

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

République du Mali  
*Un Peuple-Un But- Une Foi*



UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET  
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



*Faculté de Médecine et*

*(FMOS)*

Année universitaire : 2018-2019

N° /...../

**THESE**

**PREVALENCE DU VIRUS DE L'HEPATITE C CHEZ  
LES HEMODIALYSES CHRONIQUES DANS LE SER-  
VICE DE NEPHROLOGIE ET D'HEMODIALYSE AU  
CHU DU POINT G.**

Présentée et soutenue publiquement le 20/11/2019 devant la Faculté de Médecine et  
d'Odontostomatologie

Par :

***M. Abdoul Aziz COULIBALY***

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

**Jury**

**Président : Pr Ibrahima I MAIGA**

**Directeur : Pr Saharé FONGORO**

**Co-Directeur : Dr Hamadoun YATTARA**

**Membre : Dr Seydou SY**

# **PREVALENCE DU VIRUS DE L'HEPATITE C CHEZ LES HEMODIALYSES CHRONIQUES DANS LE SERVICE DE NEPHROLOGIE ET D'HEMODIALYSE DU CHU DU POINT G.**

Je dédie ce travail à :

**ALLAH**, le Tout puissant, Clément et Miséricordieux de m'avoir donné la santé, le courage et la force nécessaire de mener à bout ce travail. J'implore Dieu afin qu'il me guide sur le droit chemin tout en m'accordant son aide, du recours et de l'assistance.

A notre prophète Muhammad (PSL).

La voie que vous nous avez montrée est la meilleure, qui prône, la justice, l'équité, la paix, la tolérance et le respect de la dignité. Que la paix et le salut d'Allah soient sur vous.

## **A Mes très chers parents**

A qui je dois tant

### **A ma mère Tenindiè COULIBALY**

Sans toi maman, je ne serais ce que je suis devenue aujourd'hui. Ce travail est le fruit de tes acharnements et de longues années de sacrifices que tu as consenti afin que je puisse parvenir à ce résultat.

Je te demande maman en plus de ta bénédiction et de tes conseils de continuer à prier pour moi afin que je puisse être un modèle à suivre.

Maman toi qui m'a soutenu jusqu'au bout, toi qui était présente durant mes moments de faiblesse, un seul mot ne saurait décrire ce que je ressens envers toi.

### **Je t'aime**

Maman je te demande pardon pour tout ce que je t'ai fait endurer, par la petite santé que j'avais, les nuits passées dans les cliniques, les heures d'attente de résultats des examens et en retour pas un mot gentil de ma part.

Maman tu seras toujours pour moi un modèle de part, ta qualité, ta persévérance et ton amour. Tu m'as appris le sens du travail, de la responsabilité et de l'honnêteté,

### **Je te remercie.**

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs.

## **A père Bourama COULIBALY**

Aucun mot ne saurait exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.

C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession et c'est à travers tes critiques que je me suis forgée.

Papa ton rêve est en train de devenir réalité ; voir tes enfants épanouis et réussir dans leur vie professionnelle.

Que dieu t'accorde bonheur, santé et longue vie.

### **A mes Frères et Sœurs: Oumar, Sogona, Adama, Mamoutou**

J'ai toujours pu compter sur vous quel que soit le moment. La vie est un dur combat que nous devons surmonter avec courage et persévérance. L'amour et la paix dans lesquels nous avons été éduqués doivent être notre force indestructible. Restons unis et soyons à la hauteur de nos parents.

**A mon épouse Fatoumata Doumbia** : D'avoir toujours été là à mes côtés et de m'avoir soutenue quotidiennement.

**A toute victime de l'Hépatite C à travers le monde** : Particulièrement aux plus démunies qui payent le lourd tribut de cette maladie, à travers son impact socio-économique.

### **Mes tantes et oncles**

Grand merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vos soutiens et encouragements ne m'ont pas manqué. Recevez ce travail en signe de reconnaissance.

### **Mon maître Professeur Saharé FONGORO :**

Homme de sciences, modeste, humble et d'une disponibilité constante. Vos qualités humaines font de vous un maître très respecté et admiré par ses élèves. Veuillez recevoir l'expression de notre profonde reconnaissance.

**Au Mali** : tu traverses une période difficile, courage, ta marche vers un peuple, un but, une foi, est ta devise.

**A tous ceux qui ont apporté leur soutien moral et matériel pour la réalisation de ce travail et que nous avons omis de citer.** Nous les remercions de tout cœur. Merci pour votre soutien.

## **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

**A notre Maître et président du jury**

**Professeur Ibrahima I MAIGA**

**Chef de service du laboratoire et de biologie médicale et d'hygiène hospitalière du CHU du Point G,**

**Responsable de l'enseignement de Bactériologie-Virologie à la FMOS.**

**Ancien Vice Doyen à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.**

**Cher Maître**, c'est un honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury et de pouvoir une fois de plus bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de ce travail. C'est ici l'occasion pour nous de vous rendre hommage, vous dire combien nous avons été séduit par la qualité de votre enseignement, votre rigueur scientifique.

Veillez accepter cher maître, l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

**A notre maître et juge**

**Docteur Seydou SY**

**Maître assistant à la faculté de Médecin et d'odontostomatologie**

**Spécialiste en Néphrologie**

**Patricien hospitalier au CHU du Point G**

**Cher maître** Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de participer à ce jury. Votre simplicité, votre disponibilité font de vous un homme aux qualités humaines exceptionnelles.

Veillez accepter cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance

**A notre maitre et co-directeur**

**Dr Hamadoun YATTARA**

**Maître assistant au CHU du point G**

**Responsable de l'hospitalisation du service de néphrologie et  
d'hémodialyse**

**Spécialiste en Néphrologie**

**Praticien hospitalier**

Cher maitre, votre simplicité, votre modestie, votre humilité font de vous un maître admirable. Trouvez ici cher maître, l'expression de notre profond respect.

**A notre maître et Directeur de thèse**

**Pr Saharé FONGORO**

**Officier de l'ordre de mérite de la santé**

**Chef de service de Néphrologie et d'Hémodialyse du CHU du point G.**

**Praticien hospitalier**

Homme de sciences, modeste, humble et d'une disponibilité constante. Vos qualités humaines font de vous un maître très respecté et admiré par ses élèves. Veuillez recevoir l'expression de notre profonde reconnaissance.



## LISTE DES ABREVIATIONS

- **Ac:** Anticorps
- **Ag:** Antigène
- **ALAT:** Alanine Amino Transférase
- **Anti-HBc:** Anticorps anti-HBc
- **Anti-HBs:** Anticorps anti-HBs
- **ASAT :** Aspartate Amino Transférase
- **CHU :** Centre Hospitalier Universitaire
- **CV :** Charge Virale
- **FMOS :** Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
- **Ig G :** Immunoglobuline G
- **Ig M :** Immunoglobuline M
- **OMS :** Organisation Mondiale de la Santé
- **PCR :** Polymérase Chain Réaction
- **TP :** Taux de Prothrombine
- **VHB :** Virus de l'Hépatite B
- **VHC :** Virus de l'hépatite C
- **VIH :** Virus de l'Immunodéficience Humaine
- **VS :** Vitesse de sédimentation
  
- **In VS :** Institut de Veille Sanitaire

## Sommaire

I. INTRODUCTION .....	
II. OBJECTIFS: .....	
1. OBJECTIF GÉNÉRAL .....	
2. OBJECTIFS SPECIFIQUES .....	
III. GÉNÉRALITÉS: .....	
1. Epidémiologie l'hépatite virale C : .....	
2. Le virus de l'hépatite C : .....	
3. Cycle du virus de l'hépatite viral : .....	
4. Variabilité génétique.....	
5. L'évolution de l'hépatite virale C.....	
IV. METHODOLOGIE .....	
V. RESULTATS .....	
VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION .....	
VII. CONCLUSION .....	
VIII. RECOMMANDATIONS .....	
IX. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES: .....	

## **I.INTRODUCTION**

L'insuffisance rénale chronique est le stade ultime d'évolution de toute néphropathie. Elle désigne l'impossibilité définitive et irréversible pour les reins d'assurer leurs fonctions (d'excrétion, de sécrétion, et endocrinienne).

Elle est souvent d'installation insidieuse, les manifestations cliniques extra-rénales apparaissent à partir d'une réduction de 30% de la valeur normale de la fonction rénale (1).

Cette réduction entraîne une accumulation des substances provenant du catabolisme et une perturbation de l'hémostase.

Au stade terminal de l'évolution de l'IRC la survie des patients n'est possible que si un traitement de suppléance est institué (hémodialyse périodique, dialyse péritonéale, transplantation rénale).

L'hémodialyse périodique est la méthode la plus utilisée (plus de 90 % de l'insuffisance rénale chronique) (2), consiste en un échange au travers d'une membrane semi-perméable entre les substances dissoutes dans le sang du patient et une solution saline de composition électrolytique voisine à celle du plasma normal. Son rythme habituel est de trois séances de quatre heures par semaine. Cette suppléance induit de nombreuses complications dont les hépatites virales.

Les hépatites virales sont des infections systémiques à transmission oro-fécale, parentérale et sexuelle qui atteignent le foie, entraînant des lésions inflammatoires, des altérations dégénératives et une élévation des transaminases (3).

Elles sont fréquentes chez les hémodialisés chroniques(HDC). Sont mis en cause le virus de l'hépatite B (HBV), le virus de l'hépatite C

(HCV), le cytomégalovirus (CMV) et virus de l'immunodéficience humaine acquise (VIH) (4). L'hépatite C représente la principale cause des hépatites post-transfusionnelles. Elle est grave en raison du risque élevé de passage vers la chronicité (5).

Depuis sa découverte en 1989, le virus de l'hépatite C a émergé comme étant, en majeure partie, l'agent étiologique des maladies du foie dans la plupart des régions du globe.

Au niveau mondial, l'OMS a estimé que 170 Millions de personnes environ, soit 3 % de la population sont infectées par VHC et exposées au risque de cirrhose et de cancer du foie (6,7).

La séroprévalence en France est de 1,2 %, soit environ 600 000 personnes infectées (7).

En Afrique cette séroprévalence est variable selon les pays.

Ainsi elle est de 0,26 % en Afrique du sud (8), et 13,5 % en Egypte (9).

Au Mali elle est de 45,20% selon une étude réalisée en 2014 (13).

Chez les hémodialysés, la prévalence atteint 80 % dans certains pays, au Maroc elle est de 32 % (10).

En France, cette prévalence varie entre 3 à 15 % (6).

## **II. OBJECTIFS :**

### **1. OBJECTIFS GENERAL**

Etablir la prévalence et facteurs de risque des virus de l'hépatite virale C dans l'unité d'hémodialyse du CHU point G.

### **2. OBJECTIFS SPECIFIQUE**

- Déterminer la prévalence de l'infection par les virus de l'hépatite C ;
- Déterminer la prévalence de la Co-infection HVC, HVB.
- Décrire les facteurs de risque de contamination de l'hépatite C.

### **III. Généralités :**

Rappels sur les hépatites virales :

les hépatites virales sont secondaires à une infection virale, elle représente un groupe de maladies du foie caractérisées par une inflammation du parenchyme hépatique. L'hépatite est l'expression clinique de cette infection.

Il existe 5 virus hépato-tropes : A, B, C, D et E.

Tous ces virus peuvent être responsables d'hépatites aiguës qui sont la plupart du temps asymptomatique.

Seuls les virus B et C peuvent être responsables d'hépatite chronique.

Une hépatite chronique correspond à une persistance de l'infection virale qui peut entraîner sur le long terme une fibrose pouvant elle-même évoluer vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellaire (11).

Les virus B et C pénètrent dans l'organisme soit par voie sanguine (VHB et VHC), soit par voie sexuelle (VHB surtout).

Ils pénètrent dans les cellules hépatiques et s'y multiplient.

Les nouveaux virus ainsi produits vont être libérés dans le sang et infecter les cellules voisines, ils modifient la cellule hépatique en y incorporant leurs propres structures. De ce fait la cellule est repérée comme étrangère par les cellules spécialisées de la défense de l'organisme qui vont la détruire (lymphocytes) (13).

#### **1. Epidémiologie de l'hépatite C**

Le virus de l'hépatite C est responsable d'environ 20% des cas d'hépatite aiguës et 70% des cas d'hépatites chroniques.

L'hépatite chronique C est une des causes majeures de cirrhose et de cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire).

L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité expliquent l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés.

### **A. Prévalence de l'hépatite C**

L'hépatite C est une maladie relativement fréquente. On estime qu'environ 170 millions d'individus, soit 3% de la population mondiale, sont infectés par le virus de l'hépatite C (13, 14, 15), environ 150 millions d'entre eux sont infectés chroniquement, 3 à 4 millions de personnes sont nouvellement infectées chaque année.

Plus de 350000 individus meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l'hépatite C. L'hépatite C est une des causes majeures de cirrhose et de cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire).

L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité expliquent l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés.

La prévalence varie énormément d'une zone géographique à une autre.

En Amérique, la séroprévalence est de 1 à 1,9% tout comme pour l'Europe et l'Inde. L'Afrique de l'Ouest et l'Afrique centrale paraissent quant à elles être des zones de haute endémicité avec une séroprévalence supérieur à 3%.

L'Afrique du sud est relativement épargnée avec une prévalence inférieure à 3%.

Au Mali la séroprévalence VHC était de 25% de toutes les hépatopathies confondues.

L'Egypte a la plus forte prévalence dans le monde entier avec 9% et jusqu'à 50% dans certaines zones rurales. Cette forte prévalence s'explique par le fait que l'Egypte a connu une grande campagne de

lutte contre la schistosomiase, et cette dernière a débuté au début des années 60 jusqu'au milieu des années 80.

Cette campagne nationale a entraîné un traitement de près de 7 millions d'Égyptiens par injections intraveineuses des sels d'antimoine, ces injections étaient réalisées en utilisant du matériel à usage multiple provoquant ainsi une vague de contamination massive.

### **-Chez les nouveaux donneurs de sang**

Le dépistage des anticorps anti-VHC est devenu obligatoire en mars 1990 et la recherche de l'ARN du VHC depuis juillet 2001.

En 2012, sur 383 000 donneurs seulement 129 ont été dépistés avec des anticorps anti-VHC positifs, parmi ces individus 60% se sont avérés avoir un ARN positif.

On observe une diminution de l'incidence avec les années, la prévalence des anticorps anti-VHC a été divisée par 5 entre 1992 et 2005, par 3 entre 2002 et 2012. Cette importante baisse de l'incidence peut s'expliquer par une amélioration de la sélection des donneurs ainsi des techniques de dépistage.

### **-Chez les populations exposées**

L'enquête de l'InVS de 2004 a estimé la prévalence des anticorps anti-HVC à 1,69% chez les personnes nées en zones moyenne endémie comme l'Afrique du nord, le sub-saharienne, l'Asie, le pacifique et le sous-continent indien. Cette dernière est estimée à 10,17% chez les personnes nées en orient (58).

Chez les usagers de drogues la prévalence d'anticorps anti-HVC était en 2004 à 55,7%.

### **- Hépatite C en hémodialyse**

#### **. Prévalence**



L'hépatite C constitue un problème de santé à l'échelle mondiale. L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 3% de la population mondiale sont infectées par le virus de l'hépatite C. Chez les hémodialysés, la prévalence atteint 80% dans certains pays, au Maroc elle est de 32% selon le registre marocain de dialyse (16).

Quel que soit le pays, la prévalence des anticorps anti-VHC en hémodialyse est plus élevée que dans la population générale. Elle est de 20% en Europe du sud (26), 15 à 42% en France (27, 28), moins de 5% en Europe du nord (26) et 10 à 50% aux Etats-Unis (30). Il importe de noter qu'à l'intérieur d'un même pays, la prévalence varie d'un centre à un autre (30, 31). Au cours de la dernière décennie, la prévalence des anticorps anti-VHC chez les hémodialysés tend à diminuer mais elle reste toujours à des niveaux élevés (32).

### **. Incidence**

Des études prospectives monocentriques (33, 34) ou multicentriques (32, 35, 36) ont permis d'établir l'incidence de l'infection à VHC en hémodialyse. L'incidence annuelle varie selon les études entre 0% et plus de 10%. Plusieurs études ont montré une diminution des chiffres d'incidence au cours des dernières années (32, 37) mais pas toutes (29, 30).

La diminution globale de l'incidence est vraisemblablement liée à la réduction de la transmission du virus par transfusion après 1990 mais également à un meilleur respect des règles d'hygiène universelles (38).

### **. Mécanismes de transmission**

les données disponibles montrent que l'infection virale C peut trouver un milieu propice à sa diffusion dans les unités de dialyse.

### **. Eléments en faveur d'une transmission nosocomiale non transfusionnelle**

La comparaison de la population générale et de la population des hémodialysés indique une prévalence élevée de l'infection chez ces der-

niers. Plusieurs éléments sont en faveur d'une transmission nosocomiale non transfusionnelle du VHC.

Trois principaux mécanismes peuvent théoriquement contribuer à la transmission nosocomiale du VHC chez les hémodialysés :

- le personnel soignant infecté par le VHC.
- les générateurs de dialyse contaminés.
- la transmission croisée lors de soins.

### **. Générateur de dialyse:**

Il a été montré dans une étude portugaise que l'incidence de l'infection à VHC en hémodialyse était la plus élevée dans des unités où les dialyseurs étaient systématiquement réutilisés quel que soit le statut VHC (39). Une étude à Taïwan a également montré que la prévalence des anticorps ant-VHC était plus élevée chez les sujets pour lesquels les dialyseurs étaient réutilisés (40).

Dans des pays où les dialyseurs sont à usage unique, la transmission du virus par l'intermédiaire des générateurs a été évoquée à des multiples reprises mais elle n'a jamais été prouvée (37, 41, 42).

La transmission du VHC pourrait avoir été liée à l'absence de stérilisation des générateurs entre les séances (42). Dans d'autres études, l'absence de désinfection des générateurs entre chaque séance n'était pas associée à un risque accru d'infections (32, 38).

### **. Incidence de l'hépatite C**

Dans les années 1970-90, les modes de contaminations les plus répandus ont été la transfusion du sang et les produits dérivés du sang, l'exposition nosocomiale ainsi que l'usage des drogues par voie IV. De nos jours l'usage de la drogue est la cause principale des nouvelles contaminations en rapports avec le partage des seringues ou des petits matériels notamment le coton.

## **B .Facteurs de risque**

### **-Transfusion**

Elle a été l'une des premières causes reconnues, elle a joué un rôle prépondérant dans la diffusion de l'infection jusque dans les années 1990.

Le nombre de sujets infectés par voie transfusionnelle au cours des dernières décennies a été estimé à entre 100 000 et 400 000 personnes (18).

La contamination était due aussi bien aux transfusions de sang venant d'un donneur unique, qu'aux produits stables (médicaments dérivés du sang) obtenus à partir de multiple donneurs.

Le risque transfusionnel était lié à plusieurs facteurs :

- \*la prévalence du VHC chez les donneurs
- \*la date de la transfusion
- \*le nombre et types de produits transfusés

### **-Les drogues**

L'usage de drogue reste le facteur de risque le plus important. Malgré la politique de réduction des risques dès 1987, le risque de transmission du VHC lié à la toxicomanie n'a pas diminué aussi vite que celle du VIH.

Cette diminution moindre par rapport au VIH peut s'expliquer par une meilleure résistance du VHC en dehors du milieu biologique ainsi que par une plus forte consanguinité.

### **-La transmission nosocomiale**

Du fait d'un renforcement des méthodes d'asepsie la transmission du VHC est en nette diminution. Pourtant cette dernière a joué un rôle très important bien que difficile à évaluer dans les années 1950-1970. A cette époque le matériel à usage unique n'existait pas et les méthodes de stérilisation et désinfection étaient inefficaces pour éliminer le VHC.

Et cette transmission peut se faire via les mains du personnel soignant, par un matériel mal désinfecté ou par l'intermédiaire d'objets souillés.

De même les chirurgies invasives peuvent être une source de transmission du VHC, en particulier lors d'une biopsie.

### **-Transmission professionnelle**

L'exposition professionnelle liée à une blessure accidentelle avec du matériel souillé telles que des aiguilles reste un risque de transmission mineure.

Le risque a été estimé à seulement 1,8% après exposition au sang d'un patient contaminé, ce dernier augmente avec la charge virale du patient (58).

A ceux-ci s'ajoute la transmission familiale et iatrogène qui est faible.

### **-Transmission non identifiée**

De nos jours environ 20% des cas d'hépatites C restent inexplicables. Plusieurs hypothèses peuvent être émises :

\*Facteur de risque dissimulé par le malade (ex : usage de drogue)

\*Facteur de risque méconnu ou oublié (tatouage, transfusion...)

### **C. Prévention**

L'hépatite C est un problème majeur de santé publique notamment chez les usagers de drogues. La prévalence est de 0.84 % chez la population française et de 44% chez les usagers de drogue. Environ 5000 personnes par an se contaminent dont 70% sont des usagers de drogues. Il est donc important d'arriver à prévenir ces nouvelles contaminations et d'arriver à limiter ce phénomène de « réservoir » chez les drogués.

La prévention passe avant tout par des mesures prises au niveau national, il s'agit de stratégie de prévention et de réduction des risques (=RDR). Cette prévention demande l'intervention de tous les acteurs : hépatologues, infectiologues, associations de patients, centres d'addictologie...

Chez les usagers de drogues la prévention passe par deux éléments majeurs : l'accès aux seringues et les traitements de substitution aux opiacés (58).

En 1987, une politique de prévention des risques chez les usagers de drogue a été lancée par M.Bazach avec la mise à disposition de seringues en vente libre, mise à disposition de stéribox, création de centre de RDR...

Cette prévention a permis une légère diminution des contaminations liées au VHC chez les usagers de drogue. Pourtant cette diminution reste minime car le VHC est extrêmement résistant dans le milieu extérieur et dans beaucoup de cas un seul et unique partage de matériel suffit à être contaminant.

Les usagers de drogues bien que sensibilisés aux risques liés au VIH continuent à banaliser l'infection par le VHC, cette banalisation pourrait s'expliquer par le fait que l'hépatite C reste longtemps asymptomatique.

Le traitement de substitution aux opiacés (=TSO) permet de diminuer chez les patients la fréquence des injections.

Pourtant chez de nombreux patients ces traitements de substitution ne sont pas utilisés comme prévu par voie orale mais par injection ou inhalation.

Objectifs des TSO :

- \*Disposer de médicaments per os peu ou pas injectables

- \*Donner accès à un nouveau type de TSO avec des voies d'administration injectables

Une étude réalisée chez les usagers de drogue a permis de montrer que ni les TSO seuls, ni les programmes d'échange de seringues (PES) seuls ne permettent de diminuer l'incidence de l'infection. Seuls des programmes associant TSO, mise à disposition de seringues et sensibilisation aux risques permettent une diminution significative de l'incidence.

Le risque lié au partage du petit matériel est souvent méconnu, il est important de proposer aux usagers de drogues des séances éducatives à la fois théoriques et pratiques.

Il est important de proposer une offre de soin globale et coordonnée dans un même lieu fréquenté par les usagers de drogues, le traitement devra être le plus précoce possible pour limiter les risques de transmission.

La sécurité transfusionnelle passe par une sélection stricte des donneurs de sang et par un dépistage systématique des dons de sang, recherche des anticorps anti-VHC et de l'ARN du VHC.

En conclusion la prévention de l'hépatite C est un enjeu majeur de santé publique.

## **2. Les virus de l'hépatite C**

### **2.1. Définition de l'hépatite C**

En 1970 après l'introduction en routine des tests pour les hépatites A et B, il a été mis en évidence qu'un certain nombre de patients ne présentaient malgré les signes cliniques aucun marqueur d'infection par ces deux virus (58).

A la suite de cette découverte en 1975, Feinstone a avancé l'hypothèse d'une hépatite << non A, non B >>.

En 1989, grâce à une collaboration entre Houghton et D. Bradley, un clone a été identifié par technique de clonage moléculaire. Ce dernier ayant les caractéristiques d'un nouveau génome viral correspondant au virus de l'hépatite C (58).

Le virus de l'hépatite C est retrouvé dans le sang d'une personne infectée, il peut demeurer environ 5 à 7 semaines à l'air libre. Il existe 6 génotypes d'hépatites C ainsi qu'un grand nombre de sous types.

En mars 1990, le dépistage systématique des anticorps anti HVC sur les dons du sang est rendu obligatoire. Cette mesure va diminuer considérablement le risque de l'hépatite post-transfusionnelle qui était estimé à environ 10%.

\*Classification :

Le virus de l'hépatite C est classé dans la famille des flaviviridae. Cette famille est constituée de 3 genres :

\*Flavivirus : virus de la fièvre jaune, de l'encéphalite à tique et

japonaise, du virus de la dengue...

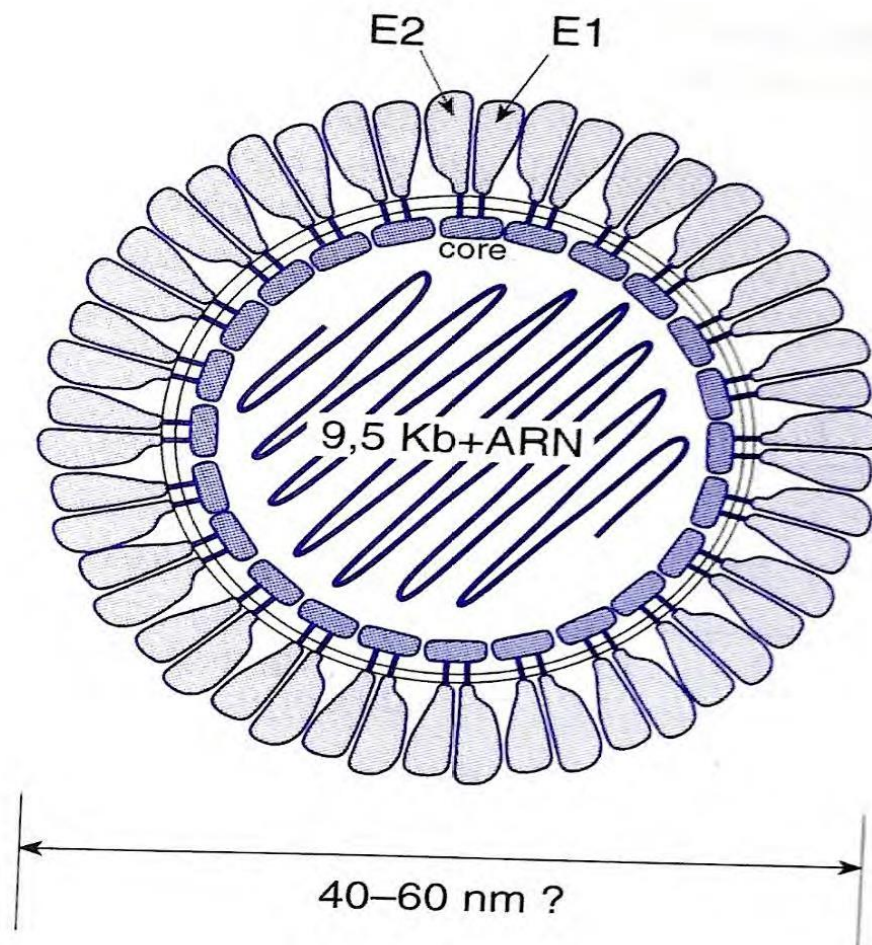
\*Pestivirus : fièvre porcine, diarrhée virale bovine...

\*Hepacivirus : VHC

## 2.2 Structures :

Le VHC est virus composé de d'un génome à ARN monocaténaire de polarité positive de 9,6kb qui code pour une polyprotéine de 3010 acides aminés. Le génome est contenu dans une capsidie icosaédrique qui est elle-même entouré d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire.

Des glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 sont ancrées au niveau de l'enveloppe viral. Ce petit virus enveloppé à un diamètre de 55-65nm, sa densité est variable ; on explique cette variabilité par l'association du virus avec des lipoprotéines de densité différente. La circulation du VHC pourrait se faire sous forme de nucléocapsides non enveloppées, leurs rôles restent encore inconnus.



### 2.3 Sensibilité :

Le VHC étant un virus enveloppé il est sensible aux solvants organiques et aux différents détergents. Le virus est également sensible à la chaleur portant un traitement de sang 60° pendant dix heures ne permet pas d'éliminer toutes les particules virales. (20)

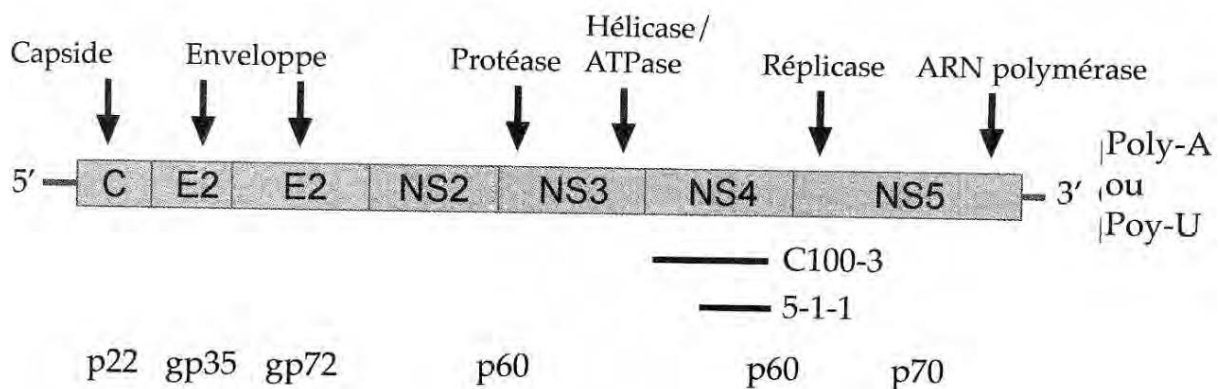
### 2.4 Le génome:

Le génome du VHC est constitué d'un ARN simple brin de polarisation positive, le cadre de lecteur ouvert est unique et composé d'environ 9100 nucléotides. Il code pour une polyprotéine précurseur unique d'environ 3010 acides aminés qui sera ensuite scindée par les protéases virales en une dizaine de protéines virales structurales de



capside (capside C), d'enveloppe (E1 et E2) ainsi qu'une petite protéine associée aux membranes la p7 et en protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS5A et NS5B).

Le génome est scindé en 3 régions distinctes : la région 5' non codante, la région structurale, la région non structurale et une courte région non codante impliquée dans l'initiation de la réplication virale (21).



#### 2.4.1 Site interne d'entrée du ribosome : la région 5'

L'extrémité 5' non codante a une séquence de 342 nucléotides dépourvu de coiffe méthylée, elle reste très conservée au sein des différents génotypes. Elle a un rôle dans la régulation des fonctions virales et est impliquée dans le processus d'initiation de la traduction. Cette région a la capacité de lier les ribosomes en région 5' terminale (49). Le site d'entrée du ribosome est une structure complexe composée de 8 boucles en épingle à cheveux qui lie les facteurs de l'hôte. (19). Ce site interne d'entrée du ribosome appelé IRES forme un complexe avec la petite sous unité ribosomale 40S et les facteurs de traductions essentiels à la production des protéines virales. L'IRES recouvre la région NC 5' ainsi qu'une petite partie de la région codant la protéine C (région structurale), ce dernier est indispensable à la transcription coiffe dépendante de l'ARN viral (19).

Un micro ARN (miR-122) exprimé dans les hépatocytes permettrait de faciliter en culture cellulaire la réplication de l'ARN du VHC en interagissant avec la région 5'NTR. (58)

#### **2.4.2. Région codant les protéines virales**

La région 5' non codante est suivie par le cadre de lecture ouvert, ce dernier débute par le codon AUG initiateur de la traduction.

Cette région code les protéines structurales, elle comporte 3 gènes distincts, ce grand cadre de lecture ouvert (ORF) se situe à la suite de la région 5'NC (19). Sa traduction conduit à la synthèse d'une polyprotéine qui sera ensuite clivée sous l'action des protéases cellulaires et virales. Ce clivage va donner naissance aux protéines virales structurales (E1, E2, Protéine C) et non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B), p7 et la protéine F. La plupart de ces protéines ont un rôle dans la persistance virale et la pathogénèse ainsi que dans la réplication et l'assemblage du virus, elles sont dites multifonctionnelles.

Le gène C code pour la protéine de capsidie ou protéine core.

Les gènes d'enveloppe E1 et E2 codent pour les glycoprotéines transmembranaires de l'enveloppe virale.

#### **2.4.3. Région 3' non codante**

Cette région est située à la suite du codon stop du cadre de lecture ouvert.

Elle comporte trois régions successives. Une première région variable non traduite d'environ 30 nucléotides. La deuxième région est un enchaînement de U/C de longueur variable, enfin la dernière région 3' terminale est très conservée elle comporte 98 nucléotides repliés en trois tiges boucles successives. (17)

Cette région est impliquée dans l'initiation de la synthèse du brin d'ARN négatif au cours de la réplication, elle fixe également une protéine impliquée dans l'initiation de la traduction. (17) (18).

### **2.5.1. Protéine de capsid**

La protéine de capsid ou protéine C ou protéine core est une phosphoprotéine basique de 21kDa mais il existe un précurseur de 23kDa. Elle prend naissance à partir de la polyprotéine virale grâce au clivage des protéases cellulaires au niveau de l'acide aminé 191. Sa fonction principale est de former la nucléocapsid virale après assemblage du virion (58).

Elle est retrouvée dans un grand nombre de systèmes bactériens et eucaryotes, c'est une petite protéine basique composée de 191 acides aminés sous sa forme immature et 179 sous sa forme mature (58).

La forme immature interagit avec la forme mature au niveau du cytoplasme et ainsi régulée sa localisation au niveau cellulaire.

Elle est composée de régions hydrophobes, notamment la région allant de l'acide aminé 174 à 191. (19) Cette dernière est associée à des gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme cellulaire, ce qui induit une accumulation lipidique intracellulaire.

(51) Cette accumulation a un rôle probable dans l'induction de la stéatose hépatocytaire, il est également probable qu'elle ait un rôle de signal dans la localisation nucléaire. La protéine C mature ou immature est phosphorylée par la protéine kinase A ou la protéine kinase C au niveau des sérines. Les sérines 99 et 116 représentent les sites de phosphorylation majeurs de la protéine de capsid, ces sites jouent un rôle dans la localisation du noyau (52).

Cette protéine appelée aussi protéine core a la faculté d'activer l'apoptose en se fixant au récepteur de la lymphotoxine (53).

Une stéatose hépatique a également été observée chez le chimpanzé suite à la liaison de cette protéine avec l'apolipoprotéine A2.

De plus, cette protéine joue un rôle dans l'assemblage des virions et la libération du virus et également lors de l'entrée dans la cellule pour le désassemblage des particules virales (58).

### **2.5.2. Protéines d'enveloppe**

Les glycoprotéines d'enveloppe E1 (= gp31) et E2 (=gp70) caractérisées par un poids moléculaire de 31kDa et 70kDa, sont très hautement glycosylées (49).

Ces protéines résultent du clivage de la polyprotéine par des signal-peptidases retrouvées en position 383 et 746, ces glycoprotéines transmembranaires sont composées de régions hypervariables.

Trois régions hypervariables sont retrouvées dans la séquence E2, HVR1, HVR2 et HVR3. La région HVR1 a un rôle dans l'attachement du virus à la cellule, elle est très conservée et est reconnue en tant que cible par le système immunitaire (54).

E1 et E2 participent à l'entrée du VHC dans la cellule, elles se fixent aux récepteurs cellulaires et entraînent la fusion de l'enveloppe virale avec les membranes cellulaires de l'hôte (55).

Les protéines d'enveloppe interagissent avec le récepteur du virus de l'hépatite C, la protéine CD81 ayant été identifiée comme étant le récepteur du virus interagit avec la glycoprotéine E2 (49).

L'entrée du virus dans l'hépatocyte est due en partie à l'interaction de la protéine E2 avec la boucle extracellulaire du CD81.

Elles participent également à la régulation virale en se fixant à d'autres protéines virales.

## **2.2. Non structurales :**

### **2.2.1. NS2 :**

Cette protéine transmembranaire de 23kDa est retrouvée au niveau du réticulum endoplasmique. Il semblerait qu'elle soit impliquée dans la phosphorylation de NS5A.

La protéine NS2 couplée avec le domaine N-terminal de NS3 forme une métalloprotéinase Zn dépendante composée de résidus Cys et His

au niveau du site actif (55). C'est cette métalloprotéase qui est responsable du clivage entre NS2/NS3.

### **2.2.2. NS3**

C'est une protéine de 70kDa composée de deux domaines, une protéase N-terminale et une alpha-hélicase de type 2 C terminale (17). Le premier domaine possède une activité sérine protéase et le deuxième domaine possède une activité NTPase et hélicase dépendante de l'ARN.

L'activité sérine protéase n'est possible que si NS3 se lie avec son cofacteur NS4A, on a alors clivage en cis de la jonction NS3/NS4A et en trans des jonctions NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B (18).

Le deuxième domaine est essentiel pour la traduction et la réplication du génome viral.

L'hydrolyse des nucléosides triphosphates fournit l'énergie nécessaire à l'hélicase pour séparer les doubles brins de l'ARN, c'est grâce à cette séparation que le génome devient accessible aux enzymes virales et cellulaires.

NS3 serait également impliqué dans la formation des particules virales intracellulaires.

L'hélicase a un rôle de régulation de la transduction du signal, elle influence également la survie et la prolifération de la cellule hôte.

Par conséquent, NS3 est la cible de nombreux antiviraux en lien avec ses nombreuses interactions hôte-pathogène.

### **2.2.3. NS4A :**

C'est une protéine transmembranaire de poids moléculaire de 8kDa, localisée sur la polyprotéine entre les acides aminés 1658 et 1711.

Sa seule fonction connue actuellement est son rôle de cofacteur pour la protéine NS3.

### **2.2.4. NS4B**

La protéine NS4B est une protéine hydrophobe de 260 acides aminés son poids moléculaire est de 27kDa.

C'est une protéine transmembranaire intégrale localisée dans la paroi du réticulum endoplasmique et orientée vers le cytoplasme (17).

La fonction de cette protéine est mal connue il semblerait qu'elle participe à la formation de complexes membranaires supportant la réplication virale appelés « complexes de réplication ».

Il semblerait que cette protéine interagisse en inhibant la synthèse de certaines protéines de l'hôte et en collaborant avec des oncogènes dans la transformation cellulaire (50).

#### **2.2.5. NS5A**

C'est une protéine modérément hydrophile de 56-58kDa sa phosphorylation est variable. La phosphorylation survient après le clivage protéolytique de NS5A par la sérine protéase NS3/NS4A. Elle est associée à une sérine/thréonine kinase cellulaire. La NS5A code pour une région déterminant la sensibilité à l'interféron présent dans les souches sauvages VHC des génotypes 1b ou 2.

#### **2.2.6. NS5B**

C'est une protéine de 68kDa phosphorylée et localisée à proximité des membranes péri nucléaires, elle est associée à diverses protéines non structurales. Elle contient des motifs caractéristiques des ARN polymérases dépendantes de l'ARN (18).

#### **2.2.7. La protéine p7 :**

Cette petite protéine de 7kDa hydrophobe est retrouvée au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique.

Elle est localisée entre E2 et la protéine NS2, les clivages entre p7 et E2 et entre NS2 et p7 sont catalysés par une signalase cellulaire.

La fonction de cette petite protéine est encore mal connue. Il semblerait qu'après polymérisation elle forme un canal ionique, elle joue par conséquent un rôle sur la libération des virions ainsi que sur l'assemblage des particules virales (49).

#### **2.2.8. La protéine F**

La protéine F a une masse moléculaire de 17 kDa, sa durée de vie est très courte d'environ 10min (56). La protéine F pour « frameshift » est aussi appelée ARFP pour « alternative reading frame protéine ». Sa

localisation et sa fonction restent encore peu connues mais elle ne semble pas essentielle à la réplication virale. Des anticorps et des lymphocytes T spécifiques de la protéine F ont été retrouvés dans le sang de patients infectés par le VHC suggérant qu'elle est exprimée pendant l'infection (18).

### **3. Cycle cellulaire du virus de l'hépatite C**

#### **3.1. Etapes précoces du cycle cellulaire**

Le cycle cellulaire est cytoplasmique et concerne essentiellement les hépatocytes.

Les étapes précoces du cycle cellulaire mettent en jeu les protéines de surface du virus et les molécules de surface cellulaires impliquées dans le complexe du récepteur.

Les glycoprotéines E1 et E2 situées à la surface cellulaire jouent un rôle important dans l'entrée virale et dans la fusion qui permet de libérer le génome dans le cytoplasme cellulaire.

La région HVR1 hypervariable située à l'extrémité N-terminale de la glycoprotéine d'enveloppe E2 est une des cibles principales de la réponse neutralisante anti VHC (17).

La fixation de la particule virale à sa cible est initiée par l'interaction d'E2 avec une ou plusieurs molécules de surface cellulaire, E2 a par conséquent un rôle crucial dans cette étape du cycle cellulaire.

Le processus de fusion qui suit la pénétration du virus dans le cytoplasme cellulaire pourrait faire intervenir E1 et E2.

Les glycosaminoglycanes que l'on retrouve de façon ubiquitaire à la surface cellulaire servent de site initial d'attachement du virus avant que ce dernier transfère vers des molécules de surface de plus grande affinité.

Plusieurs molécules qui semblent jouer un rôle dans le complexe récepteur :

- Le récepteur des asialoglycoprotéines
- La tétraspanine CD81 qui a un rôle de corécepteur d'entrée
- Le scavenger receptor B de type I (SR-B1) ligand naturel des HDL

□ Claudin-1, molécule impliquée dans les jonctions serrées intercellulaires et exprimée au niveau du foie, interviendrait en fin de processus, à l'entrée du virus dans la cellule.

□ Le récepteur des LPL

Il doit probablement exister d'autres facteurs d'entrée du VHC spécifiques des hépatocytes non connus à ce jour ce qui expliquerait l'absence d'infection d'autres cellules de l'organisme comportant les molécules SR-B1 et CD81.

Une fois l'endocytose du virus effectué la nucléocapside va être libérée dans le cytoplasme.

Les brins d'ARN de polarité positive seront alors libérés par décapitation afin de permettre la synthèse des protéines virales et la production de nouveaux ARN génomiques (17).

### **3.2. Production des protéines virales**

La synthèse des protéines virales commence par la traduction du cadre de lecture ouvert qui donne naissance à une unique polyprotéine pré-curseur.

L'entrée du ribosome a lieu en amont du codon initiateur.

L'IRES (=Internal Ribosome Entry Site) via ces domaines II et III va permettre le positionnement de la sous unité 40S du ribosome.

Les facteurs indispensables au bon fonctionnement de l'IRES sont :

La sous unité 60S du ribosome, les protéines ribosomiques S9 et S5, le facteur eIF2 (=Eucaryotic Initiation Factor2) et le GTP (18).

Différentes protéines capables d'interagir avec l'IRES pourraient jouer un rôle dans l'initiation de la traduction, c'est le cas de la polypyrimidine tract-binding protein (PTB) ou de l'auto-antigène La et de la protéine hnRNP L.

L'ARN va ensuite se positionner dans le sillon du ribosome ce qui permet par la suite l'assemblage du ribosome 80S fonctionnel qui commence la traduction de la polyprotéine.

La région 3' non codante joue un rôle régulateur dans la traduction du cadre de lecture ouvert.



La polyprotéine va ensuite être clivée par des protéases dont deux virales et une cellulaire, ce qui donnera naissance aux protéines fonctionnelles.

C'est la signal peptidase située dans la lumière du réticulum endoplasmique qui va être responsable du clivage des protéines structurales. Leur extrémité C terminale hydrophobe permet leur association aux membranes du réticulum endoplasmique et leur clivage.

La protéine de capsid résulte d'un clivage entre la protéine C et son extrémité C-terminale par un signal peptidase non identifié (18).

E1 et E2 restent associées aux membranes et sont clivées dans la lumière du réticulum endoplasmique.

La protéine p7 résulte du clivage d'E2 à son extrémité C-terminale.

Les protéines non structurales vont être clivées par deux protéases virales.

Depuis peu de temps les scientifiques ont suggéré l'existence de protéines virales supplémentaires synthétisées par le biais d'un glissement frameshift ribosomique au cours de la traduction (58).

### **3.3. Réplication**

L'ARN polymérase dépendante de l'ARN (NS5B) va venir s'assembler avec les protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A) ainsi qu'avec des protéines cellulaires de l'hôte pour former le complexe de réplication (60).

L'ARN polymérase va se servir du génome pour synthétiser un brin d'ARN négatif, ce dernier sert de matrice pour la synthèse des brins d'ARN positifs qui seront par la suite encapsidés et enveloppés afin de devenir les nouveaux génomes des particules virales néoformées.

### **3.4. Assemblage et excrétion des virions**

Les étapes tardives du cycle viral sont mal connues, ceci est dû à l'absence de système de culture cellulaire productive.

La formation des particules virales est initiée par l'interaction de la protéine de capsid avec l'ARN génomique qui aboutit à la formation de nucléocapsides.

L'assemblage a lieu au sein du réticulum endoplasmique. Les mécanismes d'excrétions sont encore peu connus, les particules virales pourraient être excrétées par exocytose. L'interaction de nucléocapsides formées avec le métabolisme cellulaire des lipides pourrait intervenir dans la maturation des virions et expliquer la présence de particules virales associées aux lipoprotéines dans le sang circulant qui constituent la majeure partie de la fraction infectieuse (17).

#### **4. Variabilité génétique**

C'est une caractéristique commune aux virus dont le génome est un ARN. Cette variabilité s'explique par une absence de fidélité des enzymes responsables de la réplication, les ARN polymérases et par l'abondance de la production virale.

L'ARN polymérase dépendante de l'ARN est une protéine de 68kDa codée par la région située à l'extrémité 3' du cadre de lecture.

Les ARN polymérases sont dépourvues d'activité correctrice 3'-5' exonucléase, il y a donc environ une erreur par copie du génome qu'elle ne peut corriger.

Au cours des cycles de réplication successifs les substitutions vont s'accumuler sur le génome ce qui entraîne des mutations létales. Si ces erreurs surviennent dans des régions où la conservation est indispensable à la survie du virus la conséquence sera une absence de production de virions infectieux.

Si les mutations ne sont pas létales, c'est-à-dire si elles surviennent dans des régions où elles n'empêchent pas la réplication, elles seront transmises à la descendance et s'accumuleront avec les générations.

Ces mutations peuvent être considérées comme des avantages ou des désavantages suivant le milieu de réplication du virus.

Cette diversification permanente est le résultat de l'évolution darwinienne du virus, ces mutations entraînent une mise en compétition des populations virales et une sélection des populations les plus résistantes suivant l'environnement.

On voit ainsi apparaître des populations virales spécifiques suivant l'environnement ou la population de malades.

Une variabilité du génome viral a également été observée chez un malade donné au cours de l'évolution de son infection. La détermination du génotype est indispensable puisque certains sont plus résistants que d'autres aux traitements, le choix des molécules et la durée du traitement pourra varier suivant le génotype du VHC (58).

#### **4.1. Diversification des génotypes du VHC :**

L'analyse des séquences complètes nucléotidiques de souches virales multiples provenant des cinq continents a permis de montrer que ces souches pouvaient être classées en un certain nombre de types et de sous types.

Les types ou clades sont numérotés de 1 à 6, on dénombre plus d'une centaine de sous types identifiés au sein de chaque type, ils sont identifiés par une lettre minuscule.

Les clades diffèrent les uns des autres par environ 30 à 35% de leur séquence nucléotidique, les sous types diffèrent eux par 20 à 23% de leur séquence.

En résumé si l'homologie de séquence entre deux souches virales est supérieure à 90% les souches sont forcément de même type et de même sous type.

Si cette dernière est d'environ 80% les types seront les mêmes mais les sous types seront différents. Enfin si l'homologie est inférieure à 70% alors les souches sont considérées comme appartenant à deux types différents.

### **5. L'hépatite C : évolution**

L'hépatite C chronique est une maladie fréquente qui concerne plus de 233 000 personnes en France. L'évolution de l'hépatite chronique est fortement influencée par un certain nombre de facteurs.

C'est une maladie qui reste grave car elle représente la deuxième cause de cirrhose, de carcinome hépatocellulaire et de transplantation hépatique.

Grâce aux progrès considérables qui ont été faits ces dernières années concernant les nouveaux traitements antiviraux on peut espérer que dans quelques années 90% des infections par le VHC pourront être éradiquées chez les patients atteints d'hépatite C aigüe ou chronique.

### **5.1. Modes de Transmission**

La transmission du virus de l'hépatite C s'effectue le plus souvent par exposition à du sang infecté dans les situations suivantes :

- réception d'une transfusion sanguine, de produits sanguins ou d'un greffon contaminé ;

- injections réalisées avec des seringues contaminées ou blessures par piquûre d'aiguilles en milieu de soins ;

- consommation de drogue injectable

- naissance chez une mère infectée par l'hépatite C.

L'hépatite C peut se transmettre lors de rapports sexuels avec une personne infectée ou encore lors du partage d'objets personnels contaminés par du sang infecté, ce dernier mode de transmission étant moins courant.

L'hépatite C n'est pas propagée par le lait maternel, les aliments ou l'eau ou encore par un simple contact tel qu'une étreinte, un baiser ou le partage de nourriture ou de boissons avec une personne infectée.

#### **5.1.1. Hépatite C aigüe**

Les cas d'hépatite C aigüe restent relativement rares ils ne représentent que 10% des cas d'hépatite aiguë en Europe.

L'hépatite C aiguë reste le plus souvent asymptomatique chez la majorité des patients. Dans 20% des cas l'hépatite C est ictérique, mais dans la majorité des cas (80%) l'hépatite est anictérique avec peu ou pas de symptômes.

De plus les symptômes pouvant être retrouvés lors de l'hépatite C aiguë ictérique ou non ne sont pas spécifiques. On retrouve principalement une asthénie importante, des nausées, des douleurs de l'hypocondre droit et éventuellement l'apparition d'urine foncée et d'ictère dans le cas d'hépatite ictérique. La présence d'un ictère et de l'ensemble de ces symptômes ne permettent pas à eux seuls de diagnostiquer l'hépatite C, il faut réaliser les tests virologiques.

Une étude a permis de mettre en évidence que la durée d'incubation et la sévérité de l'hépatite aiguë pourraient être directement liées à la taille de l'inoculum au moment de la contamination.

Chez les usagers de drogues par voie veineuse l'hépatite aiguë semble être encore plus fréquemment asymptomatique.

Dans le cas des formes ictériques la maladie dure généralement entre 2 et 12 semaines.

Le diagnostic de l'hépatite aiguë repose sur la positivité de l'ARN viral dans le sang du malade, ce dernier est détectable dans le sérum environ 2 semaines après la contamination. Les anticorps anti-VHC ne sont eux détectables que dans 50-70% des cas au cours de l'infection aiguë. Les transaminases sont habituellement 10 fois supérieures à la normale.

Dans les rares cas de guérison spontanée on observe rapidement une normalisation des transaminases et l'ARN du VHC devient indétectable.

A contrario, les anticorps anti-VHC persistent dans le sang plusieurs années (environ 10ans), ces derniers ne préviennent pas d'une nouvelle contamination par le VHC.

L'absence d'éradication virale spontanée survient chez 50 à 90% des patients ce qui entraîne une hépatite C chronique (22).

### **5.1.2. Hépatite C chronique**

L'hépatite chronique par le VHC est définie par la persistance de l'ARN du VHC 6 mois après l'hépatite aiguë, elle est responsable de 70% des cas d'hépatites chroniques.

Le passage à la chronicité est dépendant de certains facteurs. Ce dernier est augmenté avec l'âge, le sexe masculin et le déficit immunitaire.

Lors du passage à la chronicité les transaminases peuvent se normaliser ou rester discrètement ou modérément élevées.

L'hépatite chronique reste asymptomatique dans la majorité des cas elle n'est détectée le plus souvent qu'une dizaine d'années plus tard.

L'hépatite chronique peut schématiquement se scinder en 3 formes :

- \*l'hépatite chronique avec transaminases normales

- \*l'hépatite chronique minime

- \*l'hépatite chronique modérée

- \*l'hépatite chronique sévère

### **5.2. L'hépatite chronique avec transaminases normales**

Environ 25% des malades ont un taux de transaminases normal malgré la persistance de l'ARN viral. Ces malades souvent asymptomatiques voient leur maladie diagnostiquée le plus souvent à la suite d'un don de sang ou d'un bilan biologique systématique. Ils sont plus communément appelés « porteurs sains ou asymptomatiques » ces termes sont incorrects car la majorité des patients présentent des lésions hépatiques, seulement moins de 20% présentent un foie normal.

Dans ce groupe de malades à transaminases normales on retrouve un nombre plus élevé de femmes jeunes. La charge virale n'est pas différente de celle retrouvée dans les autres formes d'hépatites chroniques. De même les caractéristiques virologiques (génotype, types...) ne sont pas différentes des autres groupes ce qui laisse supposer que ces malades possèdent une faible réponse immunitaire.

Dans les cas où l'examen clinique et l'échographie se révèlent normaux la biopsie hépatique n'est pas indiquée. Chez ces malades une surveillance biannuelle des transaminases est fortement conseillée (22).

Une étude a démontré que la progression de la fibrose hépatique était très lente chez ce groupe de malade. En moyenne ces malades ont une augmentation d'un point du score METAVIR en 15 ans.

Le score Métavir est employé pour évaluer la gravité d'une hépatite. Il nécessite une biopsie hépatique. Il associe la lettre A (activité) qui est échelonnée de 0 à 3, cela traduit l'activité de l'hépatite (inflammation et nécrose), donc sa rapidité d'évolution.

La seconde lettre est la lettre F (fibrose) elle caractérise les lésions fibreuses déjà existantes sur le foie. Elle est graduée de 0 à 4 (absence de fibrose à présence d'une cirrhose).

### **5.3. L'hépatite chronique minime ou modérée**

Dans ce groupe de malades, l'ARN viral est détectable et les transaminases sont modérément élevées. Le score Métavir de fibrose est situé entre F0 et F1 et celui de l'activité entre A0 et A1. C'est la forme la plus fréquente chez les femmes et chez les malades jeunes. Les symptômes sont non spécifiques, on retrouve une asthénie, des nausées, une anorexie, un prurit ou un amaigrissement, beaucoup de patients sont également asymptomatiques.

L'importance de l'asthénie est variable d'un patient à l'autre et ne peut être corrélée avec la gravité de l'hépatite ou des lésions.

L'hépatite chronique C évoluant lentement chez ce groupe de patients, le risque de cirrhose est donc minime.

#### **5.4. L'hépatite chronique modérée ou sévère**

Ce groupe se définit par le résultat de la biopsie hépatique avec le score Métavir : les scores de fibrose et d'activité varient entre F2 et F4 et entre A2 et A3.

Les patients de ce groupe sont souvent difficiles à distinguer avec le groupe de patients ayant une hépatite C minime car malgré les atteintes hépatiques plus sévères les malades sont la plupart du temps asymptomatiques ou possèdent des symptômes similaires aux patients ayant une hépatite minime. Néanmoins on peut également retrouver chez ces patients des douleurs articulaires ou musculaires ou encore des troubles psychologiques (anxiété, dépression...) non corrélés à la sévérité de la maladie.

Cette forme d'hépatite est plus fréquemment retrouvée et progresse plus rapidement chez les personnes âgées, chez les hommes et chez les malades consommant régulièrement de l'alcool ou possédant un déficit immunitaire.

#### **5.5. Cirrhose**

La cirrhose se caractérise par une inflammation chronique due au virus de l'hépatite C qui entraîne la destruction des cellules hépatiques et leur régénération anarchique sous forme de nodules. Elle se définit par un score Métavir de A3F4 ce qui correspond au stade ultime de la fibrose hépatique.

La maladie conduit à la perte des fonctions de l'organe et s'accompagne de multiples complications responsables de la morbidité et de la mortalité de la maladie. La cirrhose provoque une hyperten-



sion portale entraînant l'apparition de varices œsophagiennes, la rupture de ces dernières pouvant entraîner une hémorragie digestive grave voire mortelle (23).

La cirrhose hépatique induite par le virus de l'hépatite C peut rester silencieuse pendant plusieurs années, on parle de cirrhose compensée, elle est le plus souvent découverte lors d'une échographie, ou d'une biopsie hépatique. Il arrive par ailleurs que la découverte se fasse suite à une complication (rupture d'une varice œsophagienne, ascite, ictère ...)

La progression de la fibrose et donc la survenue à plus ou moins long terme d'une cirrhose est variable suivant les patients et directement corrélée à plusieurs facteurs. Néanmoins, environ 20% des malades atteints d'une hépatite chronique modérée à sévère auront atteint le stade de cirrhose 20 ans après le début de leur maladie.

La cirrhose constitue avec le carcinome hépatocellulaire la première cause de transplantation hépatique en Europe

## **5.6. Carcinome hépatocellulaire**

La cirrhose est un facteur de risque important de CHC du fait de l'augmentation de la prolifération cellulaire due à la nécrose et à la régénération importante dans le contexte d'inflammation et de stress oxydatif. C'est cet environnement qui va faciliter l'apparition d'altérations génétiques et épigénétiques responsables de l'apparition des tumeurs.

Le carcinome hépatocellulaire est exceptionnel en l'absence de cirrhose (moins de 10%), par contre en cas de cirrhose liée au virus de l'hépatite C l'incidence du carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 2 à 4% par an. Il est par conséquent important d'effectuer un dépistage systématique chez les patients cirrhotiques tous les 6 mois par dosage de l'alfa-foetoprotéine et échographie.

Le CHC est la plus fréquente tumeur maligne et primitive du foie, c'est le cinquième cancer mondial.

Les facteurs indépendants du malade associés à une progression plus rapide du CHC sont l'âge avancé au moment du diagnostic et le sexe masculin.

Certaines conditions pathologiques et maladies comme une porphyrie cutanée tardive, une surcharge en fer, une obésité, une stéatose et un diabète pourraient augmenter le risque de CHC chez les patients présentant une cirrhose (22).

La co-infection avec le VIH augmenterait de 4 à 6 fois le risque d'apparition d'un CHC, de plus il semble apparaître après une période de contamination plus courte et donc chez des patients plus jeunes comparé aux malades qui ne sont pas co-infectés. La consommation régulière de plus de 70g d'alcool journalier double le risque de CHC.

### **5.7. Manifestations extra-hépatiques**

On retrouve très fréquemment des manifestations extrahépatiques, ces dernières sont très polymorphes, on retrouve des cryoglobulinémies mixtes, des manifestations dermatologiques ainsi que des manifestations psychiatriques.

#### **. Cryoglobulinémies mixtes**

C'est l'une des manifestations les plus fréquemment associée au VHC, il s'agit de complexes immuns qui précipitent à froid et se résolubilisent avec la chaleur. Ces dernières sont plus fréquemment retrouvées chez les femmes, chez les individus ayant une consommation d'alcool supérieure à 50g/j, une fibrose importante, une stéatose ainsi que chez les génotypes 2-3.

Tous les acteurs du système immunitaire sont impliqués, le complexe immunitaire est composé d'IgM anti-VHC, de lipoprotéines à faible densité et de virions encapsidés (22).

Le syndrome de cryoglobulinémie mixte se caractérise par trois principaux symptômes : le purpura, les arthralgies et l'asthénie. Dans certains cas plus rares le système nerveux périphérique (polyneuropathie

sensitivomotrice) et central ainsi que le rein (glomérulonéphrite membrano-proliférative) peuvent être touchés. La plupart des patients restent asymptomatiques mais certains peuvent présenter une vascularite des petits vaisseaux et la triade clinique de la cryoglobulinémie. Dans le cas des 75% de patients asymptomatiques le diagnostic de cryoglobulinémie se fait suite au bilan biologique.

Le purpura est assez fréquemment retrouvé chez les individus symptomatiques, il survient essentiellement pendant la période hivernale et touche principalement les membres inférieurs.

La manifestation clinique dure environ une dizaine de jours, il faudra conseiller aux patients atteints d'hépatite C suivis dans l'officine d'éviter les efforts prolongés, l'orthostatisme et une exposition au froid (22).

Concernant les manifestations rhumatismales, les arthralgies concernent principalement les grosses articulations comme les mains et genoux, les douleurs sont toujours symétriques et bilatérales, les articulations ne sont pas déformées.

Afin de différencier ces douleurs provoquées par l'infection du VHC et celles provoquées par une polyarthrite rhumatoïde on dose au niveau sanguin la présence d'anticorps anti-peptide citrulliné, la présence de ce dernier permettra d'orienter le diagnostic vers une polyarthrite rhumatoïde (24).

Chez certains patients cryoglobulinémiques on observe des manifestations neurologiques qui se caractérisent le plus souvent par une polyneuropathie sensitive au niveau des membres inférieurs.

## **6. Typage du génome viral**

Les différentes méthodes utilisées pour la détermination du génotype viral sont :

- \*le typage sérologique
- \*le typage génomique

## **6.1 Typage sérologique**

Ce typage consiste à détecter les anticorps dirigés contre des épitopes viraux connus et spécifiques des différents types.

Cette technique sérologique fondée sur un ELISA compétitif ne permet pas l'identification du sous type. Les résultats sont interprétables chez 90% des malades immunocompétents ayant une hépatite chronique C, par contre la sensibilité reste nettement inférieure chez les hémodialysés ou les immunodéprimés. La concordance de cette technique avec d'autres tests moléculaires est excellente et d'environ 95%. Ce typage a un faible coût mais est de moins en moins réalisé au profit du géotypage moléculaire car il ne permet pas de différencier les sous types.

## **6.2 Typage moléculaire**

Les tests de géotypages sont basés sur l'analyse d'une portion de génome amplifié. Le plus souvent il s'agit de la région 5'NC qui est utilisée pour la détermination du géotype.

Cette région possède un certain nombre de polymorphismes permettant de déterminer le géotype.

La technique de référence du géotypage consiste en une amplification suivie du séquençage et de l'analyse phylogénétique des séquences de la région NS5B ou de la région E1 en comparaison à des séquences prototypes de différents géotypes.

La région NS5B est représentative du génome en totalité.

Il existe deux techniques standardisées, le séquençage direct de la région 5' après PCR ou l'hybridation inverse de produit de PCR de la région 5' non codante à des nucléotides spécifiques de géotype donné fixés sur une bandelette de nitrocellulose (25).

Ces deux techniques permettent l'identification des 6 types ainsi que des sous types. L'identification des sous types est erronée dans 10 à 25% des cas (26).

## **7. Dépistage des infections à VHC :**

### **A. Intérêts et enjeux du dépistage**

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

Renforcer le dépistage permettrait de diagnostiquer à un stade plus précoce les malades et permettrait en parallèle l'instauration du traitement antiviral à un stade moins avancé de la maladie.

Cela permettrait également de limiter les risques de transmission du virus notamment chez les usagers de drogues et chez les homosexuels masculins ayant des pratiques à risque. En plus de ce bénéfice collectif, le dépistage précoce permet également au niveau individuel de limiter les complications de la maladie en stoppant l'évolution de la fibrose et en limitant ainsi les risques de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

Il permettrait ainsi de faire des économies car le coût des soins d'une personne cirrhotique ou atteinte d'hépatocarcinome est souvent très élevé.

### **B. Tests de dépistage systématique de l'hépatite C**

Le dépistage systématique de l'hépatite C ne concerne que certaines personnes ayant un ou plusieurs facteurs de risques.

Il devra être proposé systématiquement aux :

- \* Enfants nés de mère infectées par le VHC.
- \* Patients hémodialysés.
- \* Personne ayant utilisé une fois ou plusieurs fois dans sa vie des drogues par voie intraveineuse ou per nasale.
- \* Partenaires sexuels de malades séropositifs pour le VHC
- \* Entourage proche d'une personne VHC positive
- \* Personnes séropositives pour le VIH

- \* Personnes originaires de pays à forte prévalence pour le VHC : Afrique, Asie du sud-est, Moyen-Orient, Amérique du sud
- \* Personnes ayant reçu des soins dans les pays à forte prévalence pour le VHC
- \* Patients chez lesquels sont trouvées des valeurs anormalement élevées d'ALAT.
- \* Personnes souhaitant donner leur sang
- \* Personnes ayant subi acupuncture, piercing sans utilisation de matériel à usage unique
- \* Personnes séjournant ou ayant séjourné en milieu carcéral
- \* Personnes ayant été exposées à des actes de soins invasifs avant 1997
- \* Personnes ayant reçu du sang, des produits sanguins, une greffe de tissus ou d'organe avant 1992.

Les acteurs du dépistage :

Ils jouent un rôle important, ce sont eux qui orientent les patients « à risque » vers un dépistage systématique. On retrouve les médecins généralistes, ainsi que toute personne travaillant dans les centres de dépistage anonyme et gratuit.

Les médecins généralistes sont à la première place pour repérer des personnes potentiellement à risque : consommateurs de drogues, personnes nées dans un pays à forte prévalence de VHC, hémodialysés, séropositifs VIH ...

Malgré l'importance du dépistage seulement 38% des 2083 médecins généralistes questionnés en 2009 proposaient un dépistage systématique à leur patient originaire de pays à risque. Une autre étude réalisée la même année portant sur une trentaine de médecin généraliste a démontré que seulement 34% des patients à risque s'étaient vu proposer un test de dépistage. Pourtant 97% des tests de dépistage prescrits par les médecins sont réalisés.

Il est par conséquent très important de continuer à sensibiliser les médecins généralistes sur l'importance du dépistage des patients présentant des facteurs de risques justifiant un dépistage systématique.

### **C. Recommandations :**

Continuer le dépistage systématique des personnes présentant des facteurs de risques de contamination.

Il est important d'élargir le dépistage aux hommes de 18 à 60 ans car ce sont souvent eux qui ne connaissent pas leur statut sérologique.

Le dépistage devra être proposé à toute femme enceinte dès la première consultation prénatale.

Toujours associer lors de la recherche du VHC les tests de dépistage du VIH et du VHB.

Le dépistage pourra se faire grâce aux TROD (=Test Rapide d'Orientation Diagnostique) afin de favoriser l'acceptation du dépistage par certains patients (58).

Sensibiliser les patients dont le test de dépistage s'est révélé négatif aux conduites à risque à éviter.

### **D. Tests virologiques : diagnostic et suivi des patients infectés par le virus de l'hépatite C**

#### **7.1. Les marqueurs du VHC :**

On retrouve 4 marqueurs virologiques dans le sérum ou le plasma :

- l'ARN du VHC : la présence d'ARN témoigne d'une réplication active du virus dans le foie et la charge virale reflète l'importance de cette réplication.

- l'antigène de la capside du VHC : marqueur indirect de l'importance de la réplication du virus dans le foie. Il est détectable un à deux jours après l'ARN viral.

- les anticorps anti-VHC n'apparaissent que 2 à 8 semaines après la phase aiguë de l'infection, ils persistent toute la vie en cas d'infection chronique.

- le génotype du virus.

Les tests peuvent être indirects, ils mettent en évidence des anticorps spécifiques dirigés contre le virus de l'hépatite C soit directs dans ce cas ils mettent en évidence des constituants de la particule virale (60).

### **E. Détection des anticorps :**

La détection des anticorps anti-VHC peut se faire par deux méthodes différentes, l'utilisation de tests ELISA et l'utilisation de TROD (= test rapide d'orientation diagnostique).

### **F. Test ELISA**

C'est un test immunoenzymatique ELISA (=enzyme-linked immunosorbent assay) de troisième génération la spécificité est excellente de l'ordre de 99% et la sensibilité est en moyenne de 98% chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C. Les tests de première et de deuxième génération ne sont plus commercialisés en France, la sensibilité des tests de troisième génération est satisfaisante chez les hémodialysés et les personnes co-infectées par le VIH en dehors d'immunodépression. Dans le cas d'une immunodépression sévère le test peut apparaître faussement négatif, de même au tout début de l'infection par le VHC (61).

Méthode : la première étape consiste à incuber dans des puits une solution d'antigènes spécifiques des anticorps recherchés. Les antigènes vont se fixer au fond du puit, un lavage va permettre d'éliminer les antigènes en excès qui ne se sont pas fixés. La deuxième étape consiste à incuber la solution d'anticorps à doser, ces derniers vont venir se fixer sur les antigènes, un lavage permettra d'éliminer les anticorps en excès. Enfin on incubera une solution d'anticorps de détection leur rôle est de se fixer aux anticorps à doser, ces anticorps sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat le transforme en produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration. Ces tests ne concernent que les IgG, il n'y a pas encore de test à IgM disponible.

Ils permettent la détection des IgG dirigés contre des protéines structurales : protéines de la capsid et non structurales : protéines NS3, NS4 ou encore NS5 du VHC.

Ces méthodes sont rapides, faciles à utiliser et automatisables ce qui permet de traiter un grand nombre d'échantillons. De plus cette méthode est peu coûteuse (61).



En cas de sérologie négative et en l'absence d'exposition récente au virus du VHC on conclura que la personne n'est pas infectée. En cas de forte suspicion d'infection récente la HAS préconise un deuxième test de détection d'anticorps anti-VHC 3 mois après le précédent.

En cas de résultat positif, un deuxième contrôle de sérologie sera demandé sur un deuxième prélèvement grâce à un test EIA (=Enzym Immuno Assay) mais en changeant de réactif.

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

Le test de Combo est un test permettant la détection simultanée de l'antigène de la capsid du VHC et des anticorps anti-VHC. Cette détection simultanée permet de réduire la fenêtre sérologique d'une trentaine de jours.

Ce test est peu utilisé car il ne présente aucun intérêt clinique, il semblerait néanmoins utile chez les personnes immunodéprimées chez qui du fait de l'immunodépression les anticorps anti-VHC peuvent être absents (58).

### **G. Les TROD : tests rapides d'orientation diagnostique**

Les tests rapides d'orientation diagnostique peuvent utiliser comme échantillons servant au diagnostic un grand nombre de matrices biologiques : le sérum, le plasma, le sang total veineux mais ils peuvent également utiliser la salive, le liquide cravculaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et de la lèvre), ainsi que le sang total capillaire (prélèvement au bout du doigt). L'utilisation de ces matrices : salive, sang total capillaire est une véritable révolution pour le diagnostic du VHC, c'est une méthode alternative au prélèvement sanguin qui permet sans laboratoire d'analyse d'obtenir un diagnostic délocalisé auprès du patient (58).

Les TROD ont un principe simple, le test consiste en la capture d'antigènes ou d'anticorps sur une surface solide. Une fois les anticorps piégés on rajoute des peptides synthétiques ou dans le cas des

antigènes on rajoutera des immunoglobulines spécifiques.

L'interaction entre les analytes et leurs immunoglobulines ou peptides entrainera généralement un trait de couleur permettant une détection à l'œil nu.

La technique la plus utilisée des TROD est l'immunochromatographie sur bandelettes permettant la mise en évidence d'anticorps ou d'antigènes spécifiques sur bandelettes.

Du fait d'une utilisation relativement facile ces tests pourraient être utilisés dans tous les cabinets médicaux, les centres d'information et de dépistage anonyme et gratuit... ce qui permettrait un diagnostic délocalisé auprès du patient (63).

En février 2011 la FDA (Food and drug administration) a autorisé l'utilisation du test rapide OraQuick® HCV pour la détection qualitative des anticorps anti-VHC à partir du sang capillaire.

Tout comme les tests ELISA conventionnels les TRODS sont soumis à la procédure des marquages CE lors de leur mise sur le marché.

Leurs performances diagnostiques, sensibilités et spécificités doivent respecter les spécifications communes. La sensibilité pour les anticorps anti-VHC doit être de 100% et la spécificité pour les tests rapides doit être supérieure à 99%.

Les tests ayant été commercialisés en France en janvier 2011 après obtention du marquage CE sont Oraquick® HCV, et Toyo®HCV (69).

L'Oraquick® a pour principe l'immunochromatographie à flux latéral, les antigènes utilisés sont ceux de la capsid, ainsi que NS3 et NS4 du génome. Ce test utilise comme matrice le sérum, le plasma, le sang capillaire ainsi que le liquide cravculaire la lecture des résultats se fait entre 20-40min environ (64).

## **H. Détection et quantification de l'antigène de capsid du VHC**

L'antigène de capsid (Ag-HC) peut être détecté et quantifié dans le sang des patients infectés par le VHC. C'est un marqueur indirect de la réplication virale fortement corrélé à la charge virale. Au cours de

l'infection ce marqueur est habituellement détectable 1 à 2 jours après l'ARN du VHC ensuite les cinétiques des deux marqueurs sont similaires (60, 61).

Ce marqueur pourrait être une très bonne alternative à la détection et quantification de l'ARN viral, car la seule présence ou absence de répllication permettrait le diagnostic et le suivi des traitements oraux. De plus le coût est d'environ 1/3 inférieur à celui de la détection d'une charge virale (65, 66).

### **I. Détection et quantification de l'ARN viral**

La présence d'ARN du VHC dans le sang témoigne d'une répllication virale dans le foie, plus la charge virale est élevée plus la répllication hépatique est importante.

Le pic de répllication apparait quelques jours à quelques semaines après la contamination. Ce dernier va disparaître spontanément en cas de guérison, par contre dans le cas où l'infection évolue vers la chronicité la charge virale va diminuer puis se stabiliser, elle restera le plus souvent relativement stable au cours de l'infection chronique.

En pratique clinique il est indispensable de pouvoir détecter et quantifier l'ARN du VHC. Cette détection et quantification permet de poser le diagnostic, d'identifier les patients ayant une indication de traitement et d'évaluer la réponse aux traitements antiviraux. Une augmentation de l'ARN du VHC sous traitement permet de mettre en évidence l'émergence de variants viraux résistants aux cours des traitements et en l'absence d'interféron. Le suivi thérapeutique repose sur la quantification de l'ARN viral, ce dernier est le reflet de l'efficacité du traitement.

La charge virale se mesure en début de traitement on parle alors de charge virale initiale ou pré-thérapeutique, puis à la 12-24ème semaine de traitement (génotype 2 et 3) et à la 48ème semaine (génotype 1-4-5 ou 6). Afin de contrôler la réponse virologique une autre mesure sera réalisée à la 24ème semaine après l'arrêt du traitement.

Les techniques classiques de détection et de quantification de l'ARN viral le plus souvent utilisées sont les techniques de PCR (=polymérase chaîne réaction).

Il existe deux types de PCR, les quantitatives qui sont données en log, copies ou UI, les PCR qualitatives permettent uniquement d'affirmer ou d'infirmer la présence du virus.

Les techniques les plus utilisées actuellement sont les PCR en temps réel, ces PCR sont très sensibles et ont un seuil de détection très faible de l'ordre de 10 à 15 UI.

On retrouve parmi les techniques commercialisées pour la détection et la quantification de l'ARN du VHC : Cobas Ampliprep-Cobas Taqman (CAP-CTM, Roche Diagnostics) et Abbot real time HCV Assay (Abbot Diagnostic). Ces deux techniques sont semi-automatisées. La technique CAP-CTM est la plus largement utilisée dans les laboratoires d'analyses médicales, pourtant elle sous estimerait de 15 à 30% la charge virale pour le génotype 2 et 4. (24)

Les autres trousse commerciales de PCR en temps réel disponibles sont COBAS TaqMan HCV, Artus HCV QS-RCG assay et VERSANT HCV RNA assay, globalement pour l'ensemble des tests les performances analytiques sont très satisfaisantes. (67)

## **J. Interprétation des résultats**

Lors d'une suspicion d'hépatite C deux marqueurs vont être recherchés, les anticorps anti-VHC ainsi que l'ARN viral.

Si aucun des deux marqueurs n'est présent le patient est considéré comme sain, en cas de forte suspicion un autre bilan sanguin sera demandé pour confirmer ce résultat.

Dans le cas où les anticorps anti VHC sont présents mais que l'ARN du VHC est indétectable on suspecte une infection ancienne avec guérison, il sera conseillé de refaire la recherche d'ARN viral ultérieurement car il arrive que ce dernier devienne indétectable de façon transitoire au cours de l'infection aiguë.

La présence d'ARN viral en l'absence d'anticorps anti VHC permet de mettre en évidence une infection récente. Le patient est atteint

d'hépatite C la séroconversion se fera dans les jours ou semaines qui suivent permettant ainsi de confirmer le diagnostic.

Enfin la présence simultanée des deux marqueurs permet de confirmer le diagnostic d'hépatite C mais il sera alors difficile de différencier une hépatite C aiguë d'une hépatite C chronique évoluant depuis plusieurs années.

Dans de très rares cas d'hépatite chronique les anticorps anti VHC seront indétectables c'est le cas chez les patients immunodéprimés ou séropositifs.

### **K. Détermination du génotype**

Le génotype du VHC peut être déterminé par deux types de techniques différentes, il existe les techniques basées sur le séquençage direct d'une partie du génome et les techniques qui utilisent l'hybridation de sondes spécifiques sur bandelettes, sur puces, sur billes ou par PCR (61).

La technique de référence consiste en un séquençage direct d'une région du génome après amplification par PCR, on compare ensuite le résultat obtenu avec une base de données de séquences de génotypes afin de définir la séquence la plus similaire. Les zones choisies pour déterminer le génotype doivent être suffisamment conservées mais également suffisamment variables pour pouvoir distinguer les différents sous types et génotypes (61).

Les nouvelles recommandations déconseillent l'utilisation exclusive de la zone 5'NC car on retrouve des erreurs de sous typage dans 20% des cas, les régions NS5B et NS3 peuvent être utilisées pour le génotypage.

## **IV. METHODOLOGIE**

### **1. Cadre et lieu d'étude :**

L'étude a été réalisée dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du Centre

Hospitalier Universitaire(CHU) du Point G.

Le CHU du Point G est un centre de troisième niveau de référence. Il est situé à 8 km du centre- ville de Bamako, sur la colline du Point G.

Présentement l'hôpital regroupe

20 services dont le service de néphrologie et d'hémodialyse.

Le service de néphrologie a été créé en 1981 et l'unité d'hémodialyse a été ouverte en avril 1997.

Le service comprend une unité d'hospitalisation (néphrologie principale, néphrologie annexe) disposant de 34 lits d'hospitalisation et unité d'hémodialyse.

L'unité d'hémodialyse dispose au total trente-deux générateurs d'hémodialyse conventionnelle assurant une série de trois séances de dialyse par jour, du lundi au samedi avec possibilité de dialyse le dimanche en urgence.

Le personnel est composé :

Un Professeur titulaire

Dix néphrologues

Médecins en formation pour obtenir le diplôme d'études spécialisées (DES)

Etudiants en médecine en année de thèse

Infirmiers d'Etat

Deux secrétaires

Aides-soignants

Manœuvres

Les activités du service sont :

Activités de soins : consultations et hospitalisations

Activités de recherche : Thèses, travaux de recherche

Activités pédagogiques : formation des DES, assurer l'enseignement de la néphrologie à la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS), encadrement des élèves et étudiants.

## **2. Matériels d'étude**

**2.1. Type et période d'étude :** il s'agissait d'une étude rétrospective et transversale qui s'est déroulée sur une année (janvier 2017- décembre 2017). Elle s'est intéressée aux patients de l'unité d'hémodialyse.

### **2.2. Patients :**

2.2.1. Critères d'inclusion :

-Tout patient ayant réalisé une sérologie de l'hépatite B et C positif.

### **2.2.2. Critères de non inclusion :**

-Tout patient n'ayant pas réalisé une sérologie de l'hépatite C.

### **2.3. Variables :**

#### **2.3.1. Données cliniques :**

##### **2.3.1.1. Interrogatoire :**

Asthénie physique, Amaigrissement, Anorexie, Fièvre.

**2.3.1.1. EXAMEN PHYSIQUE :** l'examen physique recherchait des oedèmes, un sub-ictère ou ictère, une pâleur conjonctivale, un prurit

des lésions de grattage, une hépatalgie, une hépatomégalie, une splénomégalie,

des adénopathies, des signes d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatocellulaire,

une pathologie d'autres organes pour un examen général systémique.

#### **2.3.3. Examens biologiques :** ont comporté

Le bilan lipidique (cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, les

triglycérides), les transaminases, CRP, la glycémie, la NFS, la VS, la bilirubinémie, ferritine, CST,

vitamine B12, vitamine D, PTH, calcémie, phosphorémie, phosphatas

alcaline, HbA1C.

Les marqueurs sérologiques :

Ag HBs

Ag HBe

Ac anti HBs

Ac anti HBe

AC anti HVC

IgM anti HBc

IgG anti HVC

IgG anti HBc

Pour tous les patients, les éléments suivants étaient déterminés :

- la durée en hémodialyse.
- la transfusion sanguine et le nombre de culots globulaires transfusés depuis le début de l'hémodialyse n'a pas pu être précisé.
- apparition ou existence d'une cytolysé hépatique (élévation de transaminases) durant la prise en charge en hémodialyse
- la néphropathie initiale.

NB : l'unité de dialyse comptait à peu près 400 patients hémodialysés.

Parmi les 400 hémodialysés 47 avaient réalisé la sérologie de l'hépatite C.

dont 23 patients ont eu une sérologie positive.

### **Quelques définitions opérationnelles :**

**-hypertension portale** : est une suppression sanguine veineuse touchant le système porte hépatique.

**-insuffisance hépatocellulaire** : est une défaillance du fonctionnement des cellules du foie qui s'observe essentiellement au cours de hépatites, des cirrhoses, avec ou sans ascite et des cancers hépatiques.

**-cytolysé hépatique** : est la destruction progressive des cellules du foie.



## V. RESULTATS

Tableau I : Répartition de 47 malades selon le sexe

Sexe	Fréquence	Proportion en %
Masculin	23	49%
Féminin	24	51,%
Total	47	100%

Le sexe féminin a été le plus touché soit 51%.

Tableau II : Répartition de 47 malades selon l'âge

Age	Fréquence	Proportion en %
20-40 ans	14	29,8%
40-60 ans	21	44,7%
>60 ans	12	25,5%
Total	47	100%

Les malades âgés de 40 à 60 ans ont été les plus nombreux.

Tableau III : Répartition de 47 malades selon le taux d'hémoglobine

Hémoglobine (g/dl)	Fréquence	Proportion en %
<6	3	6,38%
6-8	10	21,28%
8-10	11	23,40%
10-13	23	48,94%
Total	47	100%

Un malade sur deux a eu une anémie inférieure à 10g/dl

Tableau IV : Répartition de 47 malades selon les signes fonctionnels

Symptômes	Fréquence	Proportion en %
Fièvre	19	40,43%
Asthénie physique	12	25,53%
Anorexie	11	23,40%
Amaigrissement	5	10,64%
Total	47	100%

La fièvre a été le principal signe fonctionnel

Tableau V : Répartition de 47 malades selon l'ethnie

Ethnie	Fréquence	Proportion en %
Bambara	19	40,43%
Peulh	11	23,40%
Sonrhai	7	14,89%
Malingue	5	10,64%
Dogon	3	6,38%
Bozo	2	4,26%
Total	47	100%

L'ethnie bambara a été majoritaire.

Tableau VI : Répartition de 47 malades selon la sérologie de l'hépatite C

Ac anti-HVC	Fréquence	Proportion en %
Positif	23	49%
Négatif	24	51%
Total	47	100%

Un malade sur deux a été infecté par le HVC.

Tableau VII : Répartition de 47 malades selon la sérologie de l'hépatite B

Ag HBS	Fréquence	Proportion en %
Positif	11	23%
Négatif	36	77%
Total	47	100%

La prévalence a été 23% des cas pour la sérologie de l'hépatite B.

Tableau VIII : Répartition de 47 malades selon la CRP

CRP	Fréquence	Proportion en %
Positive	17	36%
Négative	30	64%
Total	47	100%

La CRP était positifs dans 36% des cas.

Tableau IX : Répartition de 47 malades selon la transaminase

Transaminase (ALAT)	Fréquence	Proportion en %
Augmenté	8	17%
Normale	39	83%
Total	47	100%

Tableau X : Répartition de 47 malades selon la néphropathie initiale

Néphropathie initiale	Fréquence	Proportion en %
Néphropathie vasculaire	22	47%
Néphropathie glomérulaire	10	21%
Néphropathie diabétique	12	26%
Néphropathie indéterminée	3	6%
Total	47	100%

Un malade sur deux a eu une néphropathie vasculaire

Tableau XI : Répartition de 47 malades selon la durée de la dialyse

Durée de dialyse	Fréquence	Proportion
<2 ans	11	23%
2-3 ans	20	43%
>4 ans	16	34%
Total	47	100%

La durée de la dialyse été de deux à trois ans chez un malade sur deux.

Tableau XII : Répartition de 47 malades selon la transfusion

Transfusion	Fréquence	Proportion en %
Oui	32	68%
Non	15	32%
Total	47	100%

La transfusion a été réalisée chez un malade sur deux.

Tableau XIII : Répartition de 47 malades selon le sexe et l'infection par le VHC

AC ant-HVC	Masculin	Féminin	Total
Positive	12(52%)	11(46%)	23(49%)
Négative	11(48%)	13(54%)	24(51%)
Total	23(100%)	24(100%)	47(100%)

La prévalence de l'hépatite C a été indépendante du sexe.

Tableau XIV: Répartition de 47 malades selon l'âge et l'infection par le VHC

Age	HVC (+)	HVC (-)	Total
20-40 ans	6(43%)	8(57%)	14(100%)
40-60 and	9(43%)	12(57%)	21(100%)
>60 ans	8(67%)	4(33%)	12(100%)
Total	23(49%)	24(51%)	47(100%)

$X^2=2,027$  ; d.d.l=1 ; P=0,15

La prévalence de l'hépatite C a été indépendante de l'âge.

Tableau XV : Répartition de 47 malades selon le taux d'hémoglobine et l'infection par le VHC

Hémoglobine	HVC (+)	HVC (-)	Total
<6	2	1	3
6-8	7(70%)	3(30%)	10(100%)
8-10	5(45%)	6(55%)	11(100)
10-13	9(31%)	14(61%)	23(100%)
Total	23(49%)	24(51%)	47(100%)

$X^2=2,255$  ; d.d.l=1; P=0,13

L'hépatite C n'a pas été anémiant.

Tableau XVI : Répartition de 47 malades selon la sérologie de l'hépatite B et l'infection par le VHC.

HVB	HVC (+)	HVC (-)	Total
Ag Hbs (+)	7(30%)	4(17%)	11(23%)
Ag Hbs (-)	16(70%)	20(83%)	36(77%)
Total	23(100%)	24(100%)	47(100%)

$X^2=1,24$ ; d.d.l=1 ; P=0,26

La prévalence de l'hépatite C a été plus fréquente chez les malades atteints de l'hépatite B que ceux qui ne le sont pas : la différence n'est pas significative.

Tableau XVII : Répartition de 47 malades selon la néphropathie et l'infection par le VHC.

Néphropathie initiale	HVC (+)	HVC (-)	Total
Néphropathie vasculaire	10(45%)	12(55%)	22(100%)
Néphropathie glomérulaire	5(50%)	5(50%)	10(100%)
Néphropathie diabétique	6(50%)	6(50%)	12(100%)
Néphropathie indéterminée	2	1	3
Total	23(49%)	24(51,06%)	47(100%)

La prévalence de l'hépatite C n'est pas liée à la néphropathie.

Tableau XVIII : Répartition de 47 malades selon la durée de la dialyse et l'infection par le VHC.

Durée de dialyse	HVC (+)	HVC (-)	Total
<2 ans	7(14,89%)	4(8,51%)	11(23,40%)
2-3 ans	5(10,64%)	15(31,91%)	20(42,55%)
>4 ans	11(23,40%)	5(10,64%)	16(34,04%)
Total	23(48,9%)	24(51,1%)	47(100%)

$X^2=1,24$  ; d.d.l=1 ; P=0,26

La prévalence de l'infection par le VHC a été indépendante de la durée de la dialyse.

Tableau XIX : répartition des transaminases

Transaminases (ALAT)	HVC (+)	HVC (-)	Total
Augmentées	5(22%)	3(12%)	8(17%)
Normales	18(78%)	21(87,5%)	39(83%)
Total	23(100%)	24(100%)	47(100%)

$X^2=0,75$ ; d.d.l=1 P=0,4

Les transaminases sont normales de façon fréquente.

Tableau XX : Répartition de 47 malades selon la transfusion sanguine et l'infection par le VHC.

Transfusion	HVC(+)	HVC(-)	Total
Oui	11(73%)	4(27%)	15(100%)
Non	12(37,5%)	20(62,5%)	32(100%)
Total	23(49%)	24(51%)	47(100%)

$X^2=3,91$  ; d.d.l=1 P=0,048

La prévalence de l'hépatite C a été plus fréquente chez les malades transfusés que chez les malades non transfusés : la différence est significative.

Tableau XXI : répartition de la CRP dans les deux groupes.

CRP	HVC (+)	HVC (-)	Total
Positive	11(65%)	6(35%)	17(100%)
Négative	12(40%)	18(60)	30(100%)
Total	23(49%)	24(51)	47(100%)

$X^2=2,65$  ; d.d.l=1 ; P=0,10

La prévalence de l'hépatite C a été indépendante de la CRP.



## VI. Discussion et commentaires

La découverte du HVC par HYGHTON et son équipe en 1989 (45) a permis de lever la voile sur la majorité des hépatites dites non A non B. L'introduction des méthodes immuno-enzymatiques en pratique courante a permis de déterminer la prévalence de l'hépatite virale et d'évaluer ces facteurs de risque (4).

Dans la population générale, la prévalence du HVC en Afrique est comprise entre 0,1% et 15,9% (41). Les hémodialysés constituent également une population des sujets à risque.

Dans notre étude, 49% de nos patients hémodialysés ont une sérologie positive plus que celle décrit dans la population générale au Mali (12) qui est de 25%

Dans notre étude il y'a eu 47 patients qui ont bénéficié de la réalisation d'une sérologie des hépatites B et C. L'Ac anti HVC était positif chez 23 patients soit une prévalence de 49% et l'Ag HBs positif chez 11 patients soit 23% patients. Notre prévalence de l'hépatite C est supérieure à celles de BAHADI et al à Rabat au Maroc, de CASSEDIY et al en Afrique du Sud qui sont de 12,1% et 23% respectivement (7, 42). A l'opposé, elle est nettement inférieure à celle de HURAIB (68% en Arabie Saoudite) (43).

La co-infection avec l'HVB est supérieure (30%) à celle de YOUNES et al à Casablanca au Maroc (2%) (70).

Les transaminases constituent un élément de surveillance de l'hépatite viral C : leur augmentation pendant plus de 6 mois signifie le passage à la chronicité (46,47). Dans ce travail 18 sur 23 patients contaminés par le VHC (78%) ont eu un taux normal de transaminases.

Quant à la durée de dialyse, elle est 43% pour une durée 2-3ans inférieur à celle rapportée par BENAMAR et RHOU à Rabat 89,2% pour une durée supérieure à 5 ans (4). Le sexe féminin a été de 51% qui comparable à celle de de YOUNES qui est de 55% (70).

La prévalence de la transfusion (73%) est comparable à celle de BENKIRANE (70,3%) (72).

Aucun cas d'infection à HIV n'a été trouvé.

L'ethnie bambara était le plus dominant soit 40,43% des cas.

## VII. Conclusion

- La prévalence du HCV dans le centre d'hémodialyse et néphrologie du CHU du point G est élevée : elle est de 48,94 %. Le facteur de risque le plus important est la transfusion sanguine. Cette donnée nous incite à une meilleure application des règles d'asepsie et un contrôle très rigoureux des produits sanguins destinés à la transfusion. L'intérêt est de faire le dépistage des infections par la recherche des marqueurs. Toutes ces mesures devraient permettre de prévenir la contamination dans les centres de dialyse en attendant de trouver une immunisation passive par les gammaglobulines ou active par vaccination contre le virus.

## **VIII. RECOMMANDATIONS**

Nos résultats nous conduisent aux recommandations suivantes :

### **Au Ministre de la santé et de l'hygiène public**

Mettre en place d'un comité d'hygiène hospitalière pour la prévention des hépatites B et C.

Renforcer le plateau technique du laboratoire par les moyens de dépistage des hépatites B et C.

Subventionner les frais de prise en charge de l'hépatite C.

### **Au chef du service de Néphrologie et d'hémodialyse :**

Eviter les transfusions sanguines répétées, par la prescription de L'érythropoïétine recombinante humaine,

Respecter et faire respecter les mesures d'asepsie rigoureuses dans les centres d'hémodialyse par le personnel médical, paramédical et les malades.

## IX. Références

1. MIGNON F. Syndrome d'insuffisance rénale chronique. In : Néphrologie de RICHET G. Paris 1988.
2. RICHABET B. Traitement de l'insuffisance rénale chronique par hémodialyse itérative (thèse de médecine) Paris 1973.
3. CONSOLOF, FERINIMA. Nosography and immunopathogenesis of viral hepatitis. Néphrol. 1992; 61 : 251-4.
4. BENAMAR L, RHOU H, AZZAITOUMI F, KOUIDER N, OUZEDDOUN R, BAYAHYA R, BALAFREJ L. Hépatite virale C chez les hémodialyses chroniques au CHU de Rabat; prévalence et facteurs de risque. Med Magrheb 89, 2001; 89 :19-20.
5. ILMANNAL T, SMITH BD, JEWETT A. «Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus ». J Infect Dis, 2011; 204: 825-31.
6. CHRISTOPHE B. Prise en dialyse des hépatites B et C en hémodialyse. Patricio, Rev Madonna. 2003; 32 :19.
7. DOBLALI T, BAHADI A, EL AMRANI M, BENYAHIA M. Séroprévalence l'hépatite C à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed-V. Pan Afr Med J. 2014 ; 24 : 375-8.
8. SONI PM, SATHAR MA, GOPAUL W, SATHAN MAN, SIMIJEE AE. Hepatitis C virus infection in livers disease in Natal. S Afr Med J. 1996; 86:80-3.
9. Abdul-Wahab MF, Abdel-Klaliq MK, Mabrouk MA, Kamel S, SalFma H, Zakaria MF, et al. High séroprévalence of hepatitis C infection among risk groups in Egypt. Am J Trop Hyg. 1994; 51: 563-6.
10. Bahadi A, Maoujoud O, Zejjari Y, Alayoud A, Hassani K, Elkabbaj D et Benyahia M. Diagnostic et evolution de l'hépatite virale C chez l'hémodialysé. Rev Santé Méditer. Orientale. 2013 ; 19 : 191-2.
11. Belayge F. Hépatite C, les traitement et recommandations (thèse) . Strasbourg : Université de Strasbourg, 2017.

12. Dembele M, Maïga I, Minta D, Konate A, Diarra M, Sangare D et al. Étude de l'antigène HBs et des anticorps anti-virus de l'hépatite C au cours des hépatopathies chroniques dans les services hospitaliers à Bamako, Mali. Bull Soc Pathol Exot. 2004; 97 : 161-4.
13. Coulibaly AAMS. Prévalence des hépatites B et C dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du Point G (thèse). Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2014.
14. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPS). Hépatite C. Aout 2007; 74.
15. Rocher F. Hépatite C, généralités et épidémiologie. PHARE, Aout 2004 ; 4.
16. Pléa A; Beaumel C. INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques) bilan démographique 2010.
17. Marcelin P, Asselah T. hépatites virales. Rev Programme Hépatogastroentérologie. 2008 ; 9 : 118-23.
18. PAWLOTSKY JM. Hépatite C, 1<sup>ère</sup> édition. EDP Sciences (Edition Diffusion Presse) Monographie. 2004 ; 13 : 1-479.
19. KAMAR N, RIBES D, ISOPET J et ROSTEINC. Infection par le virus de l'hépatite C en dialyse et chez les patients transplantés rénaux. Paris : flammarion 2007.
20. Wolfram H, Gerlich, Reiner T. Hépatologie clinique, 2<sup>ème</sup> édition. Paris : flammarion, 2002.
21. Ripault J, Buisson W, Sobaszek A, Kornabis N, Gehanno B, Rysanek B et al. Le virus de l'hépatite C. Projet piloté pour le CHU de Rouen 2007.
22. MARCELLIN P, TASSELLAH << hépatite C virale >>.France 2008.
23. AFEF recommandation sur la prise en charge des hépatites virales chroniques 2016.
24. CHEVALIEZ S << nouveaux outils pour le diagnostic et le suivi des hépatites virales chroniques >>. Rev Fr Lab. Masson 2001 ; 429.

25. Morales JM and Campistol JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *JM Soc Nephrol*. 2000; 11 : 1343-53.
26. Courouce AM, Bouchardeau F, Chauveau. P et al. Hepatitis C virus infection in hemodialyse patients: HCV-RNA and anti-HVC antibodies. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10:234-9.
27. Dussol B, Berthezen P, Bruret P, Mobicek and Berland Y. Hepatitis C virus infection among chronic dialysis patient in the South of France: collaborative study. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 399-404.
28. SCHENEEBEGER PM, KEURI I, VAN LOON AM, MORTIER D, VAN DER HEIJDEN TG, VAN DEN HOVEN H et al. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherland. *J Infect Dis*. 2000; 182: 1291-9.
29. NOTOV SN, MURPHY BV, RUTHAZER E. Serologic and virologic profile of hepatitis (infection in renal transplant candidates). 1998; 31: 920-7.
30. SALAMA G Rostaing S and Izopet J Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units: Etude multicentrique. *J Med Virol*. 2000; 61: 44-51.
31. JADOUL M, Cornu C and hypersele de strihouc. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. The UCL collaborative group. *Kidney Int* 1993; 44: 1322-26.
32. FORNS X, FERNANDEZ-LLAMA PI, Pons M, Ampurdanes. Incidence and risk factors of hepatitis C virus infection in a haemodialysis unit nephrol. *Dis Transplant*. 1997; 12: 736-40.
33. FABRIZI F, MARTIN P, DIXIT V, BREZINA M, COLE MJ. Acquisition of hepatitis C virus in hemodialysis patients: a prospective study by branched DNA signal amplification assay. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31: 647-54.
34. KOBAYASHI M, TANAKA E, OGUCHI H, HORA K, KIYOSAWA K. Prospective follow-up study hepatitis C virus infections in patients undergong maintenance hemodialysis: comparaisn among haemodialysis unit. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 603-4.

35. SIMON N, COUROUCE AM, LEMARREC N, TREPO C, DUCAMP S. A twelve year natural history of hepatitis C infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int.* 1994; 46: 504-11.
36. JADOUL, CORNU C, VAN YPERSELE DE STRIHOU. Universal precaution prevent hepatitis C virus transmission: the universal cliniques ST-LUC (UCL) collaborative group. *Kidney Group Int.* 1998; 53: 1022-25.
37. DOS SANTOS JP, SOUTO FJ. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C infection in haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11: 2017-22.
38. HUNG KY, TSAI TJ, YEN CJ, YEN TS. Infection associated with double lumen catheterization for temporary haemodialysis: Experience of 168 cases. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10: 247-51.
39. DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, BAFFOY N, THIERS V, SIMON N, VALK H, LAPERCHE H et al. Outbreak of hepatitis C Infection in a hemodialysis unit: potential transmission by the hemodialysis machine. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002 ; 23: 328-34.
40. LE POGAN S, LE CHAPOIS D, CHRISTEN R, DIBOIS F, BARIN F, GOUDEAU A. Hepatitis C in a hemodialysis unit : molecular evidence for nosocomial transmission. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 3040-3.
41. THIERRY N. ,SYLVIE R., FRANÇOIS D. Epidémiologie de l'hépatite C en Afrique. *Gastroentérol Clin Biol* 1997; 21: 596-606.
42. CASSIDY M.J.D., JANKELSON D., BECKER M., MOOSA R. Hepatitis C and hemodialysis : more evidence for nosocomial spread. *Internat Assoc Nephrol Jerusalem.* 1993; 392.
43. KUHNS M, DE MEDINA M, Mc NAMARA A, JEFFERS L.J, REDDY K.R, SILVA M et al. Detection of hepatitis C virus RNA in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4: 1491-7.



44. HURAIB S, ALRASHEED R, ALDREES A, ALJEFRY M, HRIF M, FAIEH F.A. High prevalence and risk factors for hepatitis C in Saudi Arabia : a need for new strategies in dialysis practice. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10: 470-4.
45. CHOO Q.L. ,KUO G., WIENER A.J., OVERBY L.R., BRADLEY D.W., HOWGHTON M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non A, nonB viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244 : 359-61.
46. Buffet C. Marqueurs biologiques sériques et dépistage des hépatites virales. *Rev Prat* 1995; 45:168–73.
47. Trepo C. Des hépatites non-A non-B au virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol*. 1990; 14:51–3.
48. KOWALIK C. Evaluation du dépistage de l'hépatite C en médecine générale dans le bassin d'Annecien (thèse). Faculté de médecine Grenoble 2009.
49. Mammette A. *Virologie médicale*. Lyon : presses universitaires de Lyon 2002.
50. FONTANA RJ, LOK AS. Non invading monitoring of patient with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36: 54-6.
51. JHAVERI. Domain 3 of hepatitis C virus core protein insufficient for intracellular lipid accumulation. *J Infect Dis* 2009 ; 200: 1781-8.
52. LEE YM. Molecular epidemiology of HCV genotypes among injection drug users in Taiwan. *J Med Virol*. 2010; 82 : 57-68.
53. MATUSMOTO. Hépatite virale C. *J Virol*. 1997; 71 :1301.
54. Rizzetto M. *Hépatologie clinique*, 2<sup>ème</sup> édition. Paris : Flammaron, 2002.
55. ROUSSEL J. Characterization of the expression of the hepatitis C virus F protein. *J Gen Virol*. 2003; 84: 1751-9.
56. HEZODE C, LONJON, MAVIER. Impact of smoking on histological liver lesion in chronic hepatitis C. *C Gut*. 2003; 52: 126-9.

57. LAWITZ E, MANGIA A, WYLES D. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013; 368:1878-87.
58. FLORENCE B. L'hépatite C, les nouveaux traitements et les recommandations (thèse). Toulouse : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Paul Sabatier 2017.
59. BRINSTER C, INCHAUSPE G. DNA vaccines for hepatitis C virus. *Intervirolog*. 2001; 44 : 143-53.
60. BOUVIER, PATEL, DAHARI. « Clinical utility of total hepatitis C virus core antigen quantification, a new indirect marker of HCV replication ». *Hepatology*. 2002; 36: 211-8.
61. LEE, PETERSON, NIVEN, PAGE I. Efficacy of a hepatitis C virus core antigen enzyme-linked immunosorbent assay for the identification of window-phase blood donations. *Vox Sang*. 2001; 80 : 19-23 .
62. TREMAUX P. Etude du génome complet du virus de l'hépatite C par séquençage de nouvelle génération : mise au point et applications (thèse). Faculté de pharmacie de Grenoble 2015.
63. MCKIE A, VYSE A, MAPLE C. Novel methods for the detection of microbial antibodies in oral. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2: 18-24.
64. KANT J, MOLLER B, HERBER A. Evaluation of a rapid on-site anti-HCV test as a screening tool for hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25:416-20.
65. BOUVIER ALIAS M, PATEL K. Clinical utility of total hepatitis C virus core antigen quantification, a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology*. 2002; 36: 211-8.
66. COUROUCE AM, LE MARREC N, RAZER A. Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period. *Transf*. 2000; 40:1198-2012.

67. VERMEHREN J., COLUCCI G., GOHL P., HAMDI N., IHAB ABDELAZIZ A., KAREY U., THAMKE D. Development of a second version of the cobas ampliprep/cobas taqman hepatitis C virus quantitative test with improved genotype inclusivity. *J Clin Microbiol.* 2011; 9 : 3309-15.
68. KANVAL F., KRAMER JR., ILYAS J., DUAN Z., EL-SERAG HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of US. Veterans with HCV. *Hepatology.* 2014; 60:823-831.
69. SMITH BD, JEWETT A. Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus. *J Infect Dis.* 2011; 204: 825-31.
70. KAWTAR B, BOULAAJAJ, YOUNES E, BOUCHRA E, BOUCHRA M, DRISS Z, NOUFISSA B. Prevalence of hepatitis C, hepatitis B and HIV, Infection among haemodialysis patients in Ibn-Rochd university hospital Casablanca. *J Art Engl Abstr,* 2005.
71. SOUAD S, NABIHA K, BENNACEUR B, HASSAN F, KAMELIA A, AMAL BABDEJALIL EL K, ABDELLAH B. Prevalence of anti-HVC antibodies and seroconversion incidence in five haemodialysis units in Morocco. *MASSON,* 2008.
72. BENKIRANE H. L'hépatite virale C en hémodialyse (thèse). *Faculté de Médecine et de Pharmacie-Rabat* 2011.

## Fiche d'enquête

Prévalence des virus de l'hépatite C chez les hémodialysés chroniques dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du point G

Fiche d'enquête N°###

I/Identité :

1-Nom : \_\_\_\_\_

2-Prénoms : \_\_\_\_\_

3- Sexe : /#/ 1=Féminin ; 2=Masculin

4-'Age:/##/

5-Ethnie :#/

1=Bambara; 2=Bozo; 3=Dogon; 4=Malinké; 5=Peulh; 6=Sarakolé;  
7=Sénoufo; 8=Songhaï; 9=Tamashek; 10=autres

Si autre à préciser \_\_\_\_\_

6-Nationalité:/#/ 1=Maliennne 2=Etrangère si étranger (à préciser) \_\_\_\_\_

7-Domicile et adresse complète

/\_\_\_\_\_

8-Statut matrimonial:/#/

1=Célibataire ; 2 : marié(e) ; 3=Polygame ; 4=Veuf ou veuve ;

5=Divorcé(e)

9- Profession :#/

1=fonctionnaire; 2=cultivateur; 3=pêcheur; 4=ouvrier ;

5=forgeron; 6=commerçant ; 7=éleveur; 8=sans emploi; 9=autres  
si autre (à préciser)\_\_\_\_\_

10- Niveau d'étude :/#/

1=primaire ; 2=secondaire ; 3=supérieure ; 4=non scolarisé ; 5=école  
coranique ;

6=autres\_\_\_\_\_

11-Interrogatoire :

Asthénie physique/#/ 1:oui 2:non

Fièvre:#/ 1=oui 2=non

Amaigrissement/#/ 1:oui 2:non

Anorexie/#/ 1=non 2=non

12.Examen physique :

Œdèmes /#/ 1=oui 2=non ; sub-ictère ou ictère/#/ 1=oui 2=non

Pâleurs conjonctivales/#/ 1=oui 2=non prurit/#/ 1=oui 2=non

Lésions de grattage/#/ 1=oui 2=non; hépatalgie/#/ 1=oui 2=non

Splénomégalie/#/ 1=oui 2=non ; hépatomégalie/#/ 1=oui 2=non

Des adénopathies/#/ 1=oui 2=non ; une circulation veineuse colla-  
térale/#/ 1=oui 2=non

Des signes d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatocellu-  
laire/#/ 1=oui 2=non

Une pathologie d'autres organes\_\_\_\_\_

II. 1-BIOLOGIE :

Bilan lipidique

Cholestérol total /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal Val\_\_\_\_\_

HDL cholestérol, /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal Val \_\_\_\_\_

LDL cholestérol /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal Val \_\_\_\_\_

Triglycérides /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal Val \_\_\_\_\_

Transaminases /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal Val \_\_\_\_\_

Glycémie /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal Val \_\_\_\_\_

## 2-NFS-VS

Hb /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal Val \_\_\_\_\_

GB /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal Val \_\_\_\_\_

PLT /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal Val \_\_\_\_\_

VS /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal val \_\_\_\_\_

### 2.1:

Bilirubinémie /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal Val \_\_\_\_\_

Ferritine /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal Val \_\_\_\_\_

CST /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal Val \_\_\_\_\_

Fer sérique /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal

Val \_\_\_\_\_

vitamine B12 /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal Val \_\_\_\_\_

vitamine D /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal

val \_\_\_\_\_

PTH/#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal

val\_\_\_\_\_

Phosphorémie /#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal

val\_\_\_\_\_

Phosphatase alcaline/#/ 1=élevé 2=diminué 3=normal

val\_\_\_\_\_

HbA1C\_\_\_\_\_

3-groupage/rhésus :\_\_\_\_\_

4-Antigènes sériques :

Ag HBS/#/ 1=positif 2=négatif, Ag HBe /#/ 1=positif

2=négatif

Anticorps sériques :

Ac anti HBs : /#/ 1=positif 2=négatif, Ac anti HBc IgG /#/

1=positif 2=négatif,

Ac anti HBc IgM /#/ 1=positif 2=négatif, Ac anti HBC totaux/#/

1=positif 2=négatif,

Ac anti HBS /#/ 1=positif 2=négatif, Ac anti HBe /#/ 1=positif

2=négatif,

Ac anti HVC /#/ 1=positif 2=négatif.

5:

- Charge virale HIV : \_\_\_\_\_

- Charge virale HVB : \_\_\_\_\_

- Charge virale HVC : \_\_\_\_\_

- Coïnfections: \_\_\_\_\_

- Néphropathie initiale \_\_\_\_\_

6-Ponction biopsique hépatique : \_\_\_\_\_

7-Durée d'hémodialyse/#!/\_\_\_\_\_

8-transfusion sanguine :/#!/ 1=oui 2= non

a-nombre de poches ### \_\_\_\_\_

9- EVOLUTION : /#!/

1=stationnaire; 2=amélioré; 3=perte de vue; 4=décédé(e).



## Fiche signalétique

**Nom :** COULIBALY

**Prénom :** Abdoul Aziz

**Titre de la thèse :** Prévalence du virus de l'hépatite C chez les hémodialysés dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du point G de janvier 2017 à décembre 2017

**Année de soutenance :** 2018-2019.

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** Mali

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.

**Secteur d'intérêt :** Néphrologie.

**La prévalence du virus de l'hépatite C chez les hémodialysés dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du point G.**

### RESUME

Prévalence du virus de l'hépatite C chez les hémodialysés chroniques dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du point G de Janvier 2017 à Décembre 2017.

But :

Le but de notre étude était d'étudier la prévalence des hépatites B et C et de décrire les facteurs de risque chez les hémodialysés.

Méthode :

Il s'agissait d'une étude rétrospective qui s'était déroulée de Janvier 2017 à Décembre 2017. Elle a porté sur tous les patients hémodialysés ayant réalisé la sérologie dans ladite période.

**Résultats :**

Au terme de notre étude, parmi les hémodialysés 47 répondaient à nos critères d'inclusion. Nous avons colligé 11 cas d'Ag HBs positif et 23 cas d'Ac anti HVC positif.

La prévalence des hépatites C étaient respectivement de 49%. Il y avait une co-infection des hépatites B et C de 30% des cas.

Le sexe féminin était le plus touché soit 51%. La tranche d'âge 40-60 ans était la plus représentée.

Le facteur de risque le plus important est la transfusion soit respectivement 73%.

Les néphropathies vasculaires étaient les plus fréquents des néphropathies associées soit 47% des cas.

Mots clés : VHB, VHC, Hémodialyse, Prévalence, CHU du point G.

## SERMENT D'HYPPOCRATE

---

---

En présence des Maîtres de cette faculté, et de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes condisciples si j'y manque.

**Je le Jure !**