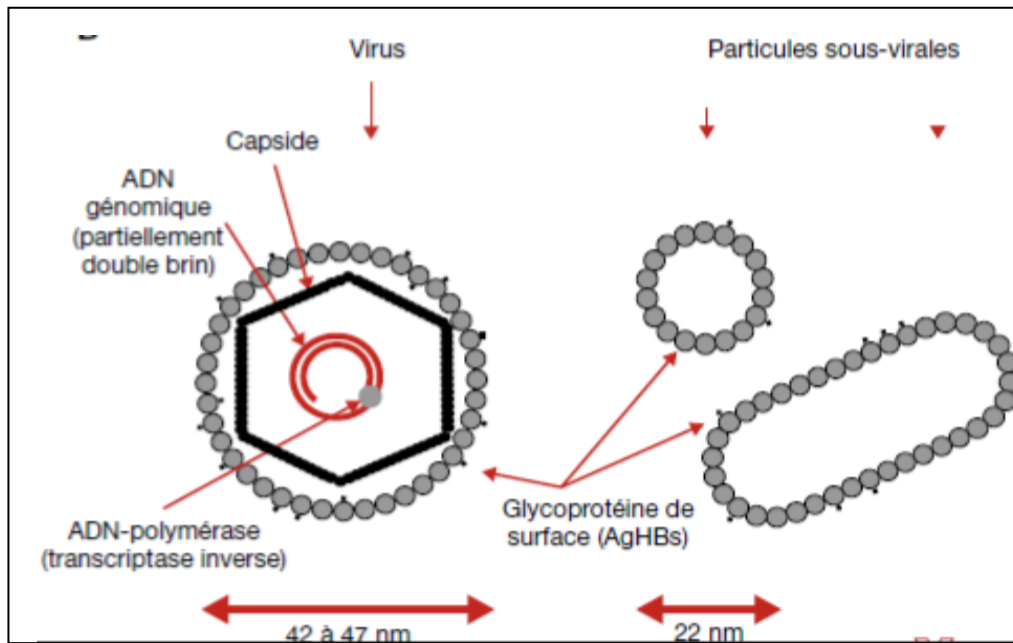
###### 2.1. Taxonomie

Le virus de l'hépatite B appartient à la famille des *Hepadnaviridae*. Des virus similaires sont également retrouvés chez les marmottes, les écureuils les canards et les hérons gris. Formant ainsi la même famille cette famille est sous-divisée en différents genre; le genre *orthhepadnavirus* qui infecte les mammifères et les *avihepadnavirus* qui infecte les oiseaux, mais ils ont un certain nombre de différences non seulement dans la structure, mais également dans la biologie (KAMON, 1977). Tous les *hepadnavirus* ont une organisation génomique similaire, puisque les *hepadnaviridae* se répliquent par l'intermédiaire d'une étape de transcription inverse, ils peuvent être regroupés dans la famille *Retroviridae* (WOLFRAM et al., 2003).

###### 2.2. La structure du VHB

Le virus de l'hépatite B, possède une structure très complexe dont la connaissance est nécessaire, car le diagnostic virologique indirect repose sur l'identification des Ag et des Ac correspondant aux différentes parties de sa structure (ZOULIM, 2000; AYARI et al., 2006). L'examen du sang infecté par le VHB à l'aide du microscope électronique montre l'existence des trois formes suivantes. (fig.11) (PATIENT et al., 2008).

- ✓ Des particules dites subvirales qui sont de formes sphérique ou filamenteuse.
- ✓ Des particules virales complètes ou particules de DANE qui représentent le virion complet.



**Figure 11:** Représentation schématique de la structure des particules du VHB (PATIENT et *al.*, 2008).

#### a). Particules subvirales

Les particules subvirales sont des enveloppes lipoprotéiques vides constituées de lipides d'origine cellulaire et d'antigènes viraux de surface (AgHBs) (GERLICH et *al.*, 1993). Elles peuvent être de formes sphériques ou filamenteuses :

- ✓ Les particules sphériques de 22 nm de diamètre constituant l'AgHBs synthétisés en excès.
- ✓ Les particules filamenteuses résultants des particules sphériques mises bout à bout, elles sont de 40 à 400 nm de diamètre, composé d'une nucléocapside entourée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont insérés des protéines de surface. Le titre des particules subvirales dans le sérum des patients peut atteindre un niveau 10000 fois supérieur à celui des virus complets (BRUSS, 2007).

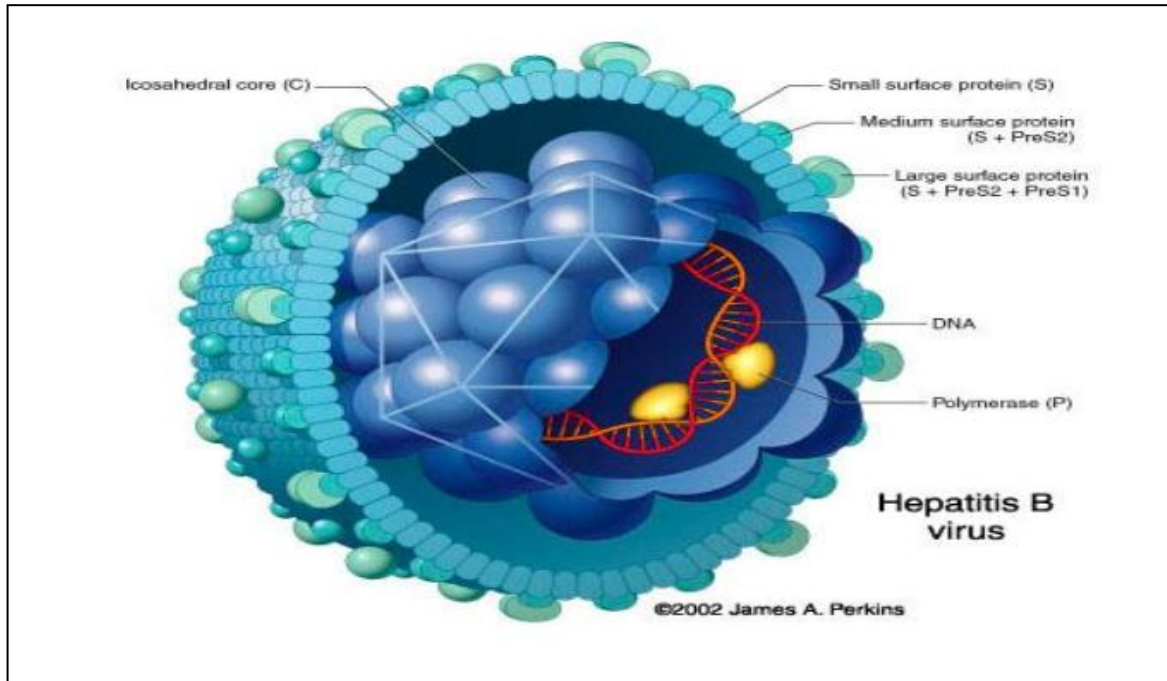
#### b). particules virales complètes

Le virion complet ou particule de DANE est une particule sphérique de 42 à 47 nm de diamètre (SEITZ et *al.*, 2007;PATIENT et *al.*, 2008), il est constitué (fig.12)

- ✓ D'une enveloppe formée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire, à la surface de laquelle sont ancrées trois protéines virales de taille croissantes; S (protéines majeures), M (protéine moyenne) et une grande protéine dite 'L'.
- ✓ D'une nucléocapside centrale de 27 nm de diamètre, que l'on peut extraire par des détergents (Tween 80), elle est formée de protéines antigéniques portant l'Ag de

capside, AgHBc et l'AgHBe et à l'intérieur on trouve le génome du VHB (SBAI, 2012).

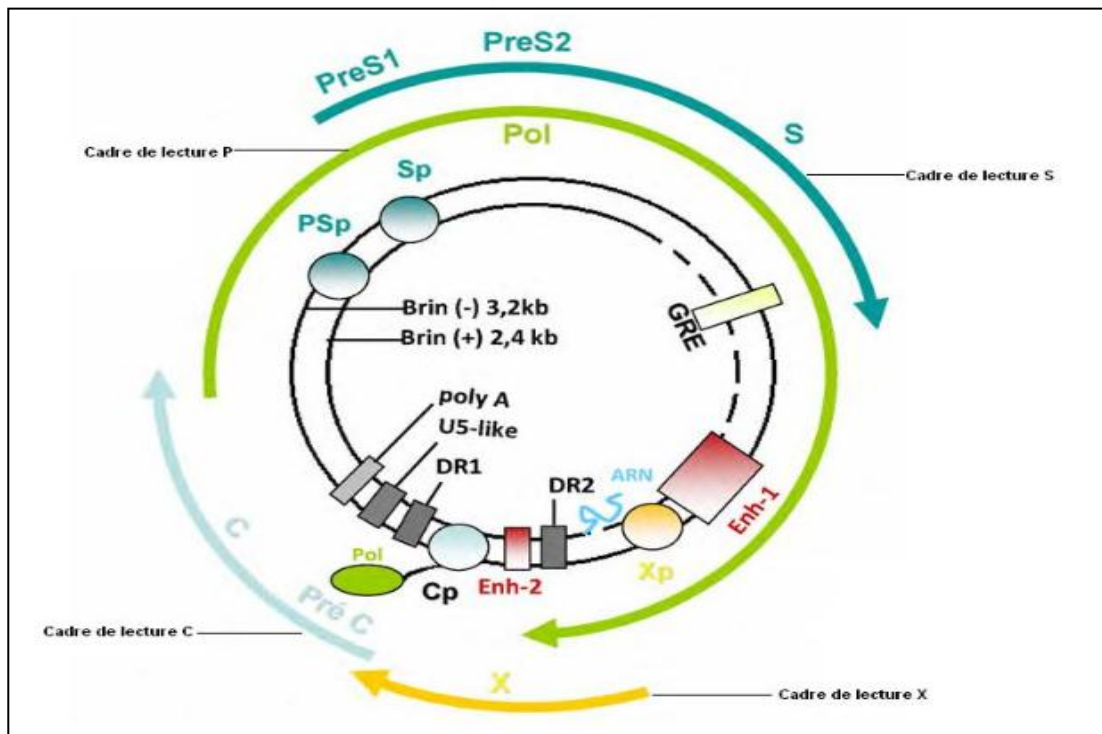
- ✓ D'une polymérase virale du VHB qui possède une activité de transcription inverse et une activité d'ADN-polymérase. L'activité de l'enzyme ne s'exprime dans la cellule infectée, qu'à l'intérieur de nouvelles capsides virales (SBAI, 2012).



**Figure 12:** Structure de la particule de DANE (HIDA, 2010).

### c). L'organisation de génome

Le VHB est un virus enveloppé qui possède le plus petit génome de tous les virus animaux connus (SOUACI, 2006). Ce génome est un acide désoxyribonucléique (ADN), de 3200 paires de bases (Pb), circulaire, partiellement double brin et non fermé de manière covalente. Cette configuration circulaire est maintenue par un appariement des extrémités 5' des deux brins, de longueur différente; un brin long et complet (brin moins) qui contient la totalité du patrimoine génétique du virus et un brin incomplet (brin plus) non codant et de taille variable, allant de 50 à 80 % de la longueur du brin long. Cette structure particulière est liée au mécanisme de réplication spécifique de ce virus. Son organisation génétique est très compacte avec quatre cadres de lecture ouverts; S, C, P, et X (fig.13). (HILMER et *al.*, 2008; RAIMONDO et *al.*, 2007).

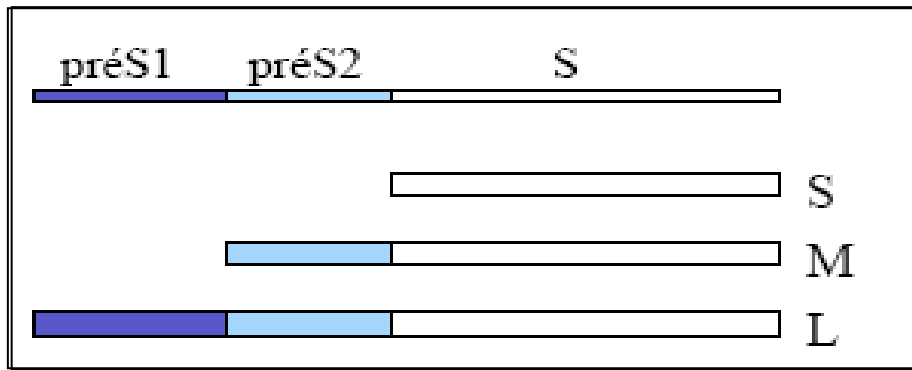


**Figure 13:** Organisation du génome du VHB et phase de lecture (DENY et *al.*, 2010).

Le chevauchement des gènes et l'utilisation de codon d'initiation de transcription alternatifs permettent la synthèse de 7 protéines virales distinctes et expliquent la petite taille du génome du virus (SBAI et *al.*, 2007).

#### ✓ Le cadre S

Le cadre S code pour les protéines d'enveloppe: il est composé du gène S, de la région pré S1 et de la région pré S2 (MOUNA et *al.*, 2010). le gène S code pour l'Ag de surface HBs, et les régions préS1 et S2 codent pour les antigènes de surface préS1 et préS2. Ces protéines d'enveloppe se présentent sous trois formes; petite, moyenne et grande, de 24, 33 et 39 kDa, selon qu'elles viennent de l'expression du gène S, de pré-S2 + S, ou pré-S1+ pré-S2 + S (fig.13). Les protéines de surface sont synthétisées largement en excès par les hépatocytes infectés, seule une faible proportion participe à la formation des nouvelles particules virales infectieuses la majorité d'entre elles formant des particules vides (fig.14) (ZOULIM et *al.*, 1994).



**Figure 14:** le protéine de l'enveloppe du VHB(ZOULIM et *al.*, 1994).

#### ✓ Le cadre C

Code les protéines du Core ou protéines de capsid. Un premier codon d'initiation permet la synthèse d'une séquence signal (à partir du gène pré C) nécessaire à la translocation de la protéine HBe dans le réticulum endoblastique (RE) et à sa sécrétion dans le plasma. En l'absence de cette séquence signal (la transcription débute au second codon d'initiation), la protéine HBc est synthétisée. Elle n'est pas excrétée dans le plasma et s'assemble pour former la capsid virale (ANNE-AURELIE, 2006).

#### ✓ Le cadre P

La gène P code pour l'enzyme ADN polymérase virale (CHANG, 1990) qui possède plusieurs fonctions; une fonction d'ADN polymérase ADN- dépendante, une fonction de transcriptase inverse (ADN polymérase ARN -dépendante). Cette enzyme est constituée de quatre domaines :

- le domaine N- terminal appelé protéine terminale ou primase, qui contient le site d'attachement à la partie 5' du brin d'ADN en cours de synthèse (ZOULIM et *al.*, 1994) .
- la région intermédiaire appelée «spacer », de séquence hyper variable dont les mutations n'affectent pas l'activité enzymatique.
- un domaine qui est requis pour l'activité transcriptase inverse dont le site catalytique comprend une séquence d'acides aminés très conservés (tyrosine-méthionine -asparagine-asparagine: YMDD) (ZOULIM et *al.*, 1994).
- un domaine RNase H, à l'extrémité C-terminale, qui est essentiel pour la dégradation de la matrice ARN lors de la synthèse du brin négatif de l'ADN viral (STUYVER, 2001).

**✓ Le cadre X**

Le gène X code la protéine X, une protéine régulatrice de 154 acides aminés. Cette protéine exerce une forte activité trans-activatrice sur les promoteurs du VHB ainsi que sur une variété de promoteurs cellulaires (ZOULIM, 1994). Elle aurait également un rôle sur la transformation et la mort des cellules infectées, et pourrait ainsi être impliquée dans l'apparition du carcinome hépatocellulaire (CHC) associé au VHB (SOUSSAN, 2000).

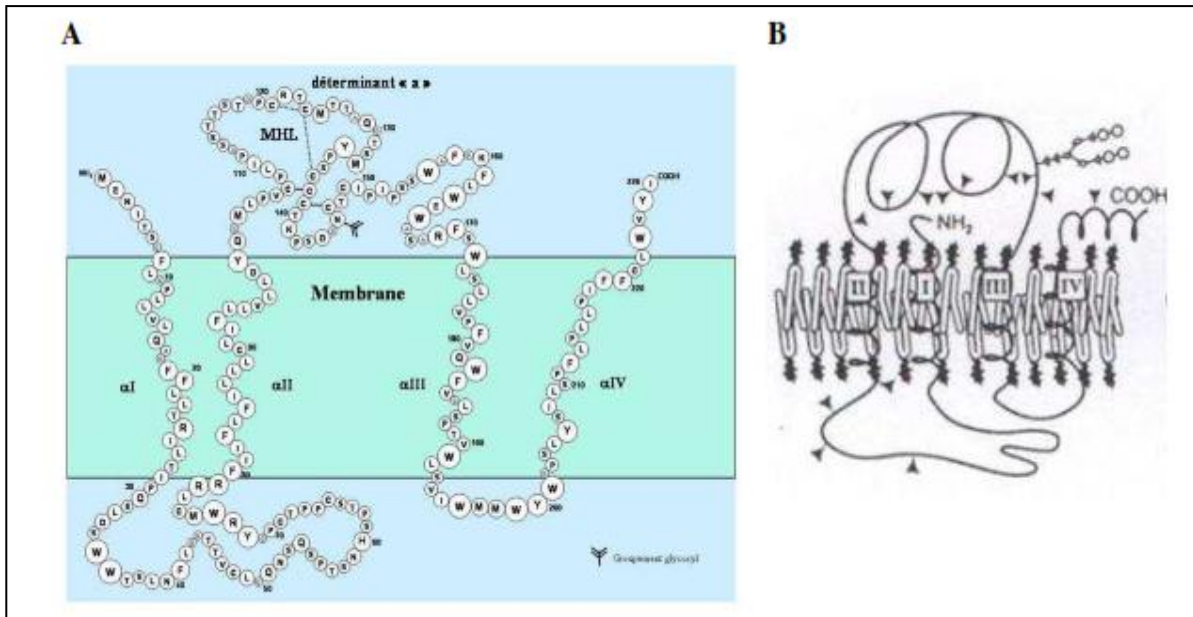
**d). Les protéines du VHB****✓ Les protéines d'enveloppe**

Les trois protéines d'enveloppe sont issues de la même phase ouverte de lecture, à partir de trois codons d'initiation différents, mais ont un codon stop commun. Ces protéines ne diffèrent donc que par leur extrémité N-terminale, plus ou moins longue. La protéine S a un poids moléculaire de 25 kDaltons (kDa), la protéine M, de 31 kDa et la grande protéine, de 39kDa (TRAORE, 2005). Les protéines d'enveloppe sont synthétisées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique. Lors de leur traduction, elles sont directement insérées dans la membrane du RE et subissent plusieurs modifications post-traductionnelles de type glycosylation et myristilation. Elles possèdent notamment un site de N-glycosylation en position 146 (résidu asparagine) du domaine S commun aux trois protéines, qui n'est cependant passystématiquement utilisé (KANN *et al.*, 1998).

**✓ La protéine S ou antigène HBs**

Cette protéine est la principale composante de l'enveloppe du VHB (65 % des protéines d'enveloppe dans les virions). Elle est composée de 226 acides aminés (aa) et existe sous deux formes; non glycosylée (p24) et N-glycosylée au niveau de l'asparagine 146 (gp27). La modélisation informatique de la structure secondaire de la protéine S suggère la présence de quatre hélices hydrophobes transmembranaires (Fig.15). La partie N-terminale de l'hélice  $\alpha$ I (aa 8 à 22) est transloquée dans la lumière du RE et se trouve ainsi exposée à l'extérieur du virus. De même, l'hélice  $\alpha$ II (aa 80 à 98) s'ancre dans la membrane du RE et entraîne la translocation de la région située en aval dans la lumière du RE (ZAHARAH, 2010). Les hélices  $\alpha$ III et  $\alpha$ IV se constituent dès que la traduction est terminée. La région située entre les hélices II et III forme une boucle dans la lumière du RE, stabilisée par des ponts disulfures intra-chaîne établis entre les résidus cystéines. L'asparagine 146 est ainsi exposée à l'action des enzymes lumineuses catalysant la glycosylation. Cette boucle hydrophile, appelée « boucle hydrophile majeure » (ou Major Hydrophilic Loop : MHL) porte les épitopes antigéniques de la protéine S et est donc impliquée dans la réponse immune anti-VHB. Le principal

déterminant antigénique, cible majeure des anticorps neutralisants induits par la vaccination ou l'infection, est appelé déterminant « a » et est situé entre les acides aminés 121 et 149 (GANEM, 2004).



**Figure 15:** Topologie transmembranaire de la protéine S. A modélisation informatique, B représentation schématique (DUCLOS-VALLEE et *al.*, 2000).

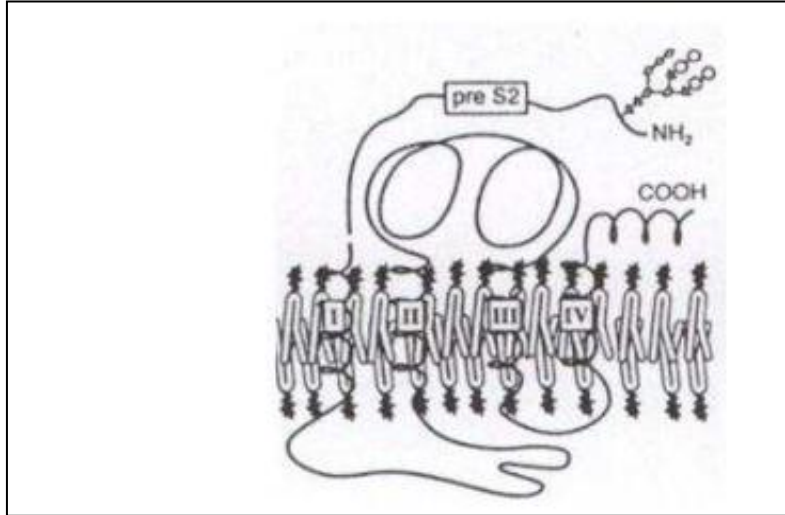
L'AgHBs, directement exposé à la surface des particules virales, participe également à la reconnaissance et la fixation du VHB aux récepteurs des cellules cibles. En effet, des études *in vitro* ont montré que la protéine S interagissait avec de nombreuses molécules associées à la membrane cellulaire, telles l'annexine V et l'apolipoprotéine H (DUCLOS-VALLEE et *al.*, 2000).

#### ✓ La protéine M

Elle possède une topologie comparable à la protéine S. Elle comprend le domaine S, additionné de 55 acides aminés à son extrémité N-terminale. Cette protéine possède en position 4 un site de glycosylation systématiquement utilisé.

Après translocation dans la lumière du RE, le domaine pré S2 recouvre partiellement la petite protéine (Fig.16). Il semblerait donc logique qu'il soit impliqué dans les mécanismes d'attachement aux cellules hôtes. Toutefois, les résultats des études ne démontrent pas formellement son implication dans les étapes précoces de l'infection par le VHB (DUCLOS-VALLEE et *al.*, 2000; FERNHOLZ, 1993).

La partie N-terminale de la région préS2 contient des épitopes antigéniques induisant des anticorps protecteurs (KANN, 1998).

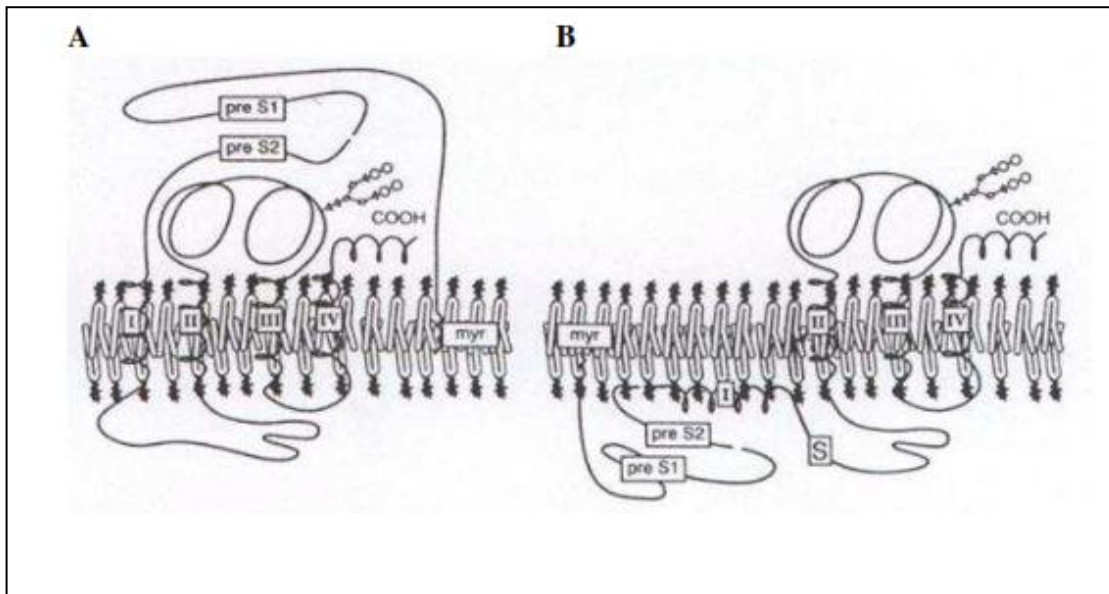


**Figure 16:** Topologie transmembranaire de la protéine moyenne (DUCLOS-VALLEE et *al.*, 2000).

### ✓ La protéine L

Elle contient 100 à 120 acides aminés supplémentaires par rapport à la protéine M. Cette protéine possède deux topologies différentes : lors de sa synthèse et de sa maturation, le domaine pré S (constitué des séquences préS1 et pré S2) se trouve dans le cytosol des cellules infectées. L'extrémité N-terminale est alors myristilée, permettant sa fixation à la membrane du RE (NEURATH et *al.*, 1986). En revanche, le résidu 4 du domaine préS2 n'est pas glycosylé puisque non exposé aux enzymes luminales pendant la maturation protéique. Puis, lors de la phase d'excrétion de la particule virale, environ 50 % des molécules L synthétisées sont transloquées à travers la membrane du RE. La boucle formée par le domaine préS1 dans la lumière du RE masque le domaine S et une partie du domaine préS2. La grande protéine est donc exprimée soit au niveau de la face interne de l'enveloppe virale, soit à la surface des virions excrétés (Fig.17).

Le domaine préS1 situé du côté cytosolique de la membrane du RE est susceptible d'interagir avec les protéines de capsid et jouerait donc un rôle important lors de l'étape d'enveloppement du virus (BRUSS et *al.*, 1991). Exprimé à la surface des virions, le domaine préS1 joue un rôle prédominant dans l'interaction virus/cellule cible, en particulier via la séquence d'acides aminés 21-47 (NEURATH et *al.*, 1986; PARAN et *al.*, 2001). Plusieurs protéines cellulaires capables de fixer la région préS1 ont été identifiées et proposées comme récepteurs potentiels du VHB, notamment la glyceraldéhyde-3déhydrogénase (DUCLOS-VALLEE ET *al.*, 2000). Par ailleurs, le domaine préS1 contient des épitopes antigéniques, capables d'induire des anticorps protecteurs.

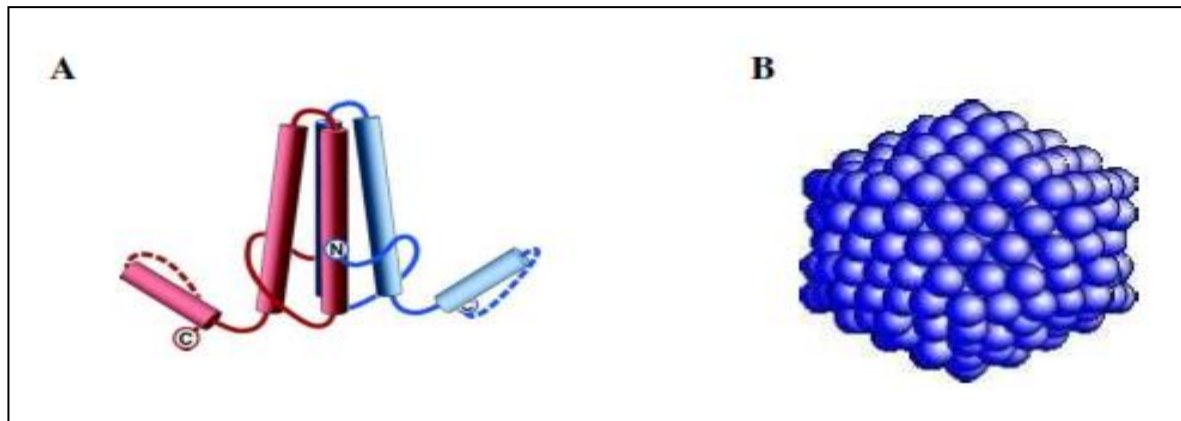


**Figure 17 :** Topologie transmembranaire de la grande protéine. A- Structure après translocation dans la lumière du RE ; la protéine L sera exprimée à la surface des particules virales. B- Structure après sa biosynthèse et sans translocation vers la lumière du RE; la protéine L restera à l'intérieur des virions (DUCLOS-VALLEE et *al.*, 2000).

#### ✓ Les protéines de core et précocore

La protéine de coré, ou antigène HBc, est constituée de 183-185 acides aminés, avec un poids de 22 kDa. Elle est synthétisée dans le cytosol des cellules infectées. La région N terminale de la protéine contient des acides aminés hydrophobes, impliqués dans la formation de la capsidie icosaédrique. La première étape est la dimérisation des unités protéiques (CHANG et *al.*, 1994).

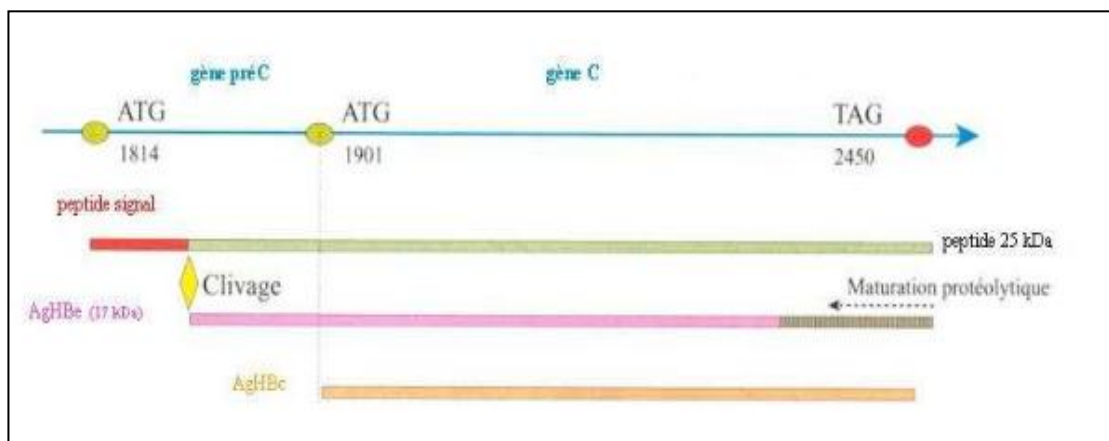
Il semble qu'une certaine concentration de dimères d'Ag HBc soit nécessaire pour constituer la capsidie icosaédrique, de 180 ou 240 sous-unités (SEIFER et *al.*, 1993). (Fig.18). Le maintien de la structure est assuré par des ponts disulfures. La région C-terminale basique contient quatre domaines riches en arginine, qui seraient essentiels à l'étape d'encapsidation de l'ARN pré-génomique et de la polymérase virale (GALLINA et *al.*, 1989; NASSAL, 1992). En effet, des sites de phosphorylation sont localisés dans les trois derniers domaines riches en arginine et l'état de phosphorylation de la protéine HBc régulerait les interactions entre la capsidie et l'ADN viral encapsidé. Ces phosphorylations seraient assurées par une kinase cellulaire, encapsidée en même temps que l'ARN pré-génomique. De plus, un signal de localisation nucléaire a été identifié dans cette structure C-terminale. L'AgHBc est très immunogène mais n'induit pas la synthèse d'anticorps protecteurs (ANNE-AURELIE, 2006).



**Figure 18:** Modélisation informatique des protéines de capsid du VHB, sous forme de dimères (A) et assemblées en structure icosaoédrique (B) (ANNE-AURELIE, 2006).

La protéine précore, ou antigène HBe, possède 29 acides aminés supplémentaires côté N-terminal. Cette séquence très hydrophobe constitue un peptide signal d'adressage au RE, permettant la translocation de la protéine HBe dans la lumière du RE. Initialement synthétisée sous la forme d'un peptide de 25 kDa (comportant les 125 aa de la protéine C et les 29 aa supplémentaires à l'extrémité N-terminale), la protéine HBe est maturée dans le RE. Elle perd successivement le peptide signal N-terminal et une partie de la région C-terminale.

Finalement, l'AgHBe est excrété dans le sérum des patients sous forme d'une protéine de 17 kDa, forme soluble de la protéine HBc (Fig.19). Il arrive que le processus s'interrompt après le clivage du peptide signal et que la protéine résultante soit relarguée dans le cytosol voire dans le noyau de la cellule (GARCIA *et al.*, 1988). La fonction exacte de l'AgHBe n'a pas encore été déterminée mais elle n'apparaît pas indispensable à la réplication du VHB. Des études suggèrent que l'AgHBe entraîne une déplétion des lymphocytes T helpers, et serait donc à l'origine d'une réponse T cytotoxique peu vigoureuse (MILICH *et al.*, 2013).



**Figure 19 :** Représentation schématique de la synthèse de l'AgHBe à partir de l'ORF C (DENIS *et al.*, 2003).

### ✓ La polymérase virale

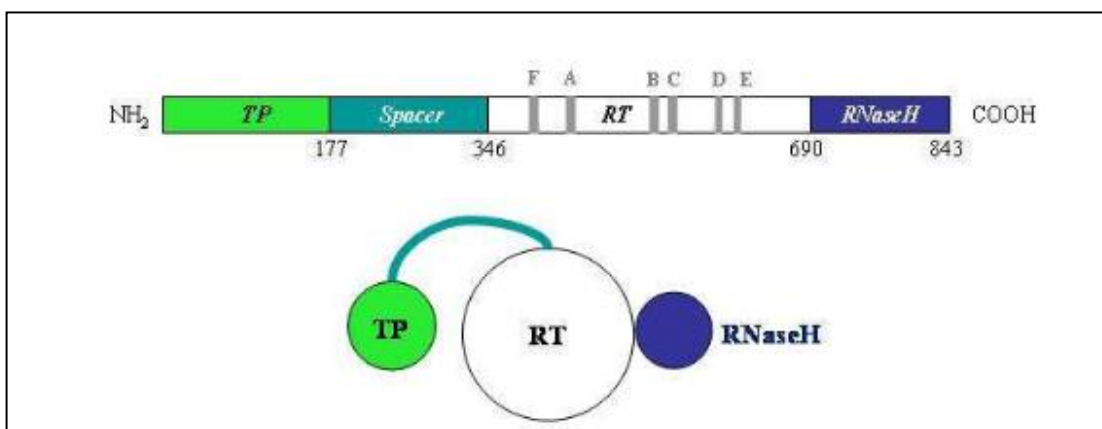
La polymérase virale est une protéine d'environ 850 acides aminés (90 kDa). Elle possède des activités de transcriptase inverse (polymérase ARN-dépendante), d'ADNpolymérase (ADN-dépendante) et de RNaseH. Elle sert aussi d'amorce lors de la réplication du brin (-). Quatre domaines fonctionnels ont été définis au sein de la polymérase (Fig.20) (DENIS *et al.*, 2003).

-le domaine N-terminal (aa 1 à 177, environ) est lié de façon covalente à l'extrémité 5' du brin (-) de l'ADN viral et est impliqué dans l'initiation de la transcription. En effet, alors que les rétrovirus utilisent un ARN de transfert pour amorcer la transcription inverse, la polymérase des hépadnavirus sert elle-même d'amorce. Ce domaine est appelé Primase ou Terminal Protéine (TP)(WOLFRAM *et al.*, 2003).

- une région hypervariable (aa 178 à 346, environ), appelée Spacer. Le seul rôle identifié de cette région est d'assurer la flexibilité de la polymérase. Des mutations ou délétions dans cette région n'affectent pas l'activité de l'enzyme(SIRMA *et al.*, 1998).

-le domaine transcriptase inverse ou Reverse Transcriptase (RT; aa 347 à 690, environ) porte les activités ARN-dépendante et ADN-dépendante. Il est composé de 6 régions (A à F) très conservées, dont les modifications de séquences altèrent l'activité de la polymérase( ANNE-AURELIE, 2006).

-la région C-terminale (aa 691 à 843, environ) possède une activité RNaseH, permettant la dégradation de l'ARN prégénomique qui sert de matrice lors de la synthèse du brin (-) de l'ADN viral (BLOCK *et al.*, 2003).



**Figure 20** : Structure de la polymérase du VHB( ANNE-AURELIE, 2006).

### ✓ La protéine X

Cette petite protéine de 17 kDa et 154 acides aminés reste la moins bien documentée. Le fait que cette protéine n'est pas retrouvée chez les hépadnavirus aviaires suggère qu'elle

n'est pas impliquée dans les mécanismes de réplication ou d'assemblage des particules virales. Selon certains auteurs, elle serait principalement présente dans le cytoplasme des cellules infectées et seule une petite fraction serait retrouvée dans le noyau cellulaire (SIRMA *et al.*, 1998).

Si son rôle *in vivo* n'est pas clairement défini, des études *in vitro* ont montré que la protéine X était un activateur de la transcription de nombreux gènes cellulaires. Cette protéine ne semble pas interagir directement avec l'ADN, mais plutôt agir via l'activation d'autres facteurs de transcription (GANEM *et al.*, 1996; BLOCK *et al.*, 2003). Son rôle dans les processus de cancérisation a été évoqué mais reste à ce jour non prouvé (BLOCK *et al.*, 2003).

✓ **La protéine HBSP (Hepatitis B Splice Protein)**

Cette protéine d'environ 10 kDa résulte de l'épissage de l'ARN pré-génomique, qui sert à la traduction de la polymérase et de la protéine de capsid. La protéine HBSP est constituée d'une région N-terminale identique à celle de la polymérase et d'une région C terminale spécifique, différente des autres protéines du fait de l'épissage. Cette protéine possède des propriétés antigéniques et, *in vitro*, induit l'apoptose des cellules infectées. Elle ne semble pas avoir d'effet sur la réplication virale (SOUSSAN *et al.*, 2000).

### 2.3. Cycle de multiplication du VHB

La réplication virale, élément capital dans la décision thérapeutique pour l'hépatite B (WAGNER *et al.*, 2004), se caractérise par la positivité de l'ADN du virus. Les cellules permissives sont les hépatocytes, bien que de l'ADN viral ait été trouvé en faible quantité dans des sites extra hépatiques, monocytes, lymphocytes B, lymphocytes T CD4+ et CD8+. C'est sans doute à mettre en rapport avec les réinfections du greffon, observées après transplantation de foie, en particulier chez les patients atteints d'hépatite chronique sévère (DUBOIS *et al.*, 1998).

Le cycle d'infection par le VHB comporte deux phases:

Phase de réplication complète, qui se déroule dans les cellules hépatiques avec libération de virion dans le sérum. Elle se traduit par une double antigénémie AgHBs et AgHBe. A cette phase ; le sujet atteint est très contaminant (LEDUFF *et al.*, 2009).

- ✓ Phase de réplication incomplète ou phase d'intégration ; au cours de laquelle l'ADN du virus s'intègre à l'ADN chromosomique hépatocytaire, une recombinaison génétique est alors réalisée avec reprogrammation des hépatocytes qui deviennent capables de produire l'AgHBs. Cette phase ne s'accompagne plus de production de virion complet ni de l'expression d'AgHBe/c sur les membranes hépatocytaires ; donc l'infection est absente.

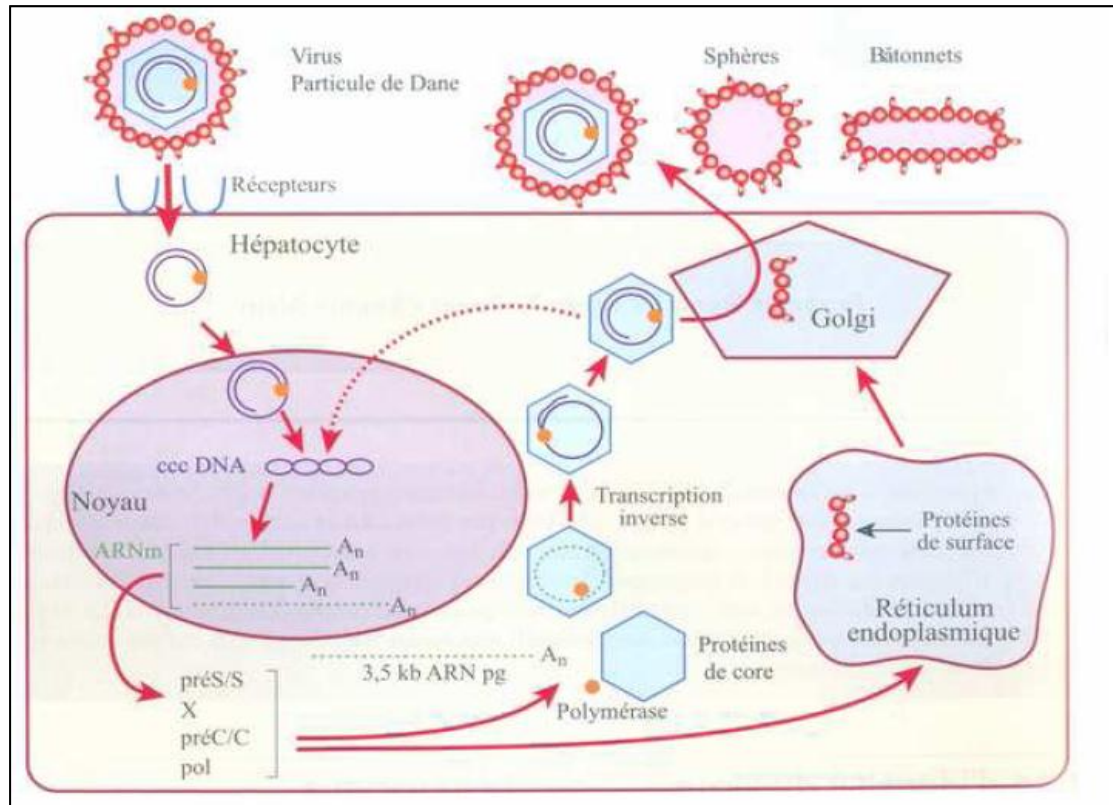
La multiplication du VHB (fig.21) (DUBOIS et *al.*, 1998). Commence par L'attachement du virus sur la cellule cible (hépatocyte), et la fixation se fait par interaction entre l'antigène préS1 côté virus et par l'albumine humaine polymérisée côté hépatocyte. La nature du récepteur de l'HBV n'est toutefois pas encore déterminée (LEDUFF et *al.*, 2009).

Lors de son entrée dans l'hépatocyte le virus perd son enveloppe. La capsid rejoint le noyau de l'hépatocyte et désassemble pour libérer son ADN (WAGNER et *al.*, 2004).

Dans le noyau, l'ADN polymérase virale associée au virion ; complète l'ADN génomique partiellement bicaténaire en ADN bicaténaire circulaire sur enroulé appelée ADNccc. Celui-ci est transcrit par l'appareillage cellulaire en ARN messagers, traduits en 4 protéines (AgHBs, AgHBc, ADN polymérase et protéine X), et en ARN pré-génomique, particularité de l'HBV, qui est rétrotranscrit par l'ADN polymérase en nouvel ADN génomique (PATIENT et *al.*, 2008).

L'encapsidation s'effectue dans le cytoplasme et seul l'ARN pré-génomique, associé à la polymérase P, est encapsidé car il est le seul à posséder le signal d'encapsidation. L'ARN pré-génomique est copié en un ADN (-) de 3182 nucléotides, grâce à la transcriptase inverse virale, La synthèse du second brin d'ADN (+), à partir du brin néo-synthétisé s'interrompt prématurément donnant des brins courts, de tailles variables (WAGNER et *al.*, 2004).

La nucléocapside acquiert ensuite son enveloppe. Cette étape se passe dans un compartiment pré-golgien (post-réticulum endoplasmique) correspondant au site de maturation des protéines d'enveloppe. Le virion ainsi formé par bourgeonnement de la membrane du Réticulum Endoplasmique (RE) est libéré dans la voie exocytique. Certaines nucléocapsides ne sont pas enveloppées et retournent dans le noyau, avec libération du génome viral et redémarrage d'un nouveau cycle de multiplication transcript(WERLE et *al.*, 2001). Cette étape permet le maintien d'un "pool" d'ADNccc dans le noyau de l'hépatocyte, ce qui rend difficile l'élimination totale du virus par les traitements antiviraux (HURAUX, 2007).



**Figure 21:** Schémas illustrant la multiplication du VHB dans l'hépatocyte (HURAUX, 2007).

Le cycle de répllication des hépadnavirus fait intervenir une transcriptase inverse, qui ne possède pas d'activité 3' 5' exonucléasique et ne corrige donc pas ses erreurs de transcription. Le taux d'erreur de cette enzyme, favorisé par l'important niveau de production du VHB (environ  $10^{11}$  virions par jour), est estimé à  $10^1$  paires de bases par jours (WAGNER et *al.*, 2004).

#### 2.4. Modes de transmission

Le virus de l'hépatite B se transmet directement ou indirectement par les liquides biologiques provenant des individus infectés. Ces liquides sont; le sang et ses dérivés les sécrétions sexuelles (sperme, sécrétions vaginales) (HURAUX, 2007).

Les larmes, les urines ,le lait maternel (ANNE-AURELIE, 2006). les selles bien que contenant de faibles quantités de virus ne transmettent pas le virus. La contagiosité de ces liquides n'est pas démontrée car la charge virale y est 100 à 1000 fois plus faible que le sang. De ce fait normalement, l'allaitement n'est autorisé que si le nouveau né a reçu une injection de gammaglobuline S spécifique et une première dose de vaccin (DUBOIS et *al.*, 1998).

Ainsi les modes de transmission possible sont :

- ✓ voie sanguine (la transfusion, la toxicomanie intraveineuse, le tatouage et le piercing).
- ✓ voie sexuelle (que ce soit chez les hétéro ou homosexuels).

- ✓ transmission verticale ou de la mère à l'enfant.
- ✓ transmission horizontale ou intrafamiliale (par contact direct avec une personne infectée; brosse à dent excoriation cutanée, rasoir, salive, sueurs, larmes) (FLASH, 2006).
- ✓ transmission non prouvée (anguillules, ankylostomes, schistosomes ont été soupçonné de favoriser l'infestation par le VHB par les microlésions qu'ils provoquent) (DUBOIS et *al.*, 1998).

### 2.5. Pathogénie

Le virus de l'hépatite B interfère d'abord avec les fonctions du foie en se répliquant dans les hépatocytes. Au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B, la réponse immunitaire hépatocellulaire est responsable à la fois des lésions hépatiques et de l'élimination du virus (FLASH, 2006). Bien que la réaction d'immunité naturelle ne joue pas un rôle important dans ces processus, la réponse immunitaire adaptée en particulier celle des cellules T cytotoxiques spécifiques du virus (CTLs), contribue à la formation de la plupart des lésions hépatiques associées à l'infection par le VHB. En tuant les cellules infectées et en produisant des cytokines antivirales capables d'éliminer le virus de l'hépatite B des hépatocytes viables. Bien que l'atteinte hépatique soit initiée et réalisée par les CTLs, les cellules inflammatoires non spécifiques d'un antigène peuvent aggraver les lésions immunopathologiques induites par les CTL, et l'activation des plaquettes sur le site de l'infection peut faciliter l'accumulation des CTLs dans le foie (AJANA, 2006; PAWLOTSK, 2008).

#### ✓ Infection aiguë

L'hépatite B aiguë est peu fréquente, elle se caractérise par un syndrome pré-ictérique (coloration jaune de la peau et des muqueuses par défaillance d'une enzyme hépatique). Elle survient après une période d'incubation de 2 à 3 mois (POL, 2006). L'hépatite B aiguë se présente sous différentes formes:

- **une forme asymptomatique ou anictérique:** 70% des cas environ.
- **une forme symptomatique :** 30% des cas environ. Les sujets sont atteints d'ictère, ils ont les urines foncées, des selles normales ou décolorées. La maladie commence par une altération de l'état général, une légère fièvre, des douleurs mal systématisées, le tout évoquant un état grippal ainsi que des troubles digestifs, une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, l'ictère apparaît plus tard permettant d'affirmer le diagnostic. On note parfois un prurit comme dans toutes les formes d'hépatite dont il peut être le premier signe. La

maladie dure quelques semaines, puis la plupart des personnes touchées présentent une amélioration progressive (DUBOIS *et al.*, 1998).

- **une forme fulminante:** 1 à 2% des cas environ. Les patients présentent des taux de prothrombine <45% et des signes neurologiques d'insuffisance hépatique. Cette forme est létale dans 90% des cas (FLASH, 2006).

✓ **Infection chronique**

L'effet cytopathogène du virus lui-même est peu important. Les lésions hépatiques sont, en réalité, dues à un ensemble de réactions immunologiques à médiation principalement cellulaire. La destruction des hépatocytes par le système immunitaire conduit à la libération d'enzymes hépatiques, comme l'Alanine Amino Transférase (ALAT) et l'Aspartate Amino Transférase (ASAT) (ASSELAH *et al.*, 2008; EMILE, 2009). L'augmentation des taux de transaminases sériques est donc facilement détectable et signe une cytolysé hépatique importante. Dans le cas d'une hépatite chronique active, la réaction immunologique est dirigée contre les hépatocytes où a lieu la réplication virale et qui expriment à leur surface les antigènes HBc et HBe. L'absence d'efficacité absolue des thymocytes cytotoxiques peut être liée:

- soit à une action déficiente des lymphocytes T helpers spécifiques de l'antigène HBc (BUFFET, 2003).
- soit à une expression trop faible des molécules du CMH de classe I.
- soit à une expression membranaire insuffisante de l'antigène HBc car masqué par les anticorps anti-HBc (ASSELAH *et al.*, 2008).

L'infection chronique est définie par la persistance de l'antigène HBs pendant plus de 6 mois après la contamination virale. Elle est le plus souvent asymptomatique. Le plus courant des symptômes étant une asthénie, qui peut être due à de multiples causes (CHEMIN *et al.*, 2009). Ainsi, l'infection au VHB est très souvent découverte tardivement et de manière fortuite. Par exemple, lors d'un don du sang, d'une grossesse ou d'un bilan sanguin. Le portage chronique du VHB est confirmé par l'absence d'anticorps anti-HBc. L'hépatite chronique est caractérisée histologiquement par des lésions hépatiques associant nécrose hépatocyttaire, infiltrat inflammatoire et fibrose (CHEMIN *et al.*, 2009).

Le passage à la chronicité est inversement proportionnel à l'âge auquel survient l'infection. Ce risque est majeur quand l'infection survient avant l'âge de 5 ans (90% des enfants infectés avant l'âge d'un an, et 30% à 50% des enfants infectés entre un an et quatre ans, vont développer une infection chronique) (BUFFET, 2003).

Classiquement, une infection chronique par le VHB sauvage évolue en 3 phases successives (BARRAUD *et al.*, 2000).

**Première phase:** multiplication intense du VHB Sur le plan de la sérologie, cette phase est caractérisée par la présence des marqueurs de réplication virale dans le sérum, à savoir ADN du virus et antigène HBe. Cette phase dure de une à plusieurs années (CHEMIN *et al.*, 2009).

**Deuxième phase:** phase dite de séroconversion HBe C'est la phase au cours de laquelle la réponse immunitaire s'intensifie. Il y a diminution, puis disparition dans le sérum des marqueurs de réplication virale, d'abord l'ADN puis l'antigène HBe. L'activité de la maladie hépatique est à ce moment très forte et peut conduire à des lésions sévères; fibrose extensive voire cirrhose (MILICH, 1997).

**Troisième phase:** Elle ne survient pas dans tous les cas. Elle est caractérisée par l'absence des marqueurs de réplication et la présence de l'anticorps anti-HBe. Toutefois, bien que l'ADN ne soit plus détectable dans le sérum par les techniques d'hybridation classiques, il persiste une faible multiplication détectable par PCR. Durant cette phase, l'activité de la maladie hépatique est faible, voire nulle. Mais, il peut se reproduire une réactivation pendant cette phase (BARRAUD *et al.*, 2000).

Ces 3 phases ont en commun la présence de l'antigène HBs dans le sérum.

## 2.6. Evolution de l'hépatite B

### - Evolution vers la cirrhose

La cirrhose représente environ 20 % des évolutions naturelles des hépatites chroniques. Une forte consommation d'alcool, supérieure à 20 grammes par jour pour les femmes et supérieure à 30 grammes par jour pour les hommes, est un facteur de risque important dans le développement d'une cirrhose (BARRAUD *et al.*, 2000).

### -Evolution vers / 'hépatocarcinome

Le virus de l'hépatite B est un puissant carcinogène. Le risque de développer un hépatocarcinome est multiplié par 100 chez les porteurs du virus de l'hépatite B.

Après vaccination contre le VHB, il a été démontré une diminution de la fréquence d'apparition de carcinomes hépatocellulaires. Plusieurs mécanismes, directs et indirects, ont été suggérés pour l'induction de l'hépatocarcinogénèse par le VHB. Les mécanismes indirects incluent les lésions, comme la nécro-inflammation et la fibrose, induites par une infection du foie par le VHB (AJANA, 2006;PAWLOTSK, 2008).

Le génome du VHB ne renferme pas d'oncogène. L'intégration du génome viral peut parfois activer l'expression d'oncogènes cellulaires contrôlant la multiplication cellulaire, par mutagenèse intentionnelle. Dans des tumeurs hépatiques associées au VHB, l'activation de

certaines facteurs de croissance a pu être montrée. La dérégulation de facteurs suppresseurs de tumeurs a aussi été mise en évidence dans certains cas (MILICH, 1997).

## 2.7. Traitements préventifs

### ✓ La vaccination

Les vaccins contre l'hépatite B contiennent l'AgHBs, produit par génie génétique. Cet antigène est très immunogène, même chez le nouveau-né. Il induit de manière durable un taux d'anticorps dits « protecteurs », supérieur à 10 UI/L. Des vaccins combinés sont désormais disponibles, associant hépatite B, diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, *Haemophilus influenzae b* (SBAI, 2012).

Pour un individu sain, la vaccination confère une protection dans environ 95 à 98 % des cas et la durée de protection dépasse 10 ans (DENIS et *al.*, 2000). Les facteurs de moindre réponse sont l'âge (supérieur à 30 ans), le sexe masculin, l'obésité, le tabagisme, l'alcoolisme, des facteurs génétiques (certains groupes HLA) et des situations d'immunodépression (GOUDEAU, 1998). La protection dure probablement toute la vie chez les répondeurs, la vaccination entraînant une protection même chez les patients ayant des titres d'anticorps indétectables, du fait d'une mémoire immunitaire (DENIS et *al.*, 2000).

La vaccination est recommandée dès l'âge de 2 mois, sauf pour les nouveau-nés de mère porteuse de l'AgHBs, chez lesquels elle doit être pratiquée à la naissance. La vaccination permet non seulement de prévenir les hépatites aiguës et chroniques, mais aussi les hépatocarcinomes dus au VHB. L'OMS a donc recommandé dès 1995 la mise en place d'un large programme d'immunisation des nouveau-nés et des adolescents dans les pays de forte puis de faible endémie, pour atteindre un taux de couverture de plus de 90 % (DENIS, 2004). Mais cet objectif est loin d'être atteint; le taux de couverture global en France était évalué à 21,7 % en 2002 et à 41,3 % en 2004 (BERTONI et *al.*, 1997).

### ✓ L'immunothérapie passive

Les immunoglobulines spécifiques anti-HBs, issues de donneurs immunisés contre le VHB, sont administrées seulement dans des situations à haut risque de transmission du VHB; chez les nouveaux-nés de mère porteuse de l'AgHBs, après transplantation hépatique chez les sujets porteurs chroniques du VHB, en cas d'exposition accidentelle au sang ou au VHB chez des personnes non vaccinées ou quand le sujet source est détecté positif pour l'AgHBs (d'après les recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France). L'immunoprophylaxie confère au receveur une protection durant un à deux mois seulement et doit impérativement être associée à une vaccination (ZUCKERMAN et *al.*, 1998).

## B. L'hépatite virale C

### 1. Définition

L'hépatite C est une maladie infectieuse transmissible par le sang et due au virus de l'hépatite C (VHC ou HCV en anglais), qui s'attaque au foie. L'infection se caractérise par une inflammation du foie (l'hépatite) qui est souvent asymptomatique, mais qui peut évoluer vers une hépatite chronique et plus tard une cirrhose (fibrose cicatricielle du foie) et un cancer du foie. Le virus de l'hépatite C (VHC) se transmet par contact de sang à sang. Il n'existe aucun vaccin disponible contre l'hépatite C (SEGONDY, 2005). Les symptômes de l'infection peuvent être contrôlés médicalement et, chez une certaine proportion des patients, le virus peut être rendu indétectable par l'administration de médicaments antiviraux au long cours. Bien que la prise en charge médicale précoce soit utile, les personnes atteintes d'une infection par le VHC ne présentent souvent que des symptômes bénins et, par conséquent, ne sont pas demandeuses d'un traitement. On estime que 150 à 200 millions de personnes dans le monde sont infectées (MOUNA, 2010).

### 2. Etiologie

#### 2.1. Virologie

##### 2.1.1. Classification

Le VHC a été classé comme le seul membre d'un nouveau genre nommé hepacivirus au sein de la famille des flaviviridae. cette famille regroupe les flavivirus, tels les virus de la fièvre jaune et les virus des hépatites G. il s'agit de virus enveloppés et ayant un génome à ARN de polarité positive (ZIDANI, 2011).

##### 2.1.2. Structure

Les particules virales ont un diamètre de 55 à 65nm, Elle survit au moins deux jours à l'air libre. Son poids moléculaire est voisin de 4.106Da avec une densité de 1,09 à 1,11 en gradient de suc rose (ROSENBERG, 2001). Par ses caractéristiques, L'hépatite virale C, représente jusqu'à 85% de tous les cas d'hépatites post-transfusionnelles, et ne se propage, apparemment que par voie parentérale à partir de donneurs atteints de formes subcliniques de l'infection (PAUL et *al.*, 2003).

difficilement visualisé en microscopie électronique .Elles sont constituées de l'extérieur vers l'intérieur, de trois structures (fig.22) (SBAI, 2012).

- ✓ une enveloppe lipidique dérivée par bourgeonnement des membranes du réticulum endoplasmique, où sont ancrées les deux glycoprotéines d'enveloppes virales E1 et E2, associées deux à deux.

- ✓ une capsidie protéique formée par la polymérisation de la protéine de capsidie C polarité positive et d'environ 10 000 nucléotides (ZAHARAH, 2010).

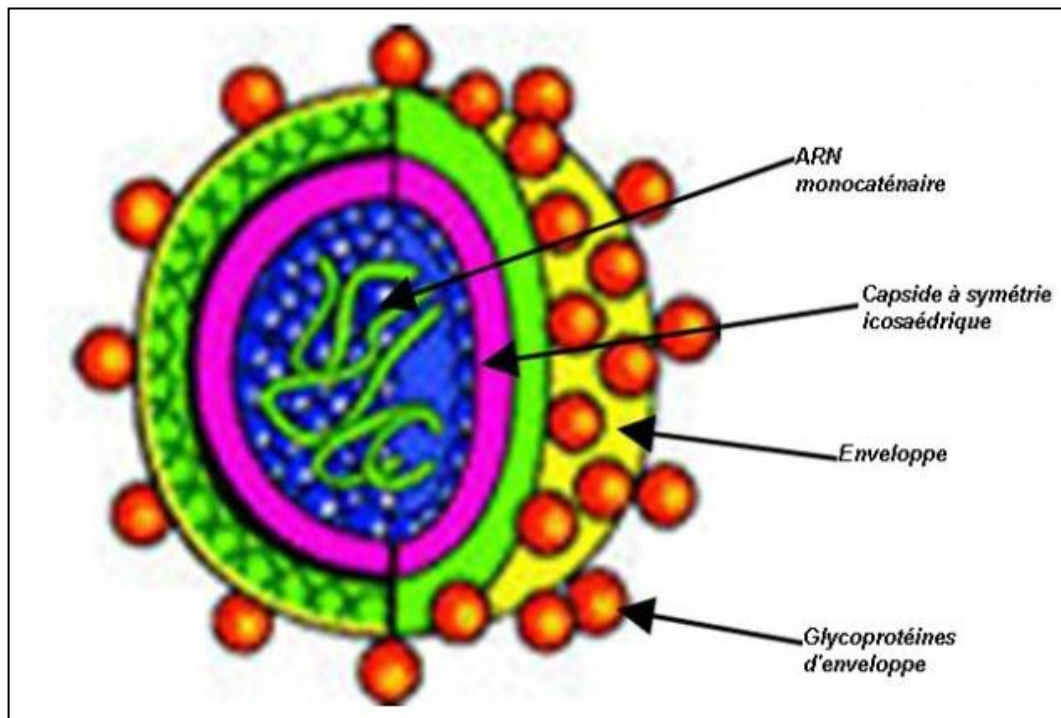


Figure 22 : Structure du virus de l'hépatite C (SBAI, 2012).

### 2.1.3. Organisation génomique

Le VHC contient un ARN simple brin de polarité positive d'environ 9400 nucléotides. Le génome du VHC comporte un cadre de lecture unique et il peut être schématiquement subdivisé en trois régions dont la connaissance a permis de concevoir des tests de diagnostic (fig.23) (RIJNBRAND *et al.*, 2002).

**a)-La région 5'** non-codante mesure environ 329 à 341 nucléotides et contient les séquences les plus conservées qui jouent un rôle majeur dans la réplication du génome et la synthèse des protéines (MAIGA, 2001).

**b)-En aval de la région 5'** est situé le plus grand cadre de lecture ouvert contenant 9379 nucléotides. Cette région comporte (TRAORE, 2005).

#### ✓ des gènes de structure

**Le gène C** code pour la protéine C (capsidie), qui est composée de 114 acides N aminés avec une masse moléculaire de 13 000 Da et pourrait se lier à l'ARN génomique (ABBASSI, 1983).

**Les gènes E1 et E2NS1** codent pour les protéines d'enveloppe ; la protéine E comprendrait 198 acides aminés et aurait une masse moléculaire de 21 400 Da Sa portion C terminale pourrait interagir avec la membrane de la cellule hôte (ZIDANI, 2011).

✓ **Les gènes non structuraux**

codent pour les protéines structurales (NS2...NS5 )

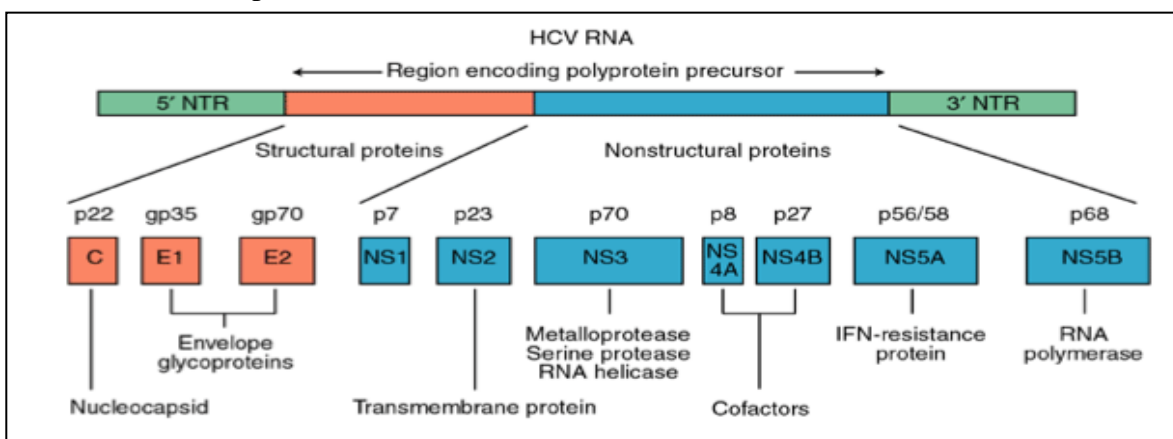
-Le gène NS2 code pour une protéine très hydrophobe dont la fonction est inconnue; elle serait souvent trouvée associée aux membranes cellulaires (TRAORE, 2005).

-Le gène NS3 code pour la protéine NS3; celle-ci contient une hélicase qui interviendrait dans la réplication de l'ARN génomique et une protéase qui serait impliquée dans la fabrication des protéines non structurales à partir des polypeptides précurseurs (ABBASSI, 1983).

-La protéine NS4 est très hydrophobe et serait liée à la membrane (ZIDANI, 2011).

-Le gène NS5 coderait pour plusieurs fonctions pour la plupart inconnues en dehors d'une ARN polymérase ARN dépendante. C'est surtout dans la région 3' que le virus C présente des homologies de lecture avec les Flaviviridae notamment pour la région NS3 et NS5. En revanche, la région structurale 5' paraît très différente. Par ces caractéristiques le VHC est apparenté à la famille des Flaviviridae (TRAORE, 2005) .

c)- **La région 3'** non codante contient trois sous-régions de 5' en 3'; une région variable dont la séquence varie d'une souche à l'autre, une région poly-uridile de longueur variable, et une région très conservée de 98 nucléotides possédant une structure repliée en tige-boucle et qui semble jouer un rôle important dans la réplication virale, probablement en initiant la synthèse du brin d'ARN complémentaire (ZIDANI, 2011).



**Figure 23:** la structure du génome du VHC (ABBASS, 1983).

### 3. Evolution de la pathologie

Ce virus hépatotrope est un des premiers pourvoyeurs d'hépatites aiguës et chroniques, de cirroses hépatiques et de carcinomes hépatocellulaires. Après une primo-infection généralement asymptomatique, l'histoire naturelle du VHC est caractérisée par un fort taux de persistance virale, 54 à 86% des sujets infectés développant une hépatite chronique. 20% des individus ayant une hépatite chronique développent une cirrhose hépatique dont 25% évolueront vers le développement d'un carcinome hépatocellulaire au

cours d'une période allant de 10 à 50 ans. De plus, une stéatose, accumulation de lipides dans le tissu hépatique, est fréquemment associée au virus de l'hépatite C. Initialement décrite avec une infection par un génotype 3 du VHC, une stéatose hépatique associée à une insuline résistance semble en fait induite par le VHC quelque soit le génotype viral. Elle est observée chez 31% à 72% des malades ayant une hépatite C chronique. Des travaux montrent une relation entre la stéatose, la sévérité de la fibrose et l'intensité de l'activité de l'hépatite (GALES, 2009).

#### 4. Le cycle de réplication du VHC

Les mécanismes de réplication du VHC sont encore imparfaitement connus, du fait de l'absence d'un système de culture virale hautement efficace ou d'un bon Modèle animal. La compréhension actuelle des mécanismes moléculaires de la réplication du VHC repose sur des analogies avec les virus de la même famille, sur l'amélioration des modèles cellulaires et sur la caractérisation de protéines recombinantes du VHC (PAUL *et al.*, 2003).

L'identification du ou des récepteurs du VHC est essentielle à la compréhension de sa pathogénèse. Actuellement deux récepteurs putatifs pour le VHC ont été identifiés (fig.24) (MAMMETTE, 2002).

-**la protéine CD81** C'est une protéine qui est impliquée dans un grand nombre de fonctions cellulaires telles que l'adhésion cellulaire, l'activation la prolifération et la différenciation des cellules B,T et autres types cellulaires. La protéine recombinante E, est capable de bloquer la liaison d'anticorps dirigés contre CD81 et inversement, des anticorps anti-CD81 inhibent la liaison cellulaire de E2, confirmant l'interaction spécifique de la glycoprotéine E2 avec la CD81 humaine. L'interaction de E2 avec CD81 ferait intervenir la deuxième région hypervariable de E2 (HVR2) (BERWYN *et al.*, 1993).

- **le récepteur des LDLs** pourrait être un récepteur pour le VHC. Celui-ci pourrait permettre une internalisation du virus par l'intermédiaire de VLDLs ou de LDLs présentes à la surface de la particule virale et potentiellement conduire à l'initiation d'un cycle infectieux du VHC (ZIDANI, 2011).

Le rôle de la protéine E1 reste à élucider. Toutes les études indiquent que les deux protéines – E1 et E2 – sont indispensables pour la fixation et l'entrée dans la cellule cible (PENIN, 2003).

Une fois dans le cytoplasme, l'ARN génomique de polarité positive est directement traduit en une grande polyprotéine. La traduction est initiée grâce à l'IRS de la région 5' NC, où se fixent les sous-unités 40S des ribosomes. Cette activité IRES est modulée par plusieurs facteurs, notamment la région X conservée de la région 3'NC du génome viral par un mécanisme encore inconnu (GIANNINI *et al.*, 2003).

L'étape de traduction a lieu dans le réticulum endoplasmique rugueux. La polyprotéine est ensuite apprêtée et clivée en protéines matures nécessaires à la poursuite du cycle virale (BERWYN et *al.*, 1993).

La réplication de l'ARN viral est sous la dépendance du complexe de réplication constitué par les protéines non structurales, notamment de région NS3-5B, complexe étroitement associé aux membranes intracellulaires, et très probablement à des protéines cellulaires. Celle-ci a lieu dans le cytoplasme de la cellule hôte (PAUL et *al.*, 2003).

La plupart des étapes de la réplication sont encore peu connues. La protéine NS5B ou ARN polymérase virale ARN-dépendante, joue certainement un rôle clé dans ce processus. Elle permet la synthèse des brins négatifs intermédiaires de réplication, et des brins positifs néoformés. La protéine NS3 permet le déroulement des structures secondaires complexes par son activité hélicase, et facilite ainsi l'amorçage et l'élongation de la matrice ARN. La phosphorylation de NS5A est une fonction très conservée chez tous les flavivirus, ce qui suggère que les variations du niveau de phosphorylation, doivent jouer un rôle important dans le cycle de vie de ces virus (GIANNINI et *al.*, 2003).

A côté de ces protéines virales, des protéines cellulaires sont probablement impliquées dans ce processus de réplication. Le PTB (polypyrimidine tract binding protein) qui se fixe à la région 3'NC est un des candidats. La GAPDH (glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase) est capable de se fixer sur la région poly U/UC située sur la portion médiane de la région 3'NC (PAUL et *al.*, 2003).

L'étape de l'assemblage des virions et leur libération, implique les protéines de capsid qui s'oligomériseraient et s'associeraient aux brins d'ARN positifs néo-synthétisés, réprimant ainsi la réplication et la traduction. Les nucléocapsides acquièrent leur enveloppe en bourgeonnant depuis le réticulum endoplasmique où les protéines E1 et E2 sont retenues (SHIMOIKE et *al.*, 1999).

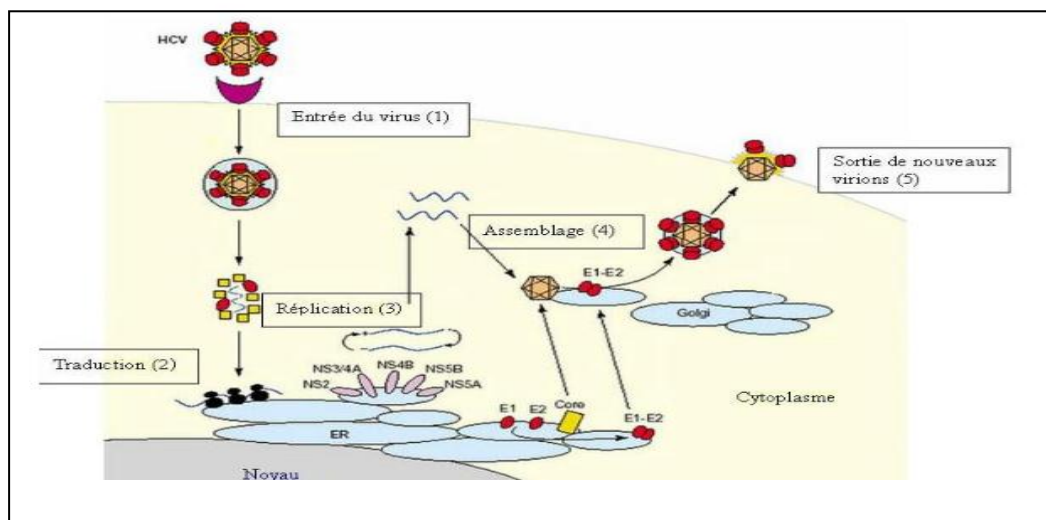


Figure 24 : Cycle de répllication putatif de HCV (ZIDANI, 2011).

## 5. Physiopathologie et clinique

### 5.1. Modes de transmission

La transmission du VHC se fait généralement par voie sanguine. Les modes de transmission les plus fréquents, sont principalement la transfusion et l'usage de drogue ainsi que la transmission materno-fœtale, les autres sont rares (ZIDANI, 2011).

#### 5.1.1. Transmission par les produits sanguins

La transfusion a joué un rôle majeur dans la propagation de l'infection jusqu'en 1990. Elle n'est pratiquement plus en cause. Vu les progrès dans le dépistage des donneurs infectés et aux méthodes d'inactivation virale lors de la préparation des produits dérivés du sang. (ZAHRAOUI, 2002) Le risque résiduel de transmission est devenu minime, et il était estimé à 1/375000 unités transfusées (VERONIQUE et *al.*, 1999).

Le risque d'être contaminé par le VHC après avoir reçu des produits sanguins varie en fonction de plusieurs paramètres : le nombre d'unités transfusées, le type de produits transfusés, le statut du donneur (régulier ou occasionnel) (ABBASSI, 2008).

Les mesures de prévention successivement introduites en transfusion ont permis de réduire progressivement le risque de transmission du virus, comme l'élimination des unités de sang ayant un taux d'alanine amino-transférase (ALAT) supérieur à 2 fois le normale, puis des unités de sang contenant des anticorps anti VHB (HBc) (MOUNA, 2010). Des anticorps anti-VHC, le risque été estimé à environ 6% au début des années 80, mais aujourd'hui il est inférieur à 0,01% (KARMCHKINE et *al.*, 1998).

### 5.1.2. Toxicomanie

La prévalence de l'infection par le VHC chez les usagers de drogues par voie intraveineuse est estimée à 70%, cette transmission est possible par échange de seringues et également lors de la toxicomanie par voie nasale; l'échange de paille associé à l'existence de lésions fréquentes de la muqueuse nasale pourrait servir de vecteur pour la transmission de ce virus (VALLA, 1995). Actuellement les toxicomanes constituent la population la plus touchée par le VHC (BORTOLOTTI *et al.*, 1998).

### 5.1.3. La transmission Mère-Enfant

Actuellement, c'est le mode quasi exclusif de contamination des enfants par le VHC (Bernard, 2001). Elle est de l'ordre de 3%, sauf chez les mères infectées également par le VIH où la transmission est très fréquente de l'ordre de 20% (ROBERTS *et al.*, 2002).

Le risque de transmission est variable selon les séries et semble plus faible en cas de césarienne programmée, que lors d'un accouchement par voie basse (ABBASSI, 1983).

### 5.1.4. La transmission intrafamiliale non sexuelle

Ce mode est rare et semble plus fréquent lorsque le cas index est la mère que lorsque le cas index est le père; 3% versus 0,6% (MAMMETTE, 2002).

### 5.1.5. La transmission sexuelle

L'incidence de la transmission sexuelle est faible. Le VHC est inconstamment retrouvé dans le sperme et dans la salive (GRANGE, 2003).

### 5.1.6. Le risque nosocomial

Ces cas de contaminations sont le fait de transmission de virus entre équipes soignantes et malades lors de la réalisation d'actes médicaux (piqûre) (SEVENET, 2006).

### 5.1.7. Autres facteurs de risques

Dans environ 20 à 30% des cas, il n'est retrouvée aucune source de contamination. Il existe d'autres possibilités de transmission (PIAZZA *et al.*, 1995).

- ✓ Le tatouage et le piercing.
- ✓ Les soins dentaires.

## 5.2. Aspect cliniques et évolutif de l'infection

Le virus peut rester plusieurs années à l'état latent. Le patient est alors ce qu'on appelle un porteur sain, c'est-à-dire qu'il n'a aucun symptôme, mais peut transmettre la maladie. Le danger est que de nombreux patients sont infectés par le virus sans le savoir, et peuvent donc contaminer leurs proches. D'où l'importance du dépistage en cas de risque encouru. Quand la maladie se déclare, elle peut avoir plusieurs conséquences : une cirrhose (affection chronique du foie). Le virus favorise également le cancer du foie (10% des cas) (ABBASSI, 2008).

### 5.2.1. Hépatite C aiguë

Après la contamination et une phase d'incubation d'environ sept semaines survient la phase aiguë de l'infection.

La phase de l'hépatite C aiguë désigne la période allant du début de l'infection jusqu'au six premiers mois. Cette phase est asymptomatique (sans symptôme) dans 60 à 70% des cas. Chez une minorité de patients on retrouve des symptômes non spécifiques, tels qu'une perte de l'appétit, un état de fatigue, des douleurs abdominales, un état pseudo grippal, un prurit ou un ictère. La durée des symptômes est, en règle, inférieure à 3 mois (BROUE, 1999).

Le virus de l'hépatite C est habituellement détectable dans le sang une à trois semaines après le début de l'infection, et les anticorps contre le virus apparaissent généralement en moins de 3 à 12 semaines (ABBASSI, 2008).

Au cours de cette phase

-Environ 20 à 30 % des personnes infectés éliminent spontanément le virus, comme en témoigne la normalisation des tests hépatiques (enzymes hépatiques), tels que l'Alanine amino transférase (ALAT) et l'Aspartate amino transférase (ASAT), ainsi que la disparition du plasma de l'ARN du VHC (phénomène connu sous le nom d'élimination spontanée du virus) (PIAZZA *et al.*, 1995).

-Environ 70 à 80 % des personnes infectés évoluent vers une hépatite C chronique, c'est-à-dire, une infection persistant plus de 6 mois. Les formes gravissimes dites «fulminantes », sont rarissimes (BROUE, 1999).

### 5.2.2. Hépatite C chronique

Quatre fois sur cinq le système immunitaire n'est pas capable d'éliminer complètement le virus, Il reste présent dans les hépatocytes et les lymphocytes où il se multiplie. C'est "le passage à la chronicité". L'infection devient donc chronique chez environ 70% des malades nouvellement contaminés (BERNARD, 2000).

Durant toute cette période, le taux sérique des transaminases peut être augmenté ou parfois normal. Au fur et à mesure, se forment des cicatrices entre les cellules hépatiques détruites; c'est la "fibrose" qui s'étend progressivement sur tout le foie. Le stade ultime est la cirrhose (ABBASSI, 2008).

L'histologie hépatique montre le plus souvent des lésions d'hépatite chronique persistante ou modérément active (BERNARD, 2000).

**Deuxième partie:**

**Pratique**

# **Chapitre IV: Matériel et méthodes**

## **IV. Matériel et méthodes**

Notre étude est effectuée sur trois mois au niveau de l'hôpital BEN OMAR DJILANI, dont l'objectif est de faire une analyse quantitative et qualitative, de ce fait nous avons analysé 177 cas d'hépatite virale B et 06 cas d'hépatite C. Ces échantillons sont soumis aux tests biochimiques ainsi qu'aux tests immunologiques ELISA.

Pour l'étude épidémiologique, qui est portée sur les trois dernières années nous avons pris les statistiques relevés par la direction de la santé et de la population de la wilaya d'El Oued ou on a mentionné les cas contaminés.

Nous avons aussi établis une fiche d'enquêtes (voir annexe) pour fournir des informations sur les modes de transmissions de la maladie.

### **1. Matériel**

#### **1.1. Le Prélèvement**

Sur 183 patients, le prélèvement sanguin a été effectué dans des tubes secs ou héparines après désinfection de la zone (pli du coude) par l'alcool. Pour le dosage des paramètres biochimiques, le sérum récupéré après centrifugation du sang total à 4000 tours pendant 5 minutes en évitant toute sorte d'hémolyse. Tandis que pour le test ELISA, le sérum est récupéré à la suite d'une centrifugation à 2500 tours pendant 10 minutes.

#### **1.2. Appareillage**

En plus de la verrerie, nous avons utilisés :

- Micropipettes de dose variable
- Incubateur à 37C (voir l'annexe I)
- Centrifugeuse de type (EBA 20) (voir l'annexe I)
- Spectrophotomètre automatique de type (PHOTOCHEM ONE)(voir l'annexe I)
- Agitateurs (KLINE;KAHN) (voir l'annexe I)

#### **1.3. Réactifs**

- Réactif de TGO et TGP.
- Réactif de bilirubine direct et totale.
- Réactifs Pour le test sérologie de HBV et HCV.
- Réactif de phosphatase alcaline.

## 2. Méthodes

### 2.1. Méthodes de dosage

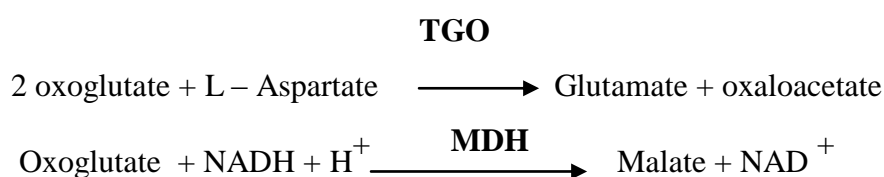
#### 2.1.1 Biochimie

La biochimie est l'étude des réactions chimiques qui se déroulent au sein des êtres vivants; parmi eux les réactions qui se déroulent dans le foie grâce des enzymes spécifiques (TGO, TGP, PAL, bilirubine totale et directe).

##### 2.1.1.1. Dosage TGO

###### - Le principe

Détermination cinétique de l'activité aspartate aminotransférase . La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif selon l'équation suivante :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate amino transferase dans l'échantillon (ANONYME ,2008) .

###### - Réactif

Pour le test TGO :

- Réactif 1: Tampon Tris PH 7.8 à 30°C 80 mmol/l
- Solution Tampon L – aspartate 200 mmol/l
- Réactif 2 : NADH 0,18 mmol /l
- LDH 800 U/l
- MDH 600 U/L
- Oxoglutarate 12 mmol/l

###### - Mode opératoire

On prépare deux tubes

Tube 1: contient 1000 µl de réactif du TGO

Tube 2 : contient 1000 µl de réactif du TGO avec 100µl de sérum du malade

On met les deux tubes dans un bain marie pendant 1 minute

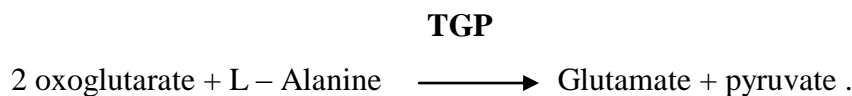
On met les deux tubes dans bain marie pendant 1 minute

Puis on mesure la DO durant 3 min (après avoir Ajuster le Spectrophotomètre à zéro par de l'eau distillée). En fin, on calcule la différence de la DO entre les trois valeurs, ensuite le résultat est multiplié par 1750 (ANONYME ,2008).

2.1.1.2. Dosage de TGP

- Le principe

Détermination la cinétique de l'activité Alanine amino transférase. La réaction est initiée par l'addition de sérum du patient au réactif selon l'équation suivante :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité alanine transférase dans l'échantillon (ANONYME ,2008) .

- Réactif :

Pour le test TGP:

- Réactif 1: Tampon Tris PH 7.8 à 30°C 80 mmol/l  
           Solution Tampon                    Alanine                    500 mmol/l
- Réactif 2 : NADH 0,18 mmol /l  
                   LDH 1200 UII  
                   Oxoglutarate 15 mmol/l

- Mode opératoire

On prépare deux tubes

Tube 1: contient 1000 µl de réactif du TGP

Tube 2 : contient 1000 µl de réactif du TGP avec 100µl de sérum du maladie

On met les deux tubes dans bain marie pendant 1 minute

Puis on mesure la DO durant 3 min (après avoir Ajuster le Spectrophotomètre à zéro par de l'eau distillée). En fin, on calcule la différence de la DO entre les trois valeurs, ensuite le résultat est multiplié par 1750 ( ANONYME ,2008) .

	TGO/ASAT	TGP/ALAT
<b>Réactif 1</b>	1000 µl	-
<b>Réactif 2</b>	-	1000 µl
Incuber 5 minutes à 37°C au bain mari		
<b>Sérum</b>	200µl	200µl
Mélanger et mettre à 37°C :	Exactement 1heure (60 minutes)	Exactement 30 min.

<b>Réactif 3</b>	1000µl	1000µl
Mélanger, laisser incuber 20 min. à la température ambiante		
<b>NaOH 0,4N</b>	10ml	10ml
Mélanger, lire après 5 minutes au spectrophotomètre		

**2.1.1.3. Dosage de la bilirubine totale et directe :** selon la fiche technique *Spinreact*.

**- Principe**

La bilirubine se couple avec l'acide sulfanique diazoté pour donner l'Azobilirubine coloré. Le dosage de la bilirubine indirecte se fait en présence de Dimethylsulfoxyde (DMSO). L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la bilirubine.(LAYACHI, 2013)

**- Mode opératoire**

	<b>Blanc</b>	<b>Bilirubine totale</b>	<b>Blanc</b>	<b>Bilirubine Directe</b>
<b>Réactif 1 (D) (ml)</b>	--	--	1.5	1.5
<b>Réactif 1 (T) (ml)</b>	1.5	1.5	--	--
<b>Réactive 3 (µl)</b>	--	50	--	50
<b>Echantillon (µl)</b>	100	100	100	100

Mélanger, incuber pendant 5 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 555 nm.

**- Calcul de la concentration :**

Bilirubine totale (mg/dl)= [(A) Echantillon – (A) blanc de l'échantillon] x 19.1

Bilirubine directe (mg/dl)= [(A) Echantillon – (A) blanc de l'échantillon] x 14

**2.1.1.4. Dosage de la phosphatase alcaline (PAL):** selon la fiche technique *Spinreact*.

**- Principe**

La phosphatase alcaline catalyse l'hydrolyse de p-nitrophényl phosphate à pH 10.4 pour donner le p-nitrophénol et le phosphate selon la réaction suivante :

La formation de p-nitrophénol est mesurée photométriquement, où elle est proportionnelle à l'activité catalytique de la phosphatase alcaline dans l'échantillon. (Rosalki et *al.*, 1993)

**2.2. Sérologie**

La sérologie est une méthode biologique utilisant le sérum pour établir des diagnostics médicaux. La sérologie permet de poser un diagnostic des maladies auto-immunes, de déterminer les groupes sanguins, des maladies infectieuses comme le SIDA et les hépatites par les bandelettes et confirmé par la techniques technique d'ELISA.

**2.2.1. Bandelette**

Est un test rapide qui permet la détection d'une éventuels infection virale, le dispositif et constitue à base des enzymes imbibées contient deux zone T pour le témoin et C pour déterminer la réaction positif ou négatif ce test présent fiabilité (fig.25)

**2.2.2. Mode opératoire**

Amener les réactifs nécessaires à température ambiante avant utilisation.

1. retirer la cassette du sachet scellé et l'utiliser rapidement.
2. placer la cassette sur une surface plane et propre.
3. déposer 3 gouttes d'échantillon (environ 75  $\mu$ l) à l'aide de la pipette dans le puits échantillon (s) de la cassette en évitant la formation de bulles d'air et déclencher le chronomètre.
4. après avoir déposé l'échantillon, attendre l'apparition de la ligne de contrôle "c" et éventuellement de la ligne "t". lire le test à partir de 15 minutes. ne pas rendre de résultat négatif avant 30 minutes.



**Figure 25:** Bandelette AgHBs.

### 2.2.3. Test ELISA

Le terme ELISA vient d'Enzyme-Linked Immuno sorbent Assay. Il s'agit d'un procédé (immuno-absorption enzymatique) qui permet de doser les antigènes (corps considéré comme étranger par l'organisme) et les anticorps grâce à l'utilisation d'un marqueur (molécule dont la détection permet d'identifier ces éléments). Dans la méthode ELISA, ces marqueurs sont des enzymes. Les techniques ELISA sont des techniques en phase hétérogène. Les différentes Méthodes de la technique ELISA (ELISA directe, ELISA indirecte, ELISA sandwich). (ANONYME ,2008) .

#### 2.2.3.1. Le principe

L'utilisation d'anticorps pour le diagnostic des maladies bactériennes et virales représente une méthode spécifique et rapide. Les anticorps sont des protéines produites par le système immunitaire des vertébrés. (LAYACHI, 2013)

L'utilisation d'un anticorps spécifique à un virus phytopathogène et d'un anticorps conjugué à un enzyme sont les composantes de base permettant la détection et l'identification de ces organismes. Les enzymes généralement fixés aux anticorps sont la phosphatase alcaline ou la peroxydase. L'addition d'un substrat spécifique à l'enzyme utilisé est alors transformée en sa présence et les produits issus de cette réaction présente une coloration jaune ou orange. (LAYACHI, 2013)

#### 2.2.3.2. Mode opératoire

##### - Protocole de du test Hcv

##### ✓ Fixation de l'antigène sur la microplaque de titration

- Légènder la microplaque selon l'image ci-dessous



- Introduire 50  $\mu$ l de solution d'antigène (AG, tube vert) dans chacun des 12 puits

- Incuber pendant 5 minutes

✓ **Lavage des microplaques de titrations**

- Tapotez les microplaques sur un papier absorbant

- Introduire 250  $\mu$ l de tampon de lavage dans chaque puits

- Tapotez les microplaques sur un papier absorbant

✓ **Préparation des contrôles et des échantillons**

- contrôle positif: introduire 50  $\mu$ L d'anticorps primaire (pAB, tube violet) dans les 2 puits étiquetés “ + ”

- contrôle négatif: introduire 50  $\mu$ L de tampon de lavage (WB, tube bleu) dans les 2 puits étiquetés “ - ”

- échantillons 1 – 8: introduire 50  $\mu$ L “d'échantillons de sérums à tester” P1 – P8 (tubes jaunes) dans les 8 puits étiquetés correspondant

- Incuber pendant 5 minutes

✓ **Lavage des microplaques deux fois**

✓ **Ajout des anticorps secondaires**

- introduire 50  $\mu$ L d'anticorps secondaire (sAB, tube orange) dans chacun des 12 puits

- incubé pendant 5 minutes

✓ **Lavage des microplaques deux fois**

✓ **Ajout du substrat**

- introduire 50  $\mu$ L de substrat (SUB, tube marron) dans chacun des 12 puits

- Incuber pendant 5 minutes

✓ **Résultats**

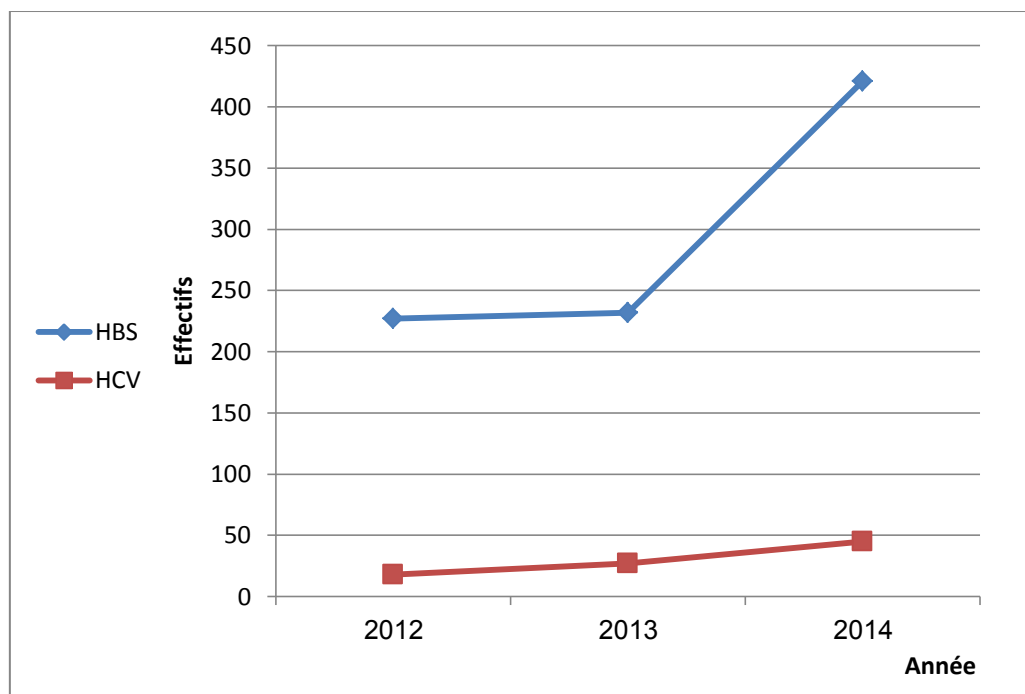
Les échantillons positifs sont colorés en bleu, les échantillons négatifs restent incolores (Valider les contrôles). Vérifiez vos résultats (P1 – P8) dans l'équipe.

# **Chapitre V: Résultats et discussions**

## II. Résultats et discussions

Durant notre étude sur l'hépatite virale (B et C) dans la région d'El-Oued Nous avons consulté les archive des malades auprès de la DSP, et nous avons opté a l'étude de l'évolution et la répartition de la maladie durant les trois dernières années selon les critères: sexe, âge, origine.

### 1. Evolution de l'hépatite (B et C)

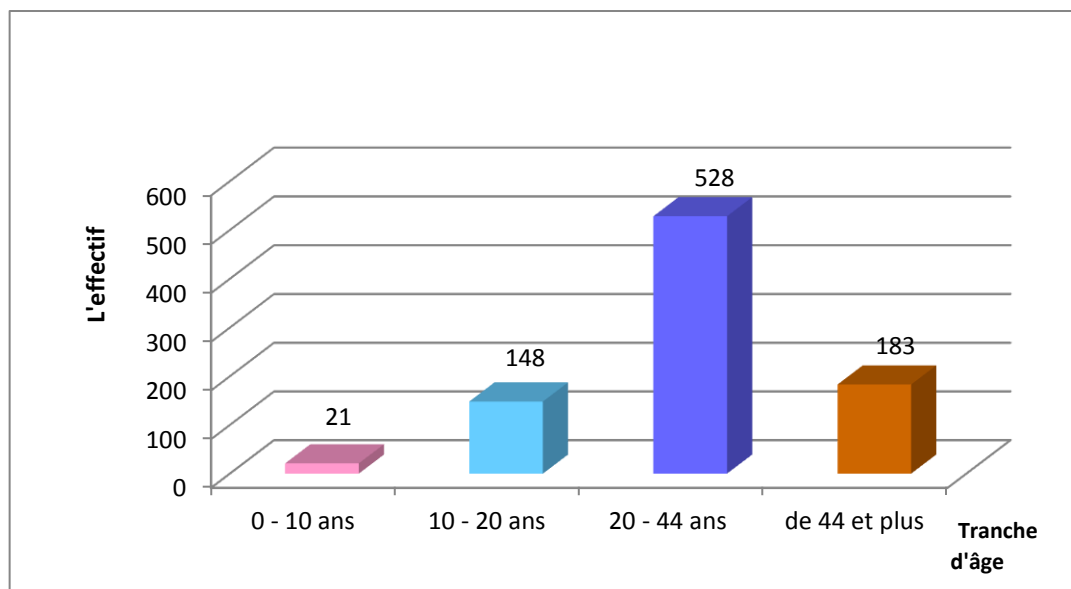


**Figure 26:** Evolution des l'hépatite virale (B et C)

Evolution des l'hépatite virales (B et C) on observe une légère évolution de l'hépatite B entre l'année 2012-2013-2014. Le graphique de l'Hbs présente légère variation durant l'année 2012 2013 2014 .il présente une forte augmentation durant l'année 2013, 2014. Concernant l'Hcv présente une léger évolution a course de 3 ans comparant l'hépatite B et C en constate que l'hépatite B est 10 fois plus fréquente que C.

L'augmentation des cas de l'hépatite (B, C) peut être expliquée par le manque de conscience par rapporte au dépistage, aussi bien la surveillance insuffisante et le silence des patients.

## 2. La répartition de l'Hbs selon les tranches d'âge



**Figure 27:** Les variations de l'Hbs selon les tranches d'âge.

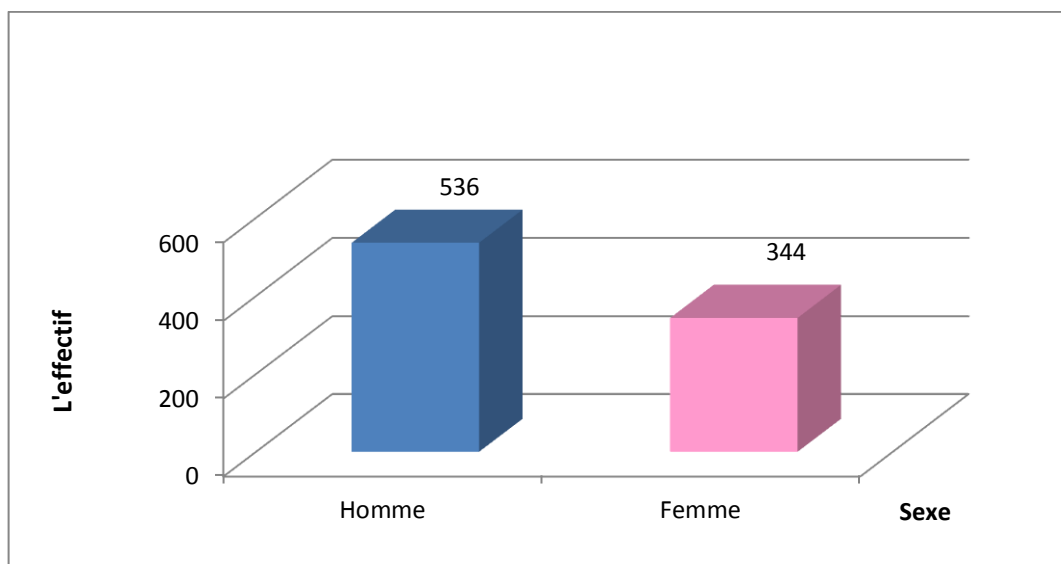
L'analyse de cet histogramme montre que la répartition de l'VHB chez la population étudiée, est hétérogène selon les quatre tranches d'âges étudiées (0-10 ans, 10-20 ans, 20-44 ans et >44 ans) :

L'infection par le VHB a été détectée chez les sujets âgés de moins de 10ans avec un taux plus faible; ce ci peut être expliqué par le fait que cette tranche d'âge regroupe dans sa majorité les enfants ayant bénéficié d'une vaccination systématique dès leur jeune âge selon le programme de l'OMS. Concernant les 2.83% d'infections peut être transmis par la maman pendant la période de grossesse ou l'allaitement.

Pour les tranches d'âge 10-20 ans et plus de 44 ans les variations de l'infection se rapprochent avec des taux respectivement 16.81% et 20.71%.

Pour la tranche d'âge 20 a 44 ans le taux d'infection est très élevée soit avec un pourcentage 60% ce résultat concorde avec celui de l'étude faite en CHU Tlemcen par Dr BENBAKHTI 2013 et ce de SBAI 2012.

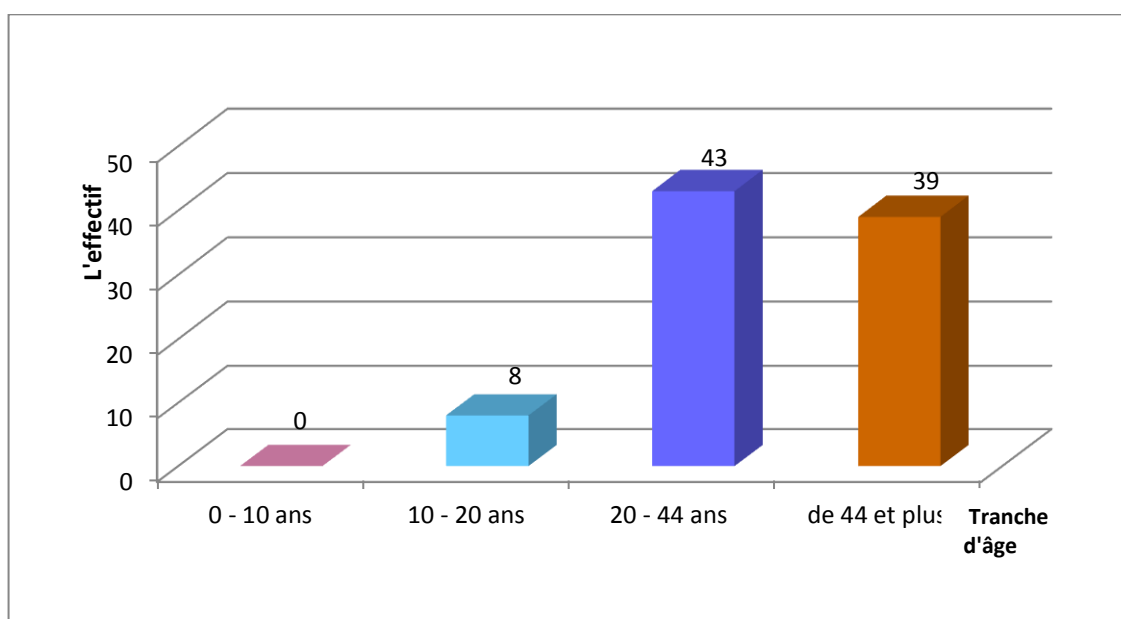
## 2. La répartition de l'Hbs selon le sexe



**Figure 28:** Répartition de l'Hbs selon le sexe.

Sur les 880 cas d'hépatite B enregistré dans la présente étude, il y a plus d'hommes soit (60.90%) que de femmes soit (39.09%). Selon l'étude qui a été faite par SBAI en 2012 sur l'hépatite virale B, cette variation suscite des questions sur la susceptibilité à l'infection selon le genre et/ou la différence de réponse immunitaire à l'infection (figure 25).

### 3. La répartition de l'Hcv selon les tranches d'âge

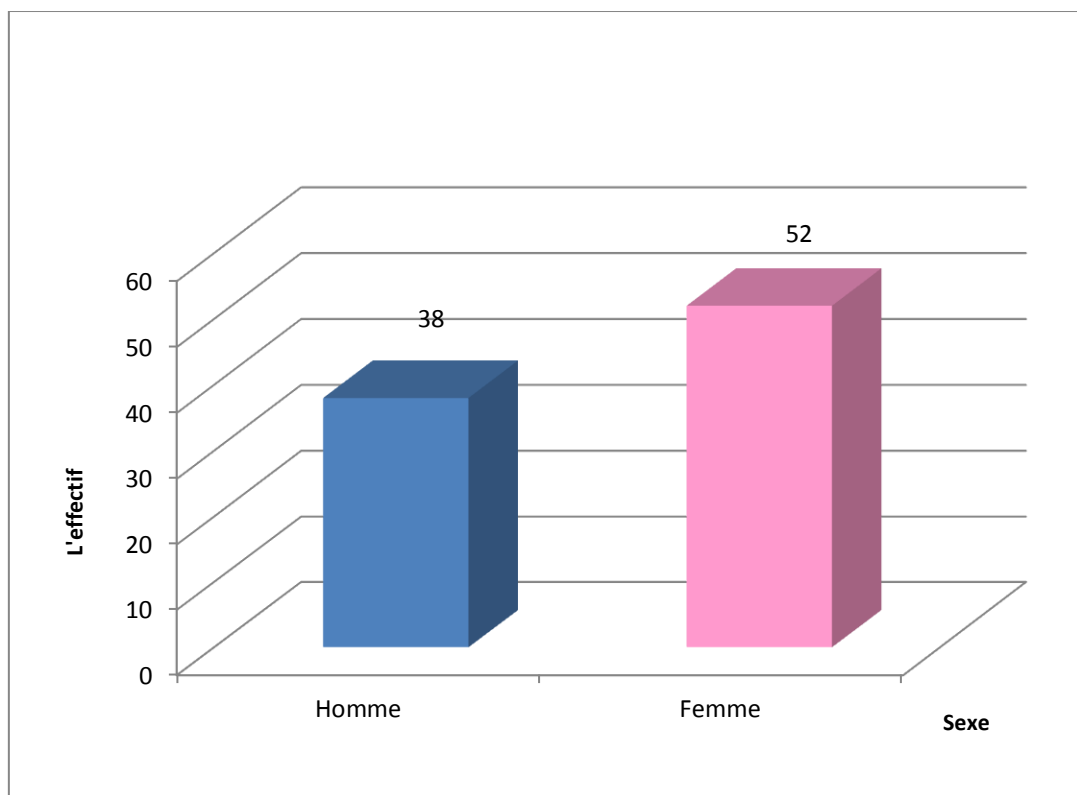


**Figure 29:** Répartition de l' Hcv selon les tranches d'âge.

L'analyse de cet histogramme montre que la répartition de l'Hcv chez la population de la région d'ELOUED est hétérogène selon les quatres tranches d'âges étudiées (0-10 ans, 10-20 ans, 20-44 ans, de 44 et plus) :

Aucune infection par l' Hcv n'a été détectée chez les sujets âgés de 0 à 10 ans et un taux de 8.88 % chez les personnes âgées entre 10 et 20 ans. La variation de l'Hcv est significativement plus importante, chez les sujets âgés de 20 à 44 ans, et presque de même chez les personnes âgées de 44 et plus.

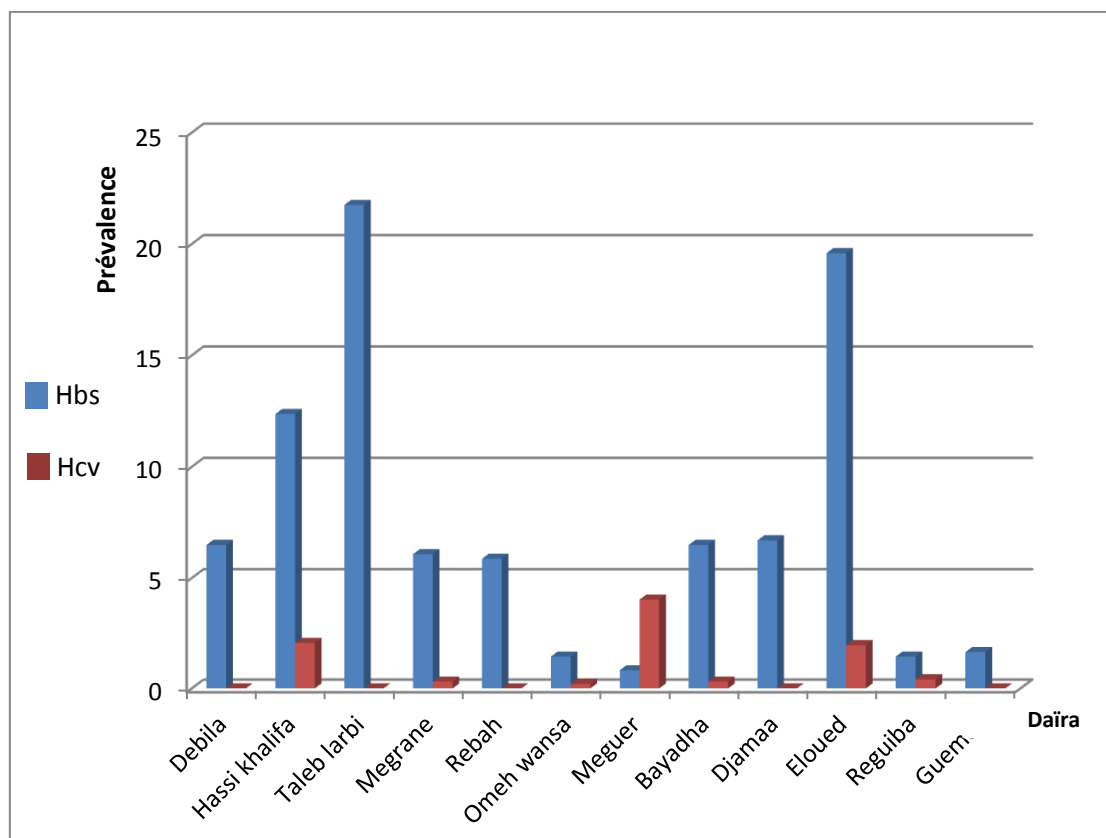
#### 4. La répartition de l'Hcv selon le sexe



**Figure 30:** Répartition de la prévalence de l'Hcv selon le sexe.

Le graphique du sexe montre qu'il y a dominance d'Hcv chez le sexe féminin par rapport au sexe masculins dans les 3 ans. La prédominance féminine peut se traduire par l'ignorance et l'alphabétisme de certaines femmes qui sont pour la plus part issus des zones rurales, des règles d'hygiène. Elle peut être due à une défaillance dans la stérilisation et la désinfection du matériel utilisé qui doit obéir à des règles rigoureuses en particulier dans les services d'accouchement.

#### 5. La distribution de l'Hbs et l'Hcv selon l'origine



**Figure 31:** La distribution de l’Hcv selon l’origine.

L’histogramme de la répartition de la maladie selon l’origine (daïra) montre que la daïra d’Etalb Laarbi est la représente par l’hépatite B suivi par les daïras d’El-Oued et de Hassi Khalifa avec des pourcentages successivement 21.75% et 19.58% et 12.37%. Concernant l’Hbs fluctue en dent de scie les maximum ont été enregistré dans la Daïra de Meguer.

Cette fluctuation hétérogène peut être due à l’isolation et la pauvreté des dairas frontalière, la densité de la population et le manque de mesures de prévention. Cependant la région considérée comme un carrefour d’échange et déplacement de la population africaine.

## Conclusion

L'hépatite virale est une affection hépatique d'origine virale. Compte parmi les maladies contagieuses à risque majeur sur la santé publique, durant notre existence à l'hôpital BEN AMOR DJILANI sur une période de trois mois ; Nous avons pu recenser 183 cas dont 177 HBs et 6HBc. L'étude des statistiques des trois dernières années montre que la prédominance masculine face à l'hépatite B était évidente, ceci s'explique par le manque d'hygiène et de prophylaxie.

Concernant l'hépatite C, les femmes présentent une prédominance par rapport aux hommes, ceci s'explique par l'ignorance et l'illettrisme de certaines femmes qui sont pour la plus part issus des zones rurales, des règles d'hygiène.

Les voies de contamination les plus fréquentes sont les soins dentaires, les hôpitaux essentiellement les salles d'accouchements et d'autres facteurs tel que el hidjama.

Le meilleur moyen thérapeutique set surtout préventif. Il est basé sur la Formation et l'information du personnel de santé, la sensibilisation du grand public par des slogans publicitaire sur les conséquences néfaste de cette maladie.

**Références**  
**Bibliographie**

## Références Bibliographie

1. AJANA F., 2006- L'hépatite virale B. encore et toujours d'actualité. Archives de pédiatrie. 13 :1269–1274.
2. AJANA F., 2006- Les variants du virus de l'hépatite B virale. Journal de pédiatrie et de puériculture. 19:52-55.
3. ALAMI O., 2010- Effet de la consommation subchronique de la tartrazine sur la structure histologique des reins. du foie et du cerveau chez la souris Swiss. memoire de magister. Université d'Oran Es- senia.99p.
4. AMRI I., HMAIED F., LOISY F., 2011- Détection du virus de l'hépatite A dans les
5. ANNE-AURELIE M., 2006- Etude des souches du virus de l'hepatite b dans les compartiments serique et leucocytaire chez des patients presentant une infection b occulte et chez des temoins. Thèse de doctorat. UNIVERSITE DE LIMOGES. 166p.
6. ANONYME., 2008- Le guide des examens biologiques. la Société Française de Biologie Clinique . 68p.
7. ASSELAH T., LADA O., BOYER N., 2008- Traitement de l'hépatite chronique B. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 32 : 749-768.
8. ATITAR I., ACHOUR J., AMRANI L., 2009- Prevalence of hepatitis B and C markers in high riskhospitalized patients in Morocco. Viral hepatitis / Arab Journal of Gastroenterology. 10: 61–71.
9. AYARI R., GORGI Y., AOUADI H., AYED-JENDOUBI S., AYED K., 2006- La PCR dans la détection de l'ADN du virus de l'hépatite B : choix des amorces. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 21 : 308–313.
10. BAGHRICHE I., 2011- Etude anatomopathologique des cirrhoses. Thèse magister, Université Mentouri Constantine. 113p.
11. BARRAUD H., BRONOWICKI JP., MOUGENEL JL et al., 2000- Vaccination contre l'hépatite B en France. Hépatogastro. 7 : 271-278.
12. BENBEKHTI S., 2013- HÉPATITES VIRALES CHRONIQUES B ET C:6<sup>ème</sup> Congrès Maghrébo-Français de Médecine Interne.Tlemcen.
13. BERTOLETTI A., D'ELIOS M., BONI C., DE CARLI M., ZIGNEGO AL., DURAZZO M., 1997- Different cytokine profiles of intraphepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections.Gastroenterology. 112:193-9
14. BERTONI R., SIDNEY J., FOWLER P., CHESNUT RW., CHISARI FV., SETTE A., 1997-Human histocompatibility leukocyte antigen-binding supermotifs predict broadly

- cross-reactive cytotoxic T lymphocyte responses in patients with acute hepatitis. *J Clin Invest.* 100:503-513.
15. BLOCK TM., MEHTA AS., FIMMEL CJ., JORDAN R., 2003- Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 22:5093-5107.
  16. BRUSS V., 2007- Hepatitis B virus morphogenesis. *World J Gastroenterol.* 13: 65-73.
  17. BRUSS V., GANEM D., 1991- The role of envelope proteins in hepatitis B virus assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 1059-1063.
  18. BUFFET C., 2003- Hépatite chronique virale B. *Revue Française des Laboratoires.* 358 :31-37.
  19. CATALA M., septembre 2007- Histologie: organes. systèmes et appareils. Université Pierre et Marie Curie. 102p.
  20. CHANG C., ZHOU S., GANEM D., STANDRING DN., 1994- Phenotypic mixing between different hepadnavirus nucleocapsid proteins reveals C protein dimerization to be cis preferential. *J Virol* 68:5225-5231.
  21. CHEMIN I., ZOULIM F., 2009- Hepatitis B virus induced hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters.* 286: 52–59.
  22. Clinique et Biologique. 26 : 1005-1012.
  23. coquillages en Tunisie par reverse transcription-nested PCR – recherche de corrélation entre la contamination virale et bactérienne. *Pathologie Biologie.*59 :217-221
  24. CRAMP ME., CARUCCI P., UNDERHILL J., NAOUMOV NV., WILLIAMS R., DONALDSON PT., 1998- Association between HLA class II genotype and spontaneous clearance of hepatitis C viraemia. *J Hepatology.* 29:207-13.
  25. DENIS F., 2004- [Hepatitis B vaccination in France: vaccination coverage in 2002]. *Bull Acad Natl Med.* 188:115-123.
  26. DENIS F., MOUNIER M., 2000- Le point sur la vaccination contre l'hépatite B. *Hygiene's*, 8:113-119.
  27. DENIS F., THIBAUT V., ALAIN S.,2003- Hepadnaviridae. Virus de l'hépatite B (HBV). In *Virologie humaine*. Edited by Huraux JM. Nicolas JC. Agut H. Peigue-Lafeuille H. Paris: ESTEM: 293-306.
  28. DÉNY P., ZOULIM F., 2010- Hepatitis B virus: From diagnosis to treatment. *Pathologie Biologie.* 58 : 245–253.
  29. DEUGNIER Y., Septembre 2014- POLYCOPIÉ HÉPATOLOGIE.
  30. DROUIN R., octobre 1997- augmentation de la sensibilité du foie au glucagon chez des sujets entraînés en endurance. *Mémoire.*112p.

31. DUBOIS F., ROINGEARD P., 1998- Biologie du virus de l'hépatite B. Médecine thérapeutique. 1 : 5-12.
32. DUCLOS-VALLEE JC., MABIT H., 2000- Petit MA: Les différents candidats récepteurs du virus de l'hépatite B. Virologie. 4:473-483.
33. EL HADDAD S., 2014- Le kyste hydatique chez l'enfant dans la région de KHEMISSSET, Thèse doctorat. UNIVERSITÉ MOHAMMED VSOISSI.138p.
34. EMILE C., 2009 Les variants du virus de l'hépatite B. OptionBio. 415: 20-21.
35. FERNHOLZ D., GALLE PR., STEMLER M., BRUNETTO M., BONINO F., WILL H., 1993- Infectious hepatitis B virus variant defective in pre-S2 protein expression in a chronic carrier. Virology. 194:137-148.
36. FLAGEUL M., novembre 2009- MISE AU POINT D'UNE THERAPIE GENIQUE DE LA MALADIE DE CRIGLER-NAJJAR DE TYPE 1 PAR DES AAV 8 RECOMBINANTS. Thèse doctorat. UNIVERSITE DE NANTES.147p.
37. FLASH I., 2006- Hépatite B : mieux la connaître pour mieux la traiter. Journal de pédiatrie et de puériculture.19 : 340–343.
38. GALLINA A., BONELLI F., ZENTILIN L., RINDI G., MUTTINI M., MILANESI G.,1989- A recombinant hepatitis B core antigen polypeptide with the protamine-like domain deleted self-assembles into capsid particles but fails to bind nucleic acids. 63:4645-4652.
39. GANEM D., 1996- Hepadnaviridae and their replication. In Field's virology. 3<sup>rd</sup> Ed edition. Edited by Fields BN. Knipe DM. Howley P. Philadelphia: Lippencott-Raven. 2738-2807
40. GANEM D., 2004- Prince AM: Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. N Engl J Med. 350:1118-1129.
41. GARCIA PD., RUTTER WJ., WALTER P., 1988- Targeting of the hepatitis B virus precore protein to the endoplasmic reticulum membrane: after signal peptide cleavage translocation can be aborted and the product released into the cytoplasm. 106:1093-1104.
42. GERLICH WH., LU X., HEERMANN KH., 1993- Studies on the Attachment and Penetration of Hepatitis-B Virus. JHepatol. 17: 10-14.
43. GOUDEAU A., 1998- La vaccination contre l'hépatite B : vingt ans d'expérience clinique. Virologie. 2:16-29.
44. HALFON P., POL S., BOURLIERE M., CACOUB P., 2002- Les génotypes du virus de l'hépatite B Implications cliniques. épidémiologiques et thérapeutiques. Gastroentérologie

45. HIDA M., 2010- LES HEPATITES VIRALES AIGUES CHEZ L'ENFANT EN MILIEU HOSPITALIER (Aproposde13cas). Thèse doctorat. UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FES.191p.
46. HILMER J K., ZLOTNICK A and BOTHNER B., 2008- Conformational Equilibria and Rates of Localized Motion within Hepatitis B Virus Capsids. *J. Mol. Biol.* 375: 581–594.
47. HURAUX J M., 2007- Virologie. Faculté de médecine Pierre et marie curie. Université ParisVI. DCEM1.
48. IZOPET J., 2010- Tropisme du virus de l'hépatite E. *Revue Francophone des Laboratoires*423 : 69-73.
49. KAMMERLANDER R., ZIMMERMANN H., 1998- Transmission de l' hépatite B. *Sozial- und Praventivmedizin* .43 : 105-107.
50. KAMON P.,FREJAVILLE JP., 1977- Guide des examens de laboratoire.Paris,pp:76-77.
51. KANN M., GERLICH W., 1998- Structure and molecular virology. In *Viral Hepatitis*. Volume Section III: Hepadnaviridae. 2<sup>nd</sup> Ed edition. Edited by Zuckerman AR. Thomas HC. London: Churchill Livingstone: 77-99.
52. KAY A., ZOULIM F., TREPO C., 2004- Structure cycle viral et variation du virus de l'hépatite B. In *Virus deshépatites B et Delta*. Edited by Denis F., Trepo C., Paris: Elsevier Médi/Bio: 15-40.
53. LAURENT V., juillet 2010- Stratégie de vectorisation d'acides nucléiques et de drogues anticancéreuses dans les cellules hépatiques en culture. Thèse doctorat. UNIVERSITE DE RENNES.260p.
54. LAYACHI N., 2013- l'effet combiné des vitamines c (acide ascorbique) et e( $\alpha$ -tocophérol) sur la toxicité du cadmium chez les rats wistar. these de Do. UNIVERSITE BAJI MOKHTAR –ANNABA- 131p .
55. LE DUFF Y., BLANCHET M., SUREAU C., 2009- The pre-S1 and antigenic loop infectivity determinants of the hepatitis B virus envelope proteins are functionally independent. *J Virol.* 83 : 12443–12451.
56. Magy N et al ., 2013- Appareil digestif, UMVF,20p.
57. MAHIOU H., 2009- Hépatites virales B Epidimologie: 21<sup>ème</sup> journées. Service de gastro-entérologie. BAB ELOUED.
58. MALARDE L., 2007- analyses de biologie médicale. 76P-
59. MARILYNE S., 2008- ETUDE DE LA TOXICITE DES MEDICAMENTS POSICOR ET MfNTEZOL EN CULTURE PRIMAIRE D'HEPATOCYTES. MEMOIRE.174p.

60. MILICH DR., CHEN MK., HUGHES JL., JONES JE., 1998- The secreted hepatitis B precore antigen can modulate the immune response to the nucleocapsid: a mechanism for persistence. *Journal of Hepatology*. 160:2013-2021.
61. MOUNA N; 2010- L'hépatite. Mémoire. Université Aboubakr Befkaid –Tlemcen. 77p.
62. NASSAL M., 1992-The arginine-rich domain of the hepatitis B virus core protein is required for pregenome encapsidation and productive viral positive-strand DNA synthesis but not for virus assembly. *Journal of Hepatology*. 66:4107-4116.
63. NEURATH AR., KENT SB., STRICK N., PARKER K., 1986- Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus. *Cell*. 46:429-436.
64. NICOLAS R., mai 2009- INFLUENCE DE LA LIBERATION FASCIALE DU FOIE SUR L'EVOLUTION DE LA DEPRESSION. mémoire .ITO.100p.
65. OUATTARA Y., Juin 1999- etude de l'activite des extraits aqueux de plantes hepatotropes sur le foie de souris soumises a une intoxication algue au tetrachlorure de carbone. these de 3<sup>ème</sup> cycle.98p.
66. PARAN N., GEIGER B., SHAUL Y., 2001- HBV infection of cell culture: evidence for multivalent and cooperative attachment. *Embo J*. 20:4443-4453.
67. PATIENT R., 2008- Hourieux C. Roingeard P. Morphogenèse du virus de l'hépatite B.
68. PAWLOTSKY J M., 2008- Les techniques virologiques de diagnostic et de suivi de l'hépatite B. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 32 : 56-63.
69. PETITGUILLAUME A., 2014- Dosimétrie Monte Carlo personnalisée pour la planification et l'évaluation des traitements de radiothérapie interne développement et application à la radiothérapie interne sélective (SIRT). Thèse doctorat. UNIVERSITÉ PARIS-SUD ÉCOLE DOCTORALE 517.268p.
70. POIRIER J., juillet 2003- Cours d'Histologie. Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie,86p.
71. RAIMONDO G., POLLICINO T., CACCIOLA I., SQUADRITO G., 200- Occult hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 46: 160–170.
72. ROSMORDUC O., PATERLINI P., POUPON R et al., 1999- Virus des hépatites et carcinome hépatocellulaire. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 23: 363-375.
73. SANOGO M., 2007- ETUDE DES ABCES AMIBIENS DU FOIE DANS LE SERVICE DE CHIRURGIE « A » DU CHU DU POINT G. Thèse de doctorat. UNIVERSITE DE BAMAKO. 103p.

74. SBAI A., 2012- EPIDEMIOLOGIE. GENOTYPE ET FACTEURS DE RISQUE DE L'HEPATITE VIRALE B AU MAROC. THESE DE DOCTORAT. UNIVERSITE MOHAMMED V – AGDAL . 165p.
75. SBAI A., BENNANI A., BENJOUAD A., 2007- Hassar. HBV genotypes in Morocco. *J Clin Virol*.38:184–185.
76. SEIFER M., ZHOU S., STANDRING DN.,1993- A micromolar pool of antigenically distinct precursors is required to initiate cooperative assembly of hepatitis B virus capsids in *Xenopus oocytes*. *J Virol* 67:249-257.
77. SEITZ S., URBAN S., ANTONI C., 2007- Cryo-electron microscopy of hepatitis B virions reveals variability in envelope capsid interactions. *EMBO J.* 26: 4160-4167.
78. SIRMA H., WEIL R., ROSMORDUC O., URBAN S., ISRAEL A., 1998- KREMSDORF D.BRECHOT C: Cytosol is the prime compartment of hepatitis B virus X protein where it colocalizes with the proteasome. *Oncogene*.16:2051-2063.
79. SOUACI F., 2006- mémoire: contribution à la mise en évidence de l'intérêt des indicateurs sérologiques et biochimiques dans le diagnostic de l'hépatite B. Diplôme d'étude supérieure en biologie. Option Biochimie. Université Ouargla. 10p.
80. SOUSSAN P., GARREAU F., BRECHOT C., KREMSDORF D., 2000- Une nouvelle protéine du virus de l'hépatite B. *Médecine/Sciences*. 16:855-857.
81. STUYVER LJ., LOCAMINI SA., LOK A et al., 2001- Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology*. 33 : 751-757.
82. TRAORE H., 2005- Etude des paramètres biologiques chez les donneurs de sang infectés par Le virus de l'hépatite C.Thèse de grande docteur en pharmacie. UNIVERSITE DE BAMAKO.63p.
83. VALIDIRE P., juin 2006- HISTOLOGIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE (Une introduction à l'anatomie pathologique). ISBN 2-8041-4910-2.Paris.618p.*Virologie*.12: 453-464.
84. Wagner A., Denis F., Ranger-Rogez S., Loustaud-Ratti V., Alain S., 2004- Génotypes du virus de l'hépatite B. *Imm Bio*.19:330-342.
85. WERLE B., ZOULIM F., 2001-Nouveaux traitements de l'hépatite B et techniques d'étude de la résistance virale. *Immunoanal Biol spec*.16: 158-168.
86. WOLFRAM H., THOMSEN G., THOMSEN R., 2003- Hépatologie clinique .*Médecine-Science*. Flammarion. Paris 35p.

87. ZAHARAH M., 2010- LES HEPATITES VIRALES B ET C ASSOCIEES AUX AUTRES INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES. Thèse de doctorat. UNIVERSITE DE MAHAJANGA. 103p.
88. ZIDANI A., 2011- Diagnostic biologique, histologique et physiopathologie de l'hépatite C chez des malades de la région de BATNA. MAGISTER. UNIVERSITE-EL HADJ LAKHDER- BATNA.83p.
89. ZOULIM F., 20-janvier-2000- Les mutations du Virus de l'hépatite B, 4<sup>ème</sup> journée annuelle du GemhepParis.
90. ZOULIM F., SEEGER C., 1994- Reverse transcription in hepatitis B viruses is primed by a tyrosine residue of the polymerase. J Virol. 68: 6-13.
91. ZUCKERMAN JN., HARRISON TJ., ZUCKERMAN AJ., 1998- Prevention. In Viral Hepatitis. Volume Section III. Hepadnaviridae. 2<sup>nd</sup> Ed edition. Edited by Zuckerman AR. Thomas HC. London: Churchill Livingstone. 245-251.

# **Les annexes**

## Les annexes

---

### Annexe I



Centrifugeuse de type (EBA 20)



Incubateur à 37C



Agitateurs (KLINE;KAHN)



Spectrophotomètre automatique de type  
(PHOTOCHEM ONE )

**Fiche technique**

Fiche N° :.....

Date : .....

Médecin : .....

Adresse : ..... Téléphone : .....

Facteurs démographiques :

Age : ..... Sexe : M  F

Taille du ménage : 2  3  4  5  >5

Nombre de fratrie : 0  1  2  3  4  5  >5

Facteurs socio-économiques :

Profession du père : ..... Profession de la

mère : .....

Enfant fréquentant : Un établissement scolaire : oui  non

Une crèche : oui  non

Conditions d'habitat et d'hygiène :

Milieu d'habitat : Urbain  périurbain  rural

Transfusion/ Injection :

Injection : oui  non  Transfusion : oui

Vaccination contre l'hépatite B et c : oui  non

Sérologies :

Hbs : positifs :  négatifs :

Hcv: positifs :  négatifs :

## Les annexes

	L'âge	Sexe	Fonction	Antécédent personne elle et familiale	Transfusin	El edjama	Extraction ou seins dentaires	accouchement	Usage de drogué par injection	Couffure
1	25	F	Femme ou foyer	-	-	-	+	-	-	+
2	30	M	Sans profession	+	-	-	+	+	-	-
3	31	F	Femme ou foyer	-	+	-	-	-	-	+
4	33	F	employé	-	-	-	+	-	-	+
5	35	F	Femme ou foyer	-	-	+	-	-	-	-
6	35	M	employé	-	-	+	+	-	-	-
7	29	F	Femme ou foyer	+	-	-	+	-	-	+
8	56	F	Sans profession	-	-	+	-	-	-	-
9	36	F	Femme ou foyer	-	-	-	+	-	-	+
10	29	F	Femme ou foyer	-	-	-	+	-	-	-
11	20	M	étudiant	+	+	-	-	-	-	+
12	53	M	Ouvrier et marceuvre nonagric	-	-	+	-	-	-	-
13	32	M	Sans foyer	-	+	-	-	-	-	-
14	25	M	étudiant	-	-	-	+	-	-	+

## Résumé

Ce travail nous a permis d'enrichir nos connaissances sur cette mystérieuse maladie virale qui constitue un vrai problème de santé publique. Nous avons pu découvrir les modes de transmission ainsi que la façon dont il faut se protéger.

On a pu constater que le dosage des paramètres biochimiques n'est pas spécifique pour confirmer une atteinte hépatique virale, on doit donc associer d'autres examens notamment le test immuno-enzymatique (ELISA).

Les résultats de notre étude ont attiré notre attention sur le fait que la maladie de l'hépatite B est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes ; alors que l'hépatite C est plus fréquente chez le sexe féminin que chez le sexe masculin. La maladie répartit de manière hétérogène à travers les dairas de la willaya.

En fin nous souhaitons que ce travail se suivit par d'autres travaux plus approfondis.

**Mots clés:** le foie, l'hépatite virale, contamination, transaminase, test immuno-enzymatique (ELISA).

## ملخص

سمحت لنا هذه الدراسة بإثراء معلوماتنا حول مرض الالتهاب الكبدي الفيروسي، الذي يمثل مشكلة صحية حقيقية، كما تعرفنا على طرق انتقاله وكيفية الوقاية منه. واستنتجنا بأن المعايير البيوكيميائية ليست كافية لتحديد مرض الالتهاب الكبدي الفيروسي، لذلك يجب أن يتبع باختبارات أخرى بما في ذلك الطرق الإنزيمية المناعية (ELISA). توصلنا من خلال نتائج دراستنا إلى أن الالتهاب الكبدي الفيروسي 'ب' أكثر شيوعاً عند الرجال مقارنة بالنساء. بينما الالتهاب الكبدي الفيروسي C شائعاً عند الإناث أكثر منه عند الذكور، كما ينتشر المرض بنسب متباينة عبر مختلف دوائر الولاية.

**الكلمات المفتاحية:** الكبد، الالتهاب الكبدي الفيروسي، عدوى، ترنساميناز، الإنزيمية المناعية.