

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Djandia Imene

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité: Biochimie Appliquée

THÈME

L'hépatite C

Au niveau de l'EPH mère et enfants de Mostaganem

Soutenue publiquement le 02 juillet 2019

DEVANT LE JURY

Président :	BEKADA AHMED MOHAMED ALI	Professeur	C.U.Tissemsilt
Examineur :	TAHRI MILOUD	M.A.A	U. Mostaganem
Encadreur :	NEBBACHE SALIM	M.C.B	U. Mostaganem

Thème réalisé au Laboratoire de l'EPH de Mostaganem et service de Médecine interne

Année universitaire : 2018/2019

Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier **dieu** de nous avoir
de guider sur le droit chemin et nous avoir aidé faire
notre travail*

*Nos plus grandes reconnaissances vont à notre promoteur
docteur **NEBBACHE.S** pour ces orientations et son
encouragement durant ce travail, nous le remercions pour
la bienveillance, la compétence et l'aide précieuse avec
laquelle il nous encadrer.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude : A monsieur
BEKADA.A pour avoir accepté de présider notre jury,
A monsieur **TAHRI.M** d'avoir accepté de juger ce travail.
A tous les enseignants, les responsables de notre
département.*

*A toute l'équipe du Laboratoire de l'**EPH** mère et enfants
de la wilaya de Mostaganem.*

*Enfin nous remercions tous ceux qui du près ou du loin ont
contribué à la réalisation de ce travail.*

Dédicace

Je dédie ce travail à deux personnes que j'aime le plus sur terre et auxquelles je ne cesserai de dédier tous mes succès

Ma mère DJERIOUAT. N cet ange de tendresse et de générosité, pardonne-moi chaque minute de souffrance que je t'ai causée durant ce dur labeur ; je t'aime très fort chère ange.

Cher père DJANDIA.A qu'est toujours à mes côtés près de moi pendant mes moments de faiblesse celui qui a toujours sur le réconforter et me consoler sans montrer les moindres sentiments

*Je tiens aussi à dédier ce modeste travail :
A moi-même.*

*A Mes chères sœurs OUIAM et IBTISSEM et AMINA et
MES ONCLES et MES TANTÉS*

A mes chères amies : ASSIA, SALIMA et SAMIA

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour
Vous exprimer mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs
sur qui je Peux compter*

Liste Des abréviations

- **VHC** : virus d'hépatite C.
- **VHB** : virus d'hépatite B.
- **VIH** : human immunodeficiency virus.
- **ALAT** : Alanine Amino Transférase.
- **ASAT** : Aspartate Amino Transférase.
- **ARN** : acide ribonucléique.
- **VHA** : virus de l'hépatite A.
- **IRES** : Site interne d'entrée du ribosome.
- **His** : histamine.
- **Cys** : cystéine.
- **ARFP**: alternative Reading frame protein.
- **TROD** : test rapide d'orientation diagnostique.
- **RIA** : l'immuno-essai radioactif.
- **ELISA** : dosage immuno-enzymatique des immuno-absorbants.
- **IgG** : immuno-globuline de type G.
- **IFN** : interféron.
- **ADD** : Antiviraux d'Action Directe.
- **LBM** : laboratoire analyse médicale.
- **EDTA** : acide éthylène-Diamine-tétra-Acétique.
- **TP** : taux de prothrombine.
- **TCK** : Temps de Céphaline Kaolin.
- **TPHA** : Tréponème Pallidum Hem agglutinations Assay.
- **AG** : antigène.
- **AC** : anticorp.
- **µl** : micro litre.
- **DO** : densité optique.
- **CP** : contrôle positive.

Liste des figures

Figure 1 : Histoire naturelle de l'hépatite C	6
Figure 2 : Cinétique des marqueurs virologiques au cours d'une hépatite C aiguë (a) et d'une hépatite C chronique (b)	9
Figure 3: modèle structurale du VHC	11
Figure 4 : génotype du HCV	12
Figure 5 : Représentation schématique de le cycle	16
Figure 6 : Le spectrophotomètre de la technique ELISA	18
Figure 7 : Elisa direct	19
Figure 8 : Elisa indirect	20
Figure 9 : ELISA sandwich	21
Figure 10 : Elisa compétitive	22
Figure 11 : Les cibles potentielles des agents antiviraux directes	25
Figure 12 : matériel du test rapide	30
Figure 13 : microplaque d'ELISA	31
Figure 14: les réactifs de la technique	32
Figure 15 : répartition de la population étudiée	35
Figure 16 : Répartition des patients en fonction de la positivité et de la négativité	36
Figure 17 : Répartition des patients en fonction d'âge chez les femmes	37
Figure 18 : Répartition des patients en fonction d'âge chez les hommes	39
Figure 19 : Répartition des patients en fonction de technique	39

Liste des tableaux

Tableau 1 : population étudié.....	29
Tableau 2 : Répartition des patients en fonction de la positivité et de la négativité.....	35
Tableau 3 : Répartition des patients en fonction d'âge chez les femmes.....	37
Tableau 4 : Répartition des patients en fonction d'âge chez les hommes.....	38
Tableau 5 : Répartition des patients en fonction de technique	39

Table des matières

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	1

Etude bibliographique

I.1. Les hépatites virales	3
I.2. Epidémiologie de l'hépatite C.....	3
I.2.1. Incidence et prévalence de l'infection virale C	3
I.2.1.1 dans le monde.....	3
I.2.1.2 en Algérie	3
I.3. Facteurs de risque.....	4
I.3.1. Les drogue	4
I.3.2-Transfusion	4
I.3.3-Transmission	5
I.3.4-Prévention	5
I.4-Les aspects cliniques de l'hépatite C et son évolution.....	6
I.4.1-Hépatite C aigüe.....	7
I.4.1.1 Forme An ictériques	7
I.4.1.2-Forme ictérique	7
I.4.2-Hépatite chronique	7
I.4.2.1 L'hépatite chronique avec transaminases normales	8
I.4.2.2 L'hépatite chronique minime	8
I.4.2.3 L'hépatite chronique modérée ou sévère	8
I.4.2.4. L'hépatite C chronique due peut se transformer a une cirrhose ou une Fibrose ...	10
I.4.2.4.1. Cirrhose	10
I.4.2.4.2. Fibrose.....	10
I.5. Virologie	11
I.5.1 Définition de l'hépatite C.....	11
I.5.2 Structure	11
I.5.2.1 Les régions	12
I.5.2.1.1. La région 5'-UTR.....	12
I.5.2.1.2. La région 3'-UTR.....	13
I.5.2.2. Les protéines structurales	13
I.5.2.1.3. La protéine de capsid.....	13
I.5.2.1.4. Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2	13
I.5.2.3. Les protéines non structurales	14
I.5.2.3.1. NS2.....	14
I.5.2.3.2. NS3.....	14

I.5.2.3.3.NS4A	14
I.5.2.3.4.NS4B	14
I.5.2.3.5.NS5A	14
I.5.2.3.6.NS5B	15
I.5.2.3.7.La protéine p7.....	15
I.5.2.3.8.La protéine F	15
I.6. Cycle cellulaire du virus de l'hépatite C	15
I.6.1. Etapes précoces du cycle cellulaire.....	15
I.6.2. Production des protéines virales.....	16
I.6.3. Réplication	16
I.6.4. Assemblage et excrétion des virions	16
I.7. Diagnostic de l'hépatite c.....	17
I.7.1. Définition de dépistage	17
I.7.2. Les tests rapides	17
I.7.3. La technique ELISA.....	18
I.7.3.1. Types de tests ELISA.....	18
I.7.3.2. ELISA direct	19
I.7.3.3. ELISA indirect	19
I.7.3.4. ELISA en sandwich.....	20
I.7.3.5. Test ELISA compétitif.....	21
I.8. Traitement de l'hépatite C.....	22
I.8.1. Evolution du traitement dans le temps	22
I.8.2. Traitement de l'hépatite C aigüe	22
I.8.3. Traitement de l'hépatite C chronique.....	23
I.8.3.1. Indications du traitement de l'hépatite C	23

Etude expérimentale

II.1 .Problématique	26
II.2. Type, lieu et période d'études.....	26
II.3. Présentation du laboratoire de l'EPH mère et enfants de Mostaganem (LBM)	26
II.3.1. Effectif du LBM.....	26
II.3.2. Matériels et équipements	26
II.3.3. Les différentes spécialités du LBM	27
II.3.3.1. Biochimie.....	27
II.3.3.2. Hématologie.....	27
II.3.3.3. Hémostase	27
II.3.3.4. Sérologie	28
II.4. Objectif	28
II.5. Population	28
II.6. Méthodologie de travail	29

II.6.1. Définition de dépistage	29
II.6.1.1. Indication de dépistage	29
II.6.2. Les techniques de dépistage du HCV	29
II.6.2.1. Les tests rapides	29
II.6.2.2. La technique ELISA « Enzyme Linked Immuno Sorbet Assay »	30
II.7. Matériels et Méthodes.....	31
II.7.1 Matériels et produits	31
II.7.1.1 Test rapide.....	31
II.7.1.2. Matériel d'ELISA	31
II.7.1.3 Réactifs (réactifs prêts à l'emploi selon le protocole)	31
II.7.2. Mode opératoire	32
II.7.2.1 Test rapide.....	32
II.7.2.2 Technique ELISA	32
II.8. Calcul et interprétation des résultats :.....	33
II.8.1 Test rapide.....	33
II.8.2 Technique ELISA	33
II.9. Interprétation des résultats	33

Résultat et discussion

III.1. Répartition des patients en fonction du sexe	35
III.2. Répartition des patients en fonction du sexe et tranche d'âge.....	35
III.3. Répartition des infections selon l'âge chez les femmes :	37
III.4. Répartition des infections selon l'âge chez les hommes :	38
III.5. La technique utilisé pour le diagnostic du HVC	39
Conclusion	41
Bibliographe	
Résumé	

*Introduction
générale*

Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite C (**VHC**) est la cause d'un fardeau majeur sur les populations de nombreux pays, elle est considérée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale (**Benouda et al., 2008**). Sa transmission se fait principalement par voie parentérale : transfusion sanguine, injection intraveineuse de drogues, utilisation de matériel médical contaminé et tatouage. La transmission sexuelle ou périnatale est très peu efficace. L'infection par le virus se traduit par l'hépatite C aiguë, symptomatique dans seulement 15 à 25% des cas (**Maheshwari et al., 2008**). Environ 70% des individus exposés développent une infection chronique Te HS (Jensen *et la*, 2014), dont 3 à 11% développeront une cirrhose hépatique dans les 20 années suivantes (**Dore GJ et al., 2002**), avec des risques associés d'insuffisance hépatique et de carcinome hépatocellulaire.

Si le virus existe à l'état endémique depuis plusieurs centaines d'années dans certaines régions du monde, sa propagation chez l'humain a été potentialisée par l'émergence de l'utilisation de la voie parentérale au XXème siècle à des fins médicales ou d'injection de drogues (**Simmonds et al., 2013**). Le caractère aspécifique et très souvent asymptomatique de l'infection aiguë et le délai important avant l'apparition de répercussions sur la santé des malades ont permis la propagation silencieuse de l'épidémie. Quand en 1989 le génome viral est reconstitué pour la première fois, il est déjà présent dans le monde entier.

Pour ces mêmes raisons, l'épidémiologie de l'infection reste relativement mal connue de nos jours. Les données de prévalence et plus encore d'incidence de l'infection à **VHC** sont insuffisantes pour de nombreux pays, en particulier les pays à moyens et bas revenus du continent Africain. Malgré ces lacunes, la séroprévalence globale du **VHC** a été estimée entre 115 et 185 millions d'individus, soit environ 2 à 3% de la population mondiale (**Lavanchy et al., 2011 ; Gower et al., 2014**). La seule revue systématique se concentrant sur l'Afrique Subsaharienne a été réalisée en 2002, avec un nombre d'individus porteurs d'anticorps anti-**VHC** estimé à 18 millions (**Madhava et al., 2002**). D'autres revues globales avec méta-analyse ont été réalisées, avec des estimations variant entre 28 et 38 millions pour l'ensemble du continent Africain,

Jusqu'à une période récente, la prise en charge de l'hépatite C chronique était basée sur des traitements longs et souvent mal supportés incluant l'interféron \pm , avec des taux de réponse de 40 à 50% (**Manns *et al.*, 2001 ; Fried *et al.*, 2002**). D'énormes efforts de recherche ont permis le développement récent de nouveaux traitements antiviraux oraux et sans interféron. Ces nouveaux traitements permettent d'atteindre des taux de guérison de plus de 90% (**Pawlotsky *et al.*, 2014**), permettant d'envisager le traitement des populations à grande échelle et même, selon certains auteurs, l'éradication du virus (**Hagan *et al.*, 2013**). A l'occasion de la 67^{ème} Assemblée mondiale de la santé en mai 2014, une nouvelle résolution a été adoptée, appelant Etats membres à prendre des actions immédiates pour répondre à l'épidémie mondiale du **VHC**, notamment par l'augmentation des efforts de prévention et d'accessibilité aux traitements (**WHO *et al.*, 2014**).

Le but de notre travail est :

- 1) Faire une étude comparative entre la technique ELISA et les testes rapides
- 2) Démontrer l'importance de confirmation des résultats des tests rapides et de la technique ELISA.
- 3) Réaliser les deux techniques de préférence dans tout les cas pour éviter les faux négatifs

Etude
Bibliographique

Chapitre I
l' Hépatite C

I.1. Les hépatites virales

Les hépatites virales sont secondaires à une infection virale, elles représentent un groupe de maladies du foie caractérisées par une inflammation du parenchyme hépatique. L'hépatite est l'expression clinique de cette infection. (Mario *et al.*, 2002)

Il existe 5 virus hépatotropes :

Les virus des hépatites : **A, B, C, D** et **E**.

Tous ces virus peuvent être responsables d'hépatites aiguës qui sont la plupart du temps asymptomatiques. Seuls les virus de l'hépatite B et C peuvent être responsables d'hépatites chroniques. Une hépatite chronique correspond à une persistance de l'infection virale qui peut entraîner sur le long terme une fibrose pouvant elle-même évoluer en cirrhose ou en carcinome hépatocellulaire. (Mario *et al.*, 2002)

I.2. Epidémiologie de l'hépatite C

I.2.1. Incidence et prévalence de l'infection virale C

I.2.1.1 dans le monde

On rencontre l'hépatite C partout dans le monde. Les Régions de l'OMS les plus affectées sont la Région de la Méditerranée orientale et la Région européenne, avec une prévalence de 2,3% et de 1,5% respectivement. Dans les autres régions, la prévalence de l'infection à VHC varie de 0,5 à 1%.

325 millions de personnes vivent dans le monde avec une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC). Il y a eu environ 1,75 million de nouveaux cas d'infection à VHC. La septième cause de mortalité dans le monde. Responsable 1,4 million de décès/an dus aux infections aiguës cancers du foie cirrhotiques liés aux hépatites. En 2015 L'hépatite virale a provoqué 1,34 million de décès. L'hépatite virale est également une cause de mortalité de plus en plus importante chez les personnes vivant avec le VIH (OMS, 2017).

I.2.1.2 en Algérie

Faute d'études épidémiologiques récentes concernant la population générale algérienne, on ne dispose que des estimations selon lesquelles la séroprévalence du VHC varierait 2,10%, dans le pays en 2014 (OMS, 2017).

Les wilayas les plus touchées: M'Sila, incidence de 11,60 cas pour habitants.

Les deux communes les plus touchées sont M'Sila (37,3% des cas) et Magra (32,8 %).

A Tamanrasset, le taux d'incidence a chuté, passant de 20,95% à 10,49 % cas pour habitants. Plus de la moitié des cas (59,16 %) ont été notifiés dans la commune de Tinzaouatine.

La wilaya d'Oum El Bouaki a enregistré un taux d'incidence de 9,03% cas pour habitants, soit 65 cas au total dont 61,5% ont été notifiés dans la commune d'Oum El Bouaki et 20 % à Aïn M'Lila. A Tébessa, l'incidence enregistrée est de 8,72% cas pour habitants avec 78,5 % des cas notifiés dans la commune de Tébessa (OMS, 2017).

I.3. Facteurs de risque

I.3.1. Les drogue

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 contagiosité. (Jauffret *et al.*, 2006).

La mise à disposition des Stéribox (petit kit comportant le petit matériel de préparation stérile) dans les officines permet une diminution des risques de contamination entre utilisateurs. Le plus important bien sûr reste la sensibilisation de cette population aux risques de transmission de maladie par voie IV afin que leur comportement évolue. (Jauffret *et al.*, 2006). Cependant, il semblerait que le **VHC** puisse également se transmettre par voie nasale lors du partage de pailles utilisées pour « sniffer », cette transmission n'aurait lieu que lorsque la muqueuse est lésée (Jauffret *et al.*, 2006).

I.3.2-Transfusion

Elle a été l'une des premières causes reconnues, elle a joué un rôle prépondérant dans la diffusion de l'infection 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 multiples donneurs (Marcellin *et al.*, 2008).

Le risque transfusionnel était lié à plusieurs facteurs :

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

I.3.3-Transmission

- La transmission nosocomiale et intro gène bien que loin derrière la transmission par usage de drogue reste néanmoins la deuxième cause de transmission (**Marcellin et al., 2008**).
- La possibilité d'une transmission du **VHC** a été rapportée après différents actes diagnostiques ou thérapeutiques invasifs, par exemple après des endoscopies digestives Réalisées avant la généralisation actuelle des normes de désinfection des endoscopes. La contamination pourrait Être liée aux saignements minimes provoqués par les biopsies, à une décontamination Insuffisante en particulier au niveau des canaux opérateurs et des pinces à biopsie, ainsi qu'aux caractéristiques d'endoscopes anciens munis de gaines poreuses, plus difficiles à décontaminer. Le risque de transmission du **VHC** par voie sexuelle apparaît comme très faible (**Vandelli et al., 2004**).
- Le risque de transmission familiale est très faible et il est probable que la contamination résulte le plus souvent d'une exposition commune à du sang contaminé (**Musset et al., 1997**), La Contamination du nouveau-né semble survenir le plus souvent au moment de l'accouchement. Cette dernière est favorisée lors d'un accouchement long et difficile avec une rupture prolongée des membranes. La césarienne ne semble pas diminuer le risque de transmission du virus, l'allaitement lui est autorisé car il ne semble pas y avoir de risque de transmission du virus via le lait, par contre le risque de transmission du **VHC** de la mère à l'enfant est rare (**Marcellin et al., 2008**).
- Transmission non identifiée De nos jours environ 20% des cas d'hépatites C restent inexpliqués Plusieurs hypothèses peuvent être émises :
 - Facteur de risque dissimulé par le malade (ex : usage de drogue)
 - Facteur de risque méconnu ou oublié (tatouage, transfusion...)

I.3.4-Prévention

Chez les usagers de drogues la prévention passe par deux éléments majeurs : l'accès aux seringues et les traitements de substitution aux opiacés (**Dhumeaux et al., 2014**)

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, 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. (Dhumeaux *et al.*, 2014)

I.4-Les aspects cliniques de l'hépatite C et son évolution

C'est une maladie qui reste grave car elle représente la deuxième cause de cirrhose, de carcinome hépatocellulaire et de transplantation hépatique. (Touzani *et al.*, 2012)

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. Ainsi, bien que le VHC ne soit pas très contagieux, il est transmis largement, essentiellement par voie parentérale (Touzani *et al.*, 2012). La contamination par le VHC pourra être éradiquée chez les patients atteints d'hépatite C aiguë. Le risque majeur réside dans le passage à la chronicité (figure 1).

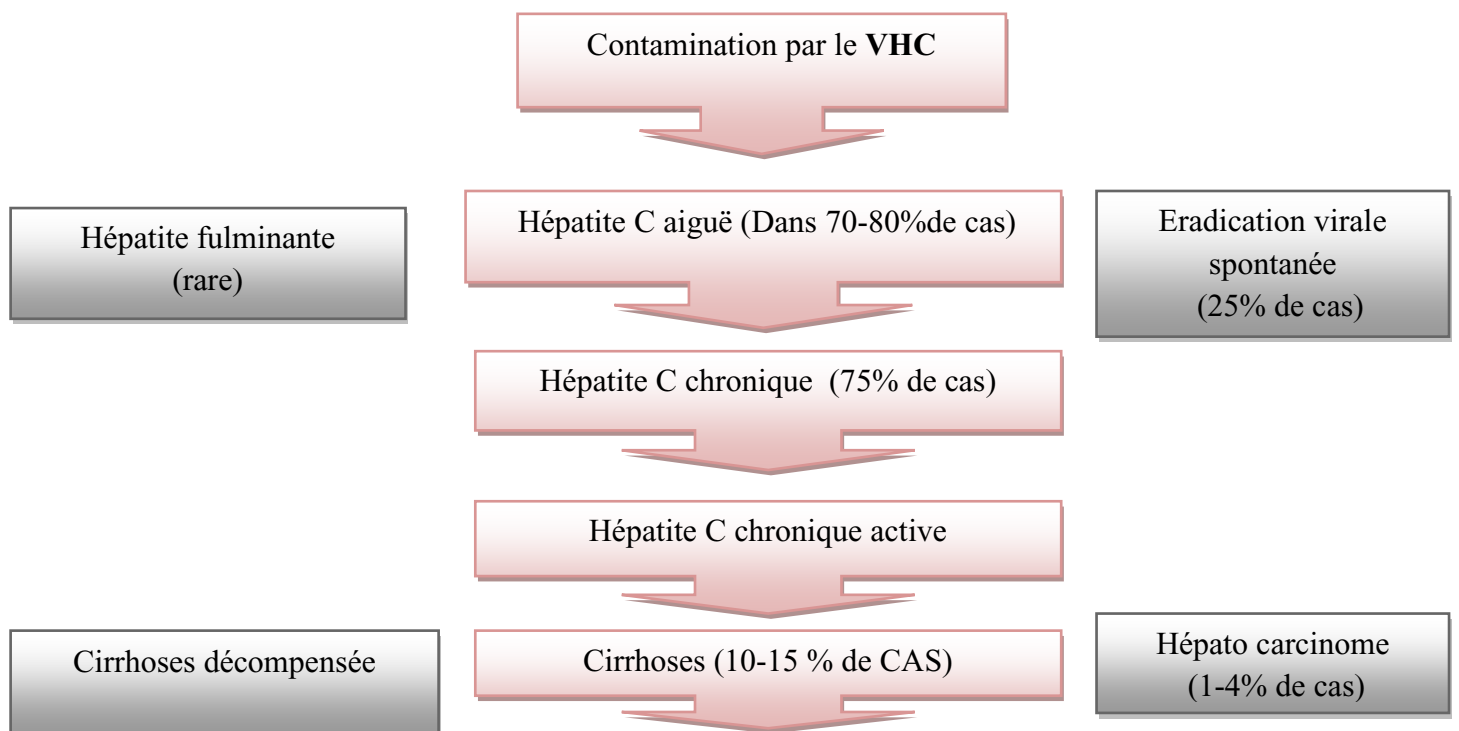


Figure 1 : Histoire naturelle de l'hépatite C (Lédinghen, 2002)

I.4.1-Hépatite C aiguë

L'hépatite C aiguë est définie comme « une inflammation aiguë des cellules du foie survenant dans les 6 premiers mois après une contamination par le VHC ». Cette définition est proposée empiriquement, par analogie avec l'infection aiguë par le VHB (Insee *et al.*, 2010).

Biologiquement, l'hépatite C aiguë se traduit par une cytolyse hépatique, avec une élévation du taux des transaminases sériques ALAT et ASAT supérieur à 10 fois la normale (Marcellin *et al.*, 1999).

L'hépatite C aiguë reste le plus souvent asymptomatique chez la majorité des patients. Dans la majorité des cas (90%) l'hépatite est anictérique avec peu ou pas de symptômes, mais dans 10% des cas l'hépatite C est icterique, on retrouve principalement une asthénie importante, des nausées, des douleurs de l'hypocondre droit et éventuellement l'apparition d'urine foncée et d'ictère (Pawlotsky *et al.*, 2014).

I.4.1.1 Forme An icteriques

Elles sont fréquentes, et ne se différencient de la forme classique icterigène commune que par l'absence de l'ictère. Leur diagnostic doit être évoqué devant toute asthénie inexplicquée ou des manifestations extra hépatiques. Elles sont confirmées devant une existence d'un syndrome de cytolysé et des marqueurs HVC positifs (Frexinos *et al.*, 1991).

I.4.1.2-Forme icterique

Sa durée est variable allant de 2 à 6 semaines, l'ictère s'installe progressivement et atteint son maximum en 1 à 2 semaines. Les symptômes de la phase pré-ictérique s'effacent quelques jours après l'apparition de l'ictère, à l'examen clinique, le foie est modérément augmenté de volume (50%), avec un bord inférieur ferme, une splénomégalie (25%), parfois des adénopathies cervicales, 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 (Pawlotsky *et al.*, 2014).

I.4.2-Hépatite 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. L'évolution de la maladie est très variable d'un patient à l'autre (Deuffic *et al.*, 1999), la maladie est découverte chez un patient se plaignant d'asthénie, ou à l'occasion d'examen biologiques systématiques. L'hépatite chronique est le plus souvent pauci symptomatique,

dominée essentiellement par une asthénie persistante, l'examen clinique étant généralement normal.

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

- l'hépatite chronique avec transaminases normales
- l'hépatite chronique minime
- l'hépatite chronique modérée ou sévère

I.4.2.1 L'hépatite chronique avec transaminases normales

Un certain nombre de patients ayant une infection chronique par le VHC ont des transaminases normales en permanence. Environ 25% des malades ont un taux de transaminases normal malgré la persistance de l'ARN viral (**Esteban et al., 1991**). 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 (**Esteban et al., 1991**)

La définition de ce groupe de patients doit être stricte : Positivité des anticorps anti-VHC, positivité de l'ARN VHC par PCR et transaminases strictement normales (**Esteban et al., 1991**). Cela nécessite au moins trois dosages des transaminases sur une période d'au moins 6 mois, on retrouve un nombre plus élevé de femmes jeunes (**Pawlotsky et al., 2014**). Ces patients n'ont habituellement aucun symptôme, mais environ 90 % d'entre eux ont des lésions d'hépatite chronique à la biopsie hépatique (**Esteban et al., 1991 ; Marcellin et al., 1997**).

Les caractéristiques virologiques (génotype, types...) ne sont pas différentes des autres groupes (**Silini et al., 1995 ; Pawlotsky et al., 2014**)

I.4.2.2 L'hépatite chronique minime

Dans ce groupe de malades, Un autre groupe de patients atteints d'hépatite chronique C est caractérisé par une maladie du foie minime avec de l'ARN viral détectable dans le sérum par PCR et des transaminases très modérément élevées, ils représentent actuellement environ 50 % des patients atteints d'hépatite chronique C (**Takahashi et al., 1993**). Ce type d'hépatite chronique C évolue généralement très lentement et le risque, à long terme, de développer une cirrhose est faible.

Cependant une minorité de ces patients peut éventuellement développer, surtout après 50 ans, une maladie plus évolutive. Ils doivent donc être régulièrement surveillés (**Takahashi et al., 1993**).

I.4.2.3 L'hépatite chronique modérée ou sévère

Le troisième groupe de patients représente environ 25 % des patients atteints d'hépatite chronique C, 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. **(Roudot-Thoraval et al., 1997)**

.L'examen clinique est généralement normal. En outre, bien que ces patients aient tendance à avoir des transaminases plus élevées **(Boyer et al., 2000)**.

Cette forme d'hépatite chronique C est plus fréquente et progresse plus vite chez les patients âgés, chez les hommes et chez les patients ayant un cofacteur, tel que l'alcool ou un déficit immunitaire **(Roudot-Thoraval et al., 1997)**.

On estime qu'environ 20 % des malades atteints d'hépatite chronique développeront une cirrhose en 20 ans. Dans certains cas, la biopsie faite lors du premier bilan met déjà en évidence l'existence d'une cirrhose **(Alter et al., 2000)**.

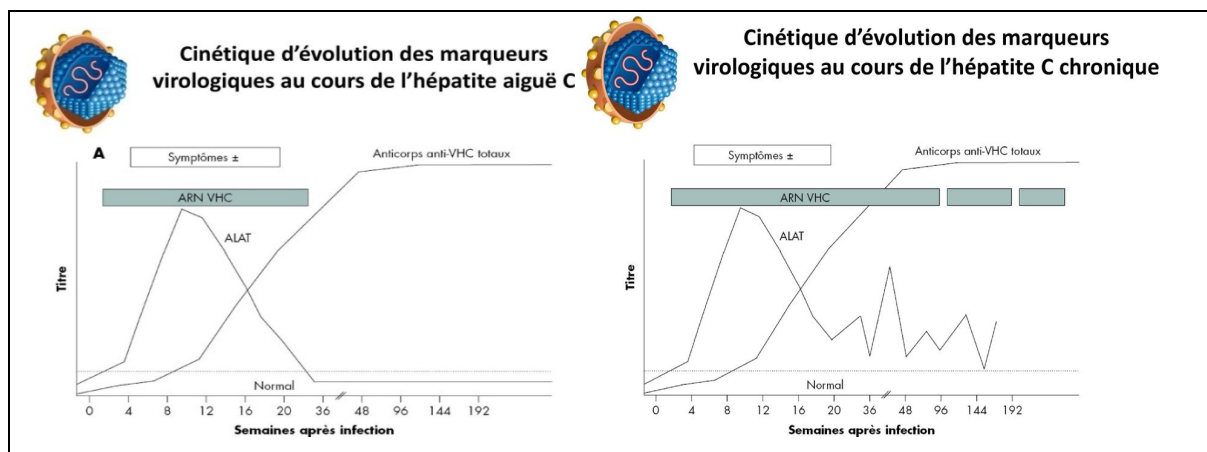


Figure 2 : Cinétique des marqueurs virologiques au cours d'une hépatite C aiguë (a) et d'une hépatite C chronique (b). **(Chevaliez, et al., 2010)**

(a) Hépatite C aiguë. Après une période d'incubation de 4 à 12 semaines, le génome viral est détectable dans le sang. Le pic de virémie précède l'élévation transitoire du taux de transaminases hépatiques. L'augmentation des anticorps anti-VHC signe la séroconversion. La guérison spontanée se traduit par la disparition de la virémie et la normalisation du bilan hépatique.

(b) Hépatite C chronique. La persistance de l'ARN viral plasmatique au-delà de 6 mois marque le passage à la chronicité. Au cours de l'hépatite C chronique, la charge virale reste élevée et le taux de transaminases est variable. Les anticorps anti-VHC persistent de façon constante. ALT : Alanine Amino Transférase. **(Chevaliez, et al., 2010)**

I.4.2.4. L'hépatite C chronique due peut se transformer a une cirrhose ou une Fibrose**I.4.2.4.1. 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. 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 (**Marcellin *et al.*, 2008**).

On observe les conséquences suivantes :

- Insuffisance hépatocellulaire (IHC)
- Hypertension portale (HTP)
- Ascite
- Encéphalopathie hépatique
- Etat précancéreux

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. (**Marcellin *et al.*, 2008**).

I.4.2.4.2. Fibrose

Elle 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. La maladie conduit à la perte des fonctions de l'organe et s'accompagne de multiples complications, son terme évolutif est la cirrhose. (**Schuppan *et al.*, 1990**)

Il est très important d'évaluer le stade de la fibrose hépatique afin d'estimer le pronostic de l'hépatite en termes de morbidité et de mortalité et de décider ou non la mise en route du traitement (**Bissell *et al.*, 1999**)

Facteurs de la fibrose liés au malade : (**Pessione *et al.*, 2001 ; Ortiz *et al.*, 2002 ; Peters *et al.*, 2002 ; Hezode *et al.*, 2003;**)

- L'âge
- Sexe
- Masculin Surpoids,
- obésité et troubles métaboliques
- Alcool et tabac

I.5. Virologie

I.5.1 Définition de l'hépatite C

Après la découverte du virus de l'hépatite B (VHB) en 1968 (Blumberg *et al.*, 1965), puis du virus de l'hépatite A (VHA) en 1973 (Feinstone *et al.*, 1973), l'existence d'un autre agent transmissible responsable d'hépatite post-transfusionnelle dite « non-A, non-B » fut envisagée dès 1975 (Alter *et al.*, 1975). En 1989, grâce à une collaboration entre Houghton et D. Bradley, un clone a été identifié par technique de clonage moléculaire (Feinstone *et al.*, 1975). Ce dernier ayant les caractéristiques d'un nouveau génome viral correspondant au virus de l'hépatite C. (Mario R *et al.*, 2002). Le VHC appartient à la famille des FLAVIRIDAE, genre Hepacivirus (Simmond *et al.*, 2005)

I.5.2 Structure

Le VHC est un virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre, dont le génome est contenu dans une capsidie protéique icosaédrique. Sa réplication est cytoplasmique (Figure 3) (Kaito *et al.*, 1994)

La circulation du VHC pourrait se faire sous forme de nucléocapsides non enveloppés, leurs rôles restent encore inconnus. Le nombre de particules du VHC est faible ce qui rend leur visualisation directe difficile par microscopie électronique. (Wolfram *et al.*, 2002)

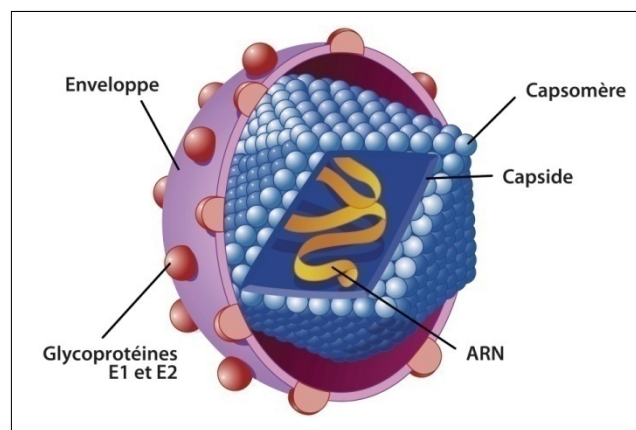


Figure 3: modèle structurale du VHC. (Fénéant *et al.*, 2014)

Le génome du VHC est composé de 3 parties (Chevaliez *et al.*, 2010) :

- l'extrémité 5' non codante : elle est hautement conservée et son homologie entre les différentes souches du VHC est de 90 % minimum.

- le cadre de lecture ouvert : unique et long de 9 100 nucléotides environ. Il code pour une poly protéine, qui est secondairement clivée en protéines structurales (protéine C de la capsid, glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2, viroporine p7) et protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B).
- l'extrémité 3' non codante

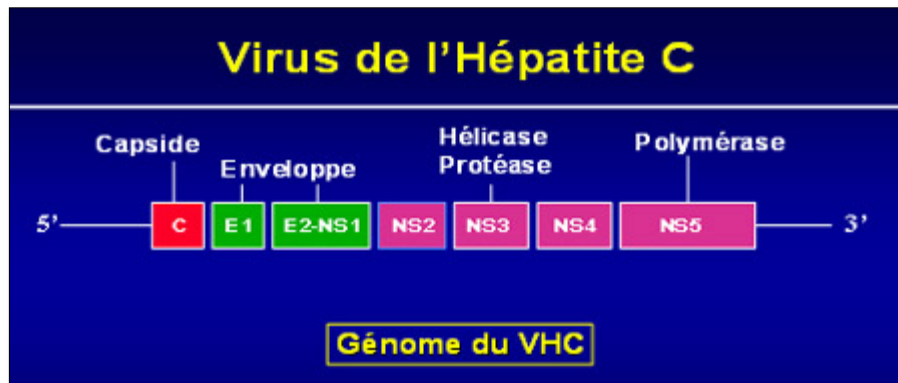


Figure 4 : génotype du HCV (Mammette *et al.*, 2002)

L'enveloppe virale est composée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont insérées les deux glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2. Cette enveloppe renferme une nucléocapside à l'intérieur de laquelle se trouve la molécule d'ARN simple brin de polarité positive. Cette particule virale est associée à des lipoprotéines. (Fénéant *et al.*, 2014)

I.5.2.1 Les régions

I.5.2.1.1 La région 5'-UTR

L'extrémité 5' non codante à une séquence de 342 nucléotides dépourvus de coiffe méthyle, elle reste très conservée au sein des différents génotypes (Mammette *et al.*, 2002). Est marquée par des structures secondaires et tertiaires très repliées. Elle contient les fonctions régulatrices de la réplication du VHC et le site interne d'entrée du ribosome (Friebe *et al.*, 2001 ; Kim *et al.*, 2002)

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. (Blumberg *et al.*, 1965). Ce site interne d'entrée du ribosome appelé IRES. (Wolfram *et al.*, 2002)

Cet IRES comporte tous les éléments indispensables à l'initiation de la traduction de la poly protéine virale (Pestova *et al.*, 1998 ; Fraser *et al.*, 2004). Par ailleurs, la séquence du 5'-UTR comporte deux sites de liaison à un micro-ARN cellulaire spécifique du foie, miR-122 (Jopling *et al.*, 2008). Ce micro-ARN stimule la réplication de l'ARN

viral (Jopling *et al.*, 2005) et la traduction de la poly protéine (Henke *et al.*, 2008 ; Roberts *et al.*, 2011)

I.5.2.1.2. La région 3'-UTR

A l'extrémité 3' de l'ARN viral, la région 3'-UTR présente trois régions successives : une courte région variable, une zone comportant un motif poly uracile/pyrimidine poly (U/C) et un domaine 3' terminal, appelé X-tail (Kolykhalov *et al.*, 1996). Les éléments conservés de cette région sont nécessaires à la réplication virale (Tanaka *et al.*, 1996 ; Kolykhalov *et al.*, 2000). En relation étroite avec l'IRES, la région 3'-UTR est également impliquée dans la régulation de la traduction (Song *et al.*, 2006)

I.5.2.2. Les protéines structurales

I.5.2.1.3. La protéine de capsid

La protéine de capsid ou protéine Corê est une phosphoprotéine conservée, riche en résidus basiques (Santolini *et al.*, 1994). Sa fonction principale est de former la nucléocapsid virale après assemblage du virion. (Vauloup *et al.*, 2006). La protéine mature se présente sous forme de dimères stabilisés par des ponts disulfures et s'organise en trois domaines fonctionnels (Markland *et al.*, 2000)

La protéine Corê joue un rôle essentiel pour la production de particules virales infectieuses (Marusawa *et al.*, 1999). 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. (Gordien *et al.*, 2003).

I.5.2.1.4. Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2

Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 sont très hautement glycolyses. (Mammette *et al.*, 2002). Ces protéines résultent du clivage de la poly protéine par des signal-peptidases, 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. 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. (Roussel *et al.*, 1984).

I.5.2.3. Les protéines non structurales

I.5.2.3.1.NS2

NS2 constitue une protéine hydrophobe transmembranaire (**Carrère et al., 2004**), 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 un métalloprotéinase Zn dépendante composée de résidus **Cys** et **His** au niveau du site actif. C'est ce métalloprotéase qui est responsable du clivage entre NS2/NS3.

I.5.2.3.2.NS3

La protéine NS3 possède deux fonctions enzymatiques (**Yao et al., 1999**). Une protéase N-terminale et une alpha-hélicase de type 2 C terminale. (**Marcellin et al., 2008**), NS3 forme un complexe non covalent avec son cofacteur NS4A. La protéine NS3 active le clivage auto catalytique de la jonction NS2-NS3. En association avec NS4A, elle intervient également dans les clivages des sites NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B (**Failla et al., 1994 ; Lindenbach et al., 2005 ; Dhumeaux et al., 2014**)

En plus de ce rôle dans la maturation des protéines virales, la protéase NS3/4A clive des protéines cellulaires de l'hôte impliquées dans la réponse immunitaire innée. (**Meylan et al., 2005 ; Evans et al., 2006**)

I.5.2.3.3.NS4A

C'est une protéine transmembranaire de poids moléculaire de 8kDa, localisée sur la poly protéine entre les acides aminés 1658 et 1711 (**Koch et al., 1999 ; Lindenbach et al., 2007**). Sa seule fonction connue actuellement est son rôle de cofacteur pour la protéine NS3. (**Phan et al., 2011 ; Kohlway et al., 2014**)

I.5.2.3.4.NS4B

C'est une protéine transmembranaire intégrale localisée dans la paroi du réticulum endoplasmique et orientée vers le cytoplasme. (**Pawlotsky et al., 2004**), et impliqué dans l'induction du complexe de réplication (**Romero et al., 2012**)

I.5.2.3.5.NS5A

NS5A constitue une phosphoprotéine, contribuant à la réplication (**Elazar et al., 2003 ; Tellinghuisen et al., 2008**). La phosphorylation survient après le clivage protéolytique de NS5A par la sérine protéase NS3/NS4A. (**Pawlotsky et al., 2004**)

NS5A interagit aussi avec de nombreux facteurs de l'hôte impliqués dans la régulation de la transcription, l'apoptose ou le contrôle du cycle cellulaire. La phosphoprotéine participe ainsi à la pathogenèse et au développement d'hépatocarcinome. (**Lan et al., 2002**)

I.5.2.3.6.NS5B

C'est une protéine phosphorylée et localisée à proximité des membranes péri nucléaires (**Pawlotsky et al., 2004**), assure la fonction d'ARN polymérase ARN-dépendante du VHC (RdRp pour RNA-dépendent RNA polymérase), elle est associée à diverses protéines non structurales. (**Behrens et al., 1996**)

I.5.2.3.7.La protéine p7

Est retrouvée au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique, Située à la jonction entre les protéines structurale E2 et non structurale NS2, Elle est localisée entre E2 et la protéine NS2, les clivages entre p7 et E2 et entre NS2 et p7 sont catalysés par une signalasse cellulaire (**Mammette et al., 2002**), 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. (**Griffin et al., 2003 ; Pavlovic et al., 2003 ; Griffin et al., 2004**)

I.5.2.3.8.La protéine F

Sa durée de vie est très courte d'environ 10min. (**Thomas et al., 1995**). La protéine F pour « frame shift » est aussi appelée **ARFP** pour « alternative Reading frame protéine » La protéine **ARFP** pourrait être impliquée dans :

- la réplication virale (**Thomas et al., 1995 ; McMullan et al., 2007**)
- les processus de pathogenèse (**Basu et al., 2004 ; Vassilaki et al., 2008**)
- la modulation de la réponse immunitaire (**Vassilaki et al., 2009**)

Elle ne paraît pas indispensable au cycle de réplication virale (**Thomas et al., 1995**)

I.6. Cycle cellulaire du virus de l'hépatite C

I.6.1. Etapes précoces du cycle cellulaire

Les étapes précoces du cycle cellulaire du **VHC** mettent en jeu deux groupes d'acteurs:

Les protéines de surface du virus et les molécules de surface cellulaire impliquées dans le complexe du récepteur. (**Bartosch et al., 2003**)

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. (**Marcellin et al., 2008**)

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

(Farci *et al.*, 2002 ; Marcellin *et al.*, 2008)

I.6.2. Production des protéines virales

La traduction du cadre de lecture ouvert du VHC est sous la dépendance d'une structure ARN repliée localisée dans la région 5' non codante du génome viral, L'entrée du ribosome à 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.

(Bartosch *et al.*, 2003 ; Farci *et al.*, 2002)

I.6.3. Réplication

La réplication du VHC (synthèse des ARN viraux génomiques) est assurée par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN virale (protéine NS5B) au sein du complexe de réplication, dont la formation résulte de réarrangements des membranes intracellulaires et qui associe protéines virales non structurales, protéines cellulaires et molécules d'ARN en formation (Brinster *et al.*, 2001).

I.6.4. 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. (Marcellin *et al.*, 2008). La formation des particules virales est initiée par l'interaction de la protéine de capsid avec l'ARN génomique (Shimoike *et al.*, 1999 ; Tanaka *et al.*, 2000). L'assemblage semble avoir lieu au sein du réticulum endoplasmique, Les mécanismes d'excrétions sont encore peu connus.

(Marcellin *et al.*, 2008)

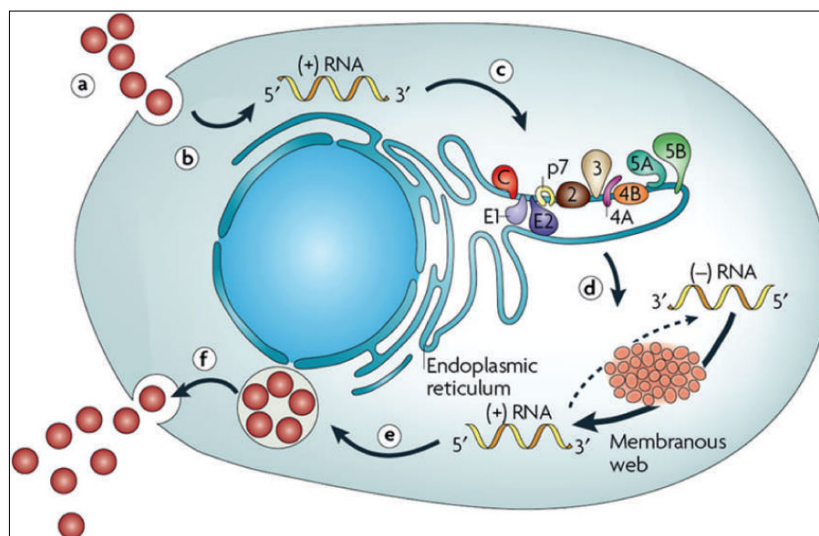


Figure 5 : Représentation schématique de le cycle (Marcellin *et al.*, 2008)

I.7. Diagnostic de l'hépatite c

I.7.1. Définition de dépistage

Le dépistage consiste à identifier de manière présomptive, à l'aide de tests appliqués de façon systématique et standardisée, Les tests de dépistage doivent permettre de faire le partage entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes de la maladie ou de l'anomalie donnée et celles qui en sont probablement exemptes. Ils n'ont pas pour objet de poser un diagnostic. Ainsi défini, le dépistage s'adresse donc à une population et non à des individus. Le repérage d'une maladie chez des individus, par exemple, fondé sur des facteurs de risques environnementaux, n'est pas un dépistage. (Wilson *et al.*, 1970 ; Jenicek *et al.*, 1993)

I.7.2. Les tests rapides

On appelle « test rapide d'orientation diagnostique (TROD) », un test unitaire, à lecture subjective, de réalisation simple et conçu pour donner un résultat dans un délai court (moins de 30 minutes généralement) lorsqu'il est pratiqué auprès du patient. Il peut être réalisé sur sang total, salive, plasma ou sérum en fonction de la (les) matrice(s) revendiquée(s) par le fabricant pour son produit (Carrère-Kremer *et al.*, 2004 ; Jopling *et al.*, 2005)

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 rajouterait des immunoglobulines spécifiques. L'interaction entre les antigènes et leurs immunoglobulines ou peptides entraînera généralement un trait de couleur permettant une détection à l'œil nu. (Thomas *et al.*, 1995)

La technique la plus utilisée des TROD est l'immuno-chromatographie sur bandelettes permettant la mise en évidence d'anticorps ou d'antigènes spécifiques sur bandelettes. (Thomas *et al.*, 1995)

Cependant, des limites existent à l'utilisation des TROD. Ceux-ci sont en effet moins sensibles que les tests immuno-enzymatiques de référence. Cette perte de sensibilité peut être due à la dilution des anticorps dans le sang total par absence de centrifugation et à la faible concentration des anticorps contenus dans les fluides buccaux. De plus, la réalisation de ces tests à température ambiante (et non à 37°C, comme pour les tests immuno-enzymatiques) et le temps de réaction raccourci peuvent également en diminuer la sensibilité. Enfin, la réalisation de ces tests en-dehors de structures de santé habilitées peut poser des problèmes concernant la traçabilité et l'archivage des résultats qui ne sont pas

informatisés, mais aussi concernant la prise en charge des déchets biologiques potentiellement contaminants (Pawlotsky *et al.*, 2014)

I.7.3. La technique ELISA

Le principe de base du test **ELISA** et de l'immuno-essai radioactif (RIA) remonte à 1941 (Coons *et al.*, 1941), la méthode **RIA** a été utilisée pour la première fois pour mesurer le plasma endogène niveau d'insuline (Yalow *et al.*, 1960).

En fait, la méthode **ELISA** a été inventée simultanément par deux équipes de recherche en même temps (Engvall *et al.*, 1971 ; VanWeemen *et al.*, 1971). Cependant, La méthode **ELISA** a été développer en 1971 en modifiant la méthode **RIA** (Figure 6) (Engvall *et al.*, 1971).



Figure 6 : Le spectrophotomètre de la technique ELISA

I.7.3.1. Types de tests ELISA

Les méthodes d'immuno-essais enzymatiques sont prises en compte dans deux cas rubriques générales comme méthodes d'immuno-essais enzymatiques homogènes et méthodes d'immuno-essais enzymatiques hétérogènes (O'Kennedy *et al.*, 1990).

Dans les méthodes d'immuno-essais enzymatiques homogènes, les enzymes deviennent inactivées lorsqu'elles sont liées à l'anticorps, et donc, il n'y a pas d'étape (lavage) où l'antigène est séparé du milieu.

Méthode d'immuno-essai enzymatique homogène est habituellement utilisé pour mesurer des substances en petites quantités, comme le les médicaments thérapeutiques (O'Kennedy *et al.*, 1990).

La méthode hétérogène est plus sensible que l'homogène, les laboratoires l'utilisent couramment pour la détection d'anticorps spécifiques et d'antigènes solubles.

La structure et les caractéristiques des substances à mesurer ne sont pas toujours les mêmes, divers types de tests ELISA ont été mis au point pour accroître la spécificité de la mesure (O'Kennedy *et al.*, 1990).

I.7.3.2. ELISA direct

La technique a été développée simultanément en 1971 (VanWeemen *et al.*, 1971). La méthode ELISA directe permet de déterminer la quantité d'antigènes de poids moléculaire élevé. La surface de la plaque est revêtue directement de l'anticorps ou de l'anticorps \antigène.

Un anticorps ou un antigène marqué par une enzyme permet la mesure. L'incubation est suivie d'un lavage qui permet d'éliminer les antigènes ou anticorps non liés du milieu. Ensuite, le substrat approprié est ajouté au support pour produire une traversée de signalisation coloration. Le signal est mesuré pour déterminer la quantité d'antigène ou anticorps (Hornbeck *et al.*, 2001 ; Engvall *et al.*, 2010). (Figure 7)

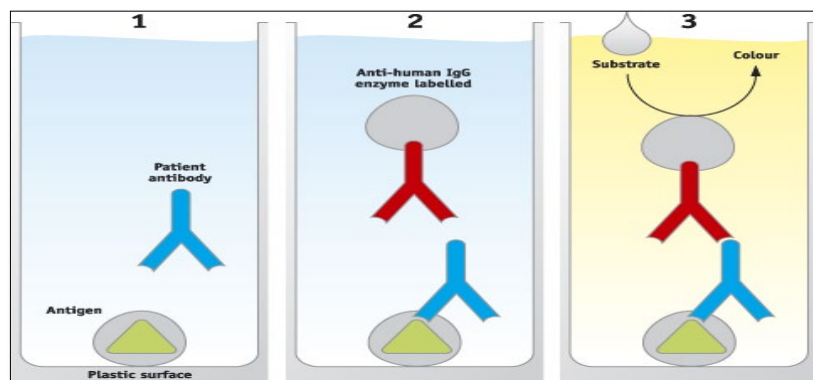


Figure 7 : Elisa direct (Engvall *et al.*, 2010)

I.7.3.3. ELISA indirect

La technique a été développée en 1978 (Lindström *et al.*, 1978), qui se sont inspirés de la méthode ELISA directe en mesurant les IgG porcines à l'aide de cette méthode (Figure 8).

La raison pour laquelle cette méthode est appelée la méthode indirecte c'est que elle détermine et sépare l'antigène à mesurer est non pas l'anticorps primaire, mais un autre anticorps qui est placé dans le système immunitaire. (Lindström *et al.*, 1978)

Le médium dans cette méthode, le sérum du malade est ajouté au sérum de l'animal et les plaques sont incubées. Au cours de cette incubation, les anticorps formés contre les antigènes dans les cellules malades produisent un complexe antigène-anticorps. Afin de rendre visible le complexe antigène-anticorps, un anticorps secondaire qui reconnaît l'anticorps dans le sérum et qui est étiqueté avec l'enzyme est ajoutée. Ensuite, le substrat de l'enzyme est ajouté au milieu pour produire la couleur et la concentration est déterminée. Cette méthode est utilisée pour identifier les antigènes est plus couramment utilisée en endocrinologie. (Lindström *et al.*, 1978)

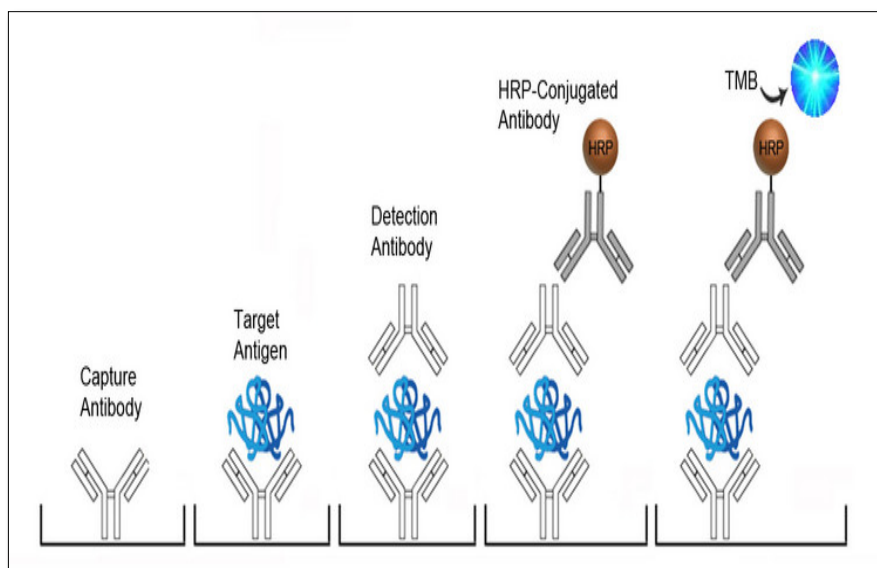


Figure 8 : Elisa indirect (Lindström *et al.*, 1978)

I.7.3.4. ELISA en sandwich

La technique a été développée en 1977 (Kato *et al.*, 1977) (figure 9). Dans cette technique l'antigène se trouve entre 2 anticorps spécifiques, les puits sont d'abord recouverts d'un anticorps de capture, la plaque est incubée pendant un 2 heures à 37°C, puis lavé en une nuit à 4°C. Le lavage élimine les antigènes non liés. Lors de la 2^{ème} étape, on dépose l'échantillon possédant l'antigène à identifier qu'on laisse incubé à 37°C pendant 2 heures, puis laver on une nuit à 4°C. Dans la troisième étape on fixe l'anticorps de détection marqué avec une enzyme sur l'antigène recherché, pour cela on dépose la solution d'anticorps dans les puits, puis on incube l'ensemble à 37°C pendant 2 heures.

La dernière étape, on dépose une solution révélatrice contenant le substrat pour l'enzyme et on laisse incubé pendant 30 à 120 minutes. Le produit de réaction obtenu est

soluble et coloré. L'intensité de cette coloration peut être mesurée à l'aide d'un photomètre (**Kato et al., 1977**).

La coloration montre un résultat positif, tandis que l'absence de coloration indique l'absence d'enzymes, ou un résultat négatif, car la protéine concernée est bloquée entre deux molécules d'anticorps, cette méthode est appelée Sandwich ELISA. Les tests ELISA en sandwich ont été signalés comme étant de 2 à 5 fois plus nombreux. Plus sensible que tous les autres tests ELISA. (**Kato et al., 1977**).

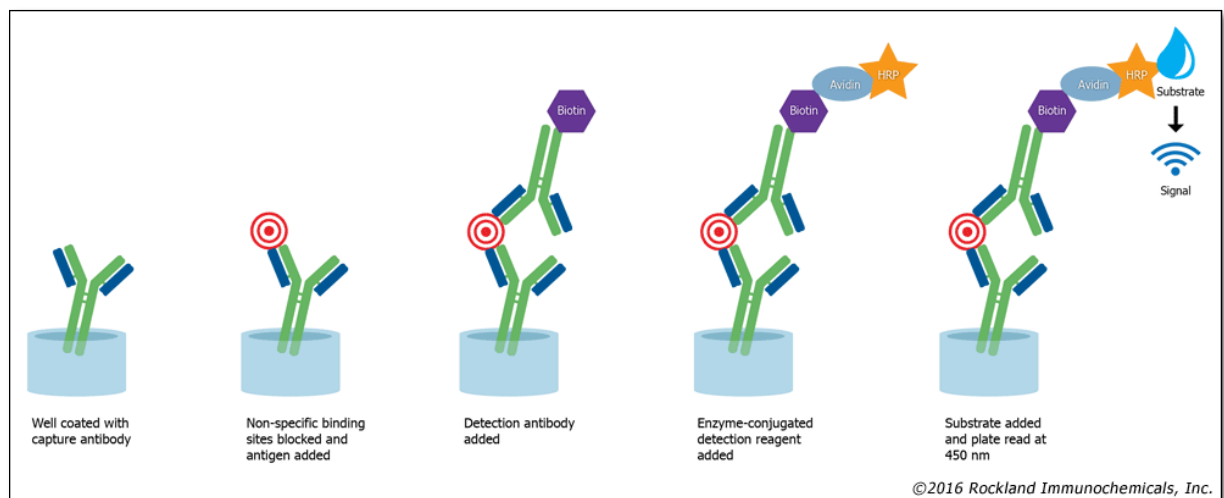


Figure 9 : ELISA sandwich (**Kato et al., 1977**)

I.7.3.5. Test ELISA compétitif

La technique a été mise au point en 1976 (**Yorde et al., 1976**). Dans cette méthode, la surface des puits est revêtue d'une couche d'ozone (**figure 10**).

Anticorps spécifique de l'antigène ou antigène spécifique de l'anticorps. L'échantillon à mesurer et l'antigène ou l'anticorps marqué par une enzyme sont placés dans le puits simultanément.

Les étiquettes étiquetées et non étiquetées (antigène du patient) ou des molécules d'anticorps rivalisent avec l'antigène pour se lier à l'anticorps ou à l'antigène dans les puits. Après les puits sont lavés et le substrat enzymatique est ajouté, la coloration obtenue permet de quantifier la concentration.

Il y a une proportion inverse entre la concentration de l'analyte et la concentration de l'intensité de la coloration résultante. En d'autres termes, lorsque l'option la quantité d'antigène ou d'anticorps analysée dans le sérum est la suivante une absorbance faible et

élevée est obtenue, tandis que de plus grandes quantités produisent faible absorbance. (Yorde *et al.*, 1976).

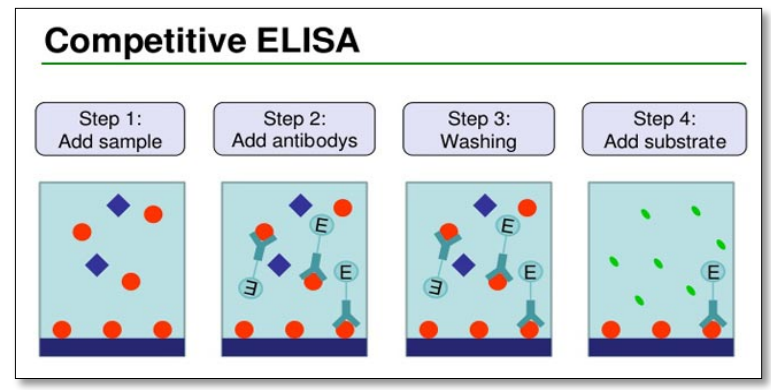


Figure 10 : Elisa compétitive (Yorde *et al.*, 1976)

I.8. Traitement de l'hépatite C

I.8.1. Evolution du traitement dans le temps

Au début des années 1990 le traitement reposait sur l'utilisation d'interféron ± qui permettait d'obtenir à peine plus de 20% de réponse virologique prolongée. Ont montré l'intérêt de la bithérapie associant l'interféron et la Ribavirine permettant ainsi de doubler le pourcentage de réponse virologique prolongée. Une étude réalisée en 2001 a mis en évidence que le PegIFN± était plus efficace que l'Interféron ± seul. (Dhumeaux *et al.*, 2014)

Depuis 2011 on retrouve sur le marché les premiers inhibiteurs de la protéase du VHC, le Telaprevir et le Boceprevir. Ces molécules sont alors utilisées sous forme d'une trithérapie en association avec l'interféron pégylé et la Ribavirine. (Leroy *et al.*, 2016)

Une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe a vu le jour depuis 2014, on retrouve l'anti protéases, les anti-polymérase, les anti-NS5A...ces molécules agissent en inhibant certaines étapes du cycle viral empêchant ainsi la production de particules virales par les hépatocytes infectés. (Dhumeaux *et al.*, 2014 ; Leroy *et al.*, 2016)

I.8.2. Traitement de l'hépatite C aiguë

Le diagnostic de l'infection repose sur la présence d'ARN du VHC et sur la présence d'anticorps anti VHC (ces derniers pouvant apparaître de façon retardée = fenêtre sérologique) on retrouve également une augmentation de l'activité sérique de l'alanine transférase (ALAT), 60 à 90% des patients atteints d'hépatite C aiguë voient leur infection

devenir chronique, le passage à la chronicité dépend de l'âge du patient, du génotype, du mode de transmission. (Guirlet *et al.*, 2012)

Dans les années 90, cinq méta-analyses évaluant l'efficacité de l'interféron ont été publiées. Au total six essais cliniques incluant 206 patients atteints d'hépatite C aigüe ont permis de comparer l'IFN (= interféron) à un placebo. La réponse virologique en fin de traitement s'est révélée être de 42% pour les malades traités par IFN vs 4% pour le groupe témoin ($p < 0.001$) L'absence d'ARN viral recherché par PCR 12 mois après l'arrêt du traitement a permis de mettre en évidence une réponse virologique prolongée chez 32% des patients traités par IFN vs 4% chez les patients traités par placebo. Cette méta-analyse permet de confirmer l'efficacité de l'IFN au cours de l'hépatite aigüe. (Pawlotsky *et al.*, 2014)

Une autre étude plus récente publiée en 2003 étudiant 60 malades atteints d'hépatite C aigüe suggère le traitement immédiat des malades ayant une forme asymptomatique. A contrario les malades présentant des symptômes devront être traités 12 semaines après le début des symptômes en cas de persistance d'ARN viral. (Pawlotsky *et al.*, 2014)

Les malades présentant des symptômes devront être traités 12 semaines après le début des symptômes en cas de persistance d'ARN viral. En effet la persistance de l'ARN viral à ce stade exclut toute possibilité de guérison spontanée, le traitement consistera en l'administration d'IFN à la posologie de 1.5mg/kg/semaine pendant 24 semaines.

En conclusion, la recherche d'une hépatite C aigüe est fortement conseillé chez tous les patients présentant des facteurs de risque (usagers de drogues, soignants après exposition au sang d'un patient contaminé ...) car un traitement efficace au cours de l'infection aigüe permet le plus souvent l'élimination définitive du virus et évite ainsi l'installation d'une hépatite C chronique.

I.8.3. Traitement de l'hépatite C chronique

I.8.3.1. Indications du traitement de l'hépatite C

Dans un premier temps on a priorisé l'accès au traitement antiviral en fonction de la sévérité de la fibrose, le traitement a été proposé à tous les patients ayant une fibrose modérée ou sévère avec un score METAVIR : F2, F3 ou F4. Le traitement antiviral était également proposé à toute personne ayant une cirrhose décompensée ou compensée (Van der Meer *et al.*, 2012).

Dans un second temps l'accès au traitement a été élargi mais il est encore difficilement envisageable de traiter toutes les personnes atteintes en raison du coût

important et des contraintes organisationnelles. Les patients pouvant bénéficier en priorité de ces traitements sont : **(D'Ambrosio et al., 2012)**.

- Les patients infectés par un génotype 3, c'est aujourd'hui le plus difficile à éradiquer car seulement 3 molécules ont une activité contre celui-ci, mais leur puissance antivirale reste moindre par rapport aux autres génotypes.

- Les patients avec comorbidités telles que la consommation excessive d'alcool ou le syndrome métabolique qui ont un risque plus important de progression de la maladie.

- Les patients Co-infectés VHC/VIH ont une progression de la fibrose hépatique nettement plus rapide que les autres patients ce qui majore le risque de cirrhose et de CHC. Cette progression plus rapide est expliquée par l'immunodépression engendrée par le VIH.

- Les patients Co-infectés VHB ont également une progression de la fibrose accélérée par cette co-infection.

- Les patients en attente de transplantation ou transplantés d'organes doivent avoir un accès au traitement antiviral indépendamment de la sévérité de la maladie hépatique, la réinfection du greffon par l'hépatite C étant quasi constante. Celle-ci entraîne une réduction de 10% de la survie du greffon **(D'Ambrosio et al., 2012)**.

- Les patients atteints de cryoglobulinémie avec vascularité, de néphropathie auto-immune, de lymphome non hodgkinien et de neuropathie doivent recevoir en priorité un traitement antiviral sans considérer la sévérité de la fibrose. -De même les patients ayant une fatigue invalidante.

- Enfin les patients ayant un risque important de transmission de la maladie devront eux aussi être traités prioritairement. Il s'agit des usagers de drogues par voie IV, des femmes désireuses d'avoir des enfants, des homosexuels masculins ayant des pratiques à risque, des patients hémodialysés et ceux vivant en institution ainsi que des migrants et des détenus **(Zignego et al., 2007)**.

Pour conclure un traitement antiviral devrait être proposé à tous les patients atteints d'hépatite C chronique qu'ils aient reçu ou non un traitement et quel que soit le stade de la fibrose. L'accès au traitement pour tous est un objectif à court terme qui devrait permettre la disparition complète de l'hépatite C en 2025. Seuls les patients ayant une comorbidité limitant considérablement leur espérance de vie à court terme ne bénéficieront pas des recommandations de traitement de l'hépatite C. **(Kurbanov et al., 2008)**.

En effet l'interféron et la ribavirine n'avait que peu d'effet direct sur le virus, leur activité était essentiellement indirecte sur le système immunitaire. La découverte du virus

de l'hépatite C et la compréhension de son capital génétique ont permis de comprendre quelle partie du virus avait quelle action. Cette étape a permis le développement d'ADD (Antiviraux d'Action Directe). Le virus comprend plusieurs parties, le matériel génétique (ARN), la nucléocapside (première protection) et ensuite l'enveloppe (Kurbanov et al., 2008).

Pour rentrer dans une cellule hépatique il fusionne avec la membrane via des récepteurs spécifiques, ce qui laisse imaginer un jour une famille d'inhibiteur d'entrée ou de fusion. Ensuite, il libère son ARN il va ensuite être lu, ce qui correspond au partie NS3A4 et NS3 pour lesquels on peut envisager des traitements spécifiques (figure 5).

Il y a ensuite la réplication du matériel génétique, véritable photocopieuse ce qui correspond à la partie NS5A et NS5B pour les quels des inhibiteurs spécifiques ont été développé (Figure 11).

Une fois les différentes parties du virus produites il y a alors une étape d'assemblage puis une fois les virus reconstitués, la mort de la cellule avec l'étape de relargage. On peut aussi imaginer des traitements spécifiques de ces étapes.

Actuellement plusieurs molécules ont été développées et commercialisées ou sont encore en période d'essais. Elles sont plus de 20 actuellement, mais l'on sait maintenant que le pouvoir de mutation des virus nécessite l'utilisation de 2 Molécules agissant a des endroits différents. La compréhension de ce mécanisme est fondamentale pour comprendre les progrès des dernières familles de molécules (Asselah et al., 2009).

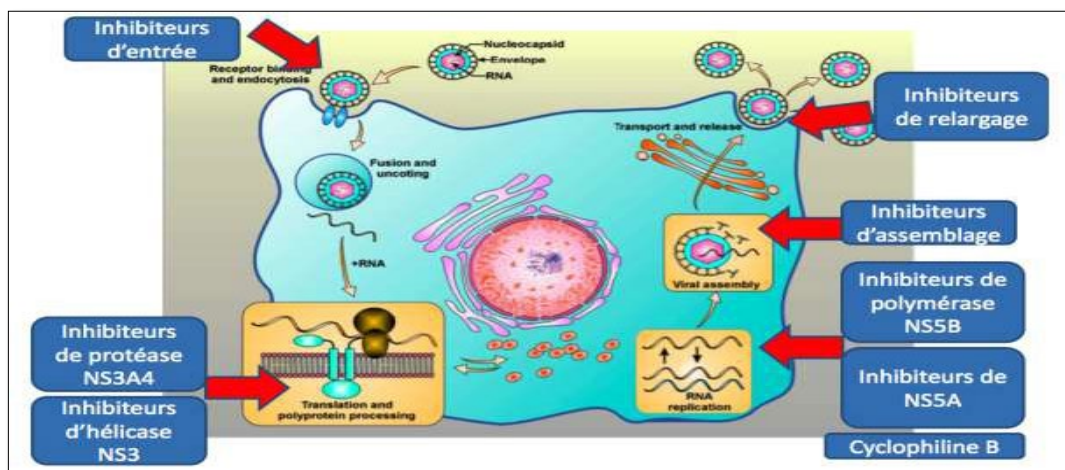


Figure 11 : Les cibles potentielles des agents antiviraux directs (Asselah et al., 2009)

*Etude
Expérimentale*

Chapitre II
Matériels et
Méthodes

II.1 .Problématique

Les examens sérologiques jouent un rôle très important dans le dépistage de l'hépatite C. Deux techniques sont utilisées par les laboratoires pour mettre en évidence l'agent causal.

Les deux techniques sont : la méthode **ELISA** ; et les tests rapides

En partant de ces données ; on peut poser la question de départ :

- Quelle est la technique de choix pour le dépistage de l'hépatite C ?

II.2. Type, lieu et période d'études

L'étude a été réalisée au niveau de service de santé publique: **EPH** mère et enfant de Mostaganem au niveau du laboratoire de biochimie et le service de médecine interne, l'étude s'est déroulée pendant trois mois (mars a mai 2019).

II.3. Présentation du laboratoire de l'EPH mère et enfants de Mostaganem (LBM)

Ce laboratoire est spécialisé dans les examens de biologie médicale permettant de mesurer les différents constituants des liquides biologiques. Il traite plus de 50 à 60 patients par jour.

II.3.1. Effectif du LBM

Le personnel du laboratoire est réparti comme suit :

- Deux médecins généraux
- Chef de laboratoire
- 3 assistants administratifs : leurs mission consiste en la réception des patients, l'enregistrement des données nécessaires (Nom, prénom, âge, type d'analyse...) et de remettre les résultats.
- 12 techniciens de laboratoire (Des biologistes et des laborantines).

II.3.2. Matériels et équipements

Pour les besoins des différentes analyses, le laboratoire de biologie médicale dispose du matériel et des équipements de base communs à tous les laboratoires composés essentiellement de :

- Centrifugeuses
- Matériels de paillasse (pipettes, micropipettes, portoirs...)
- automate biochimique, étuve, spectrophotomètre.

De plus, avec l'augmentation des demandes de diagnostics biologiques, le laboratoire a dû investir dans des automates de haute technologie qui permettent de réaliser un grand nombre d'analyses avec rapidité et fiabilité.

Les différents tubes utilisés :

Le laboratoire dispose de 5 types de tubes principaux indispensables avec chacun sa spécificité.

- **Les tubes verts** : contenant de l'héparine qui est un anticoagulant, utilisés pour les analyses chimiques.
- **Les tubes violets** : contenant de l'EDTA qui est aussi un anticoagulant, utilisés pour l'hématocrite.
- **Les tubes bleus** : contenant du citrate qui est également un anticoagulant, utilisés pour la coagulation.
- **Les tubes rouges** : ce sont des tubes secs contenant le sang total sans anticoagulant, mais le tube peut être muni d'un séparateur de sérum, ils sont utilisés pour analyser le sérum.

II.3.3. Les différentes spécialités du LBM

Les activités de ce laboratoire se focalisent sur les examens suivants :

II.3.3.1. Biochimie

La biochimie est l'étude des réactions chimiques qui se déroulent au sein des êtres vivants, et notamment dans les cellules. La biochimie s'intéresse en particulier aux structures, aux fonctions aux interactions des macromolécules biologiques telles que les glucides, les lipides, les protéines et les acides nucléiques, qui constituent les structures cellulaires et réalisent de nombreuses fonctions biologiques.

Paramètres : calcémie, glycémie, acide urique sérique ou urinaire, bilan lipidique, bilirubine totale et conjugué, créatininémie, urée,

II.3.3.2. Hématologie

L'hématologie s'intéresse aux différentes lignées cellulaires du sang : globules blancs, globules rouges et plaquettes, l'étude cytologique ou la détection de protéines de surface particulières de ces cellules permet de diagnostiquer des pathologies telles que l'anémie

Paramètres : compte des cellules sanguines circulantes (globules rouges, globules blancs, plaquettes)

II.3.3.3. Hémostase

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui assurent le maintien du sang à l'intérieur des vaisseaux.

Les tests d'hémostase et de coagulation permettent de dépister les maladies hémorragiques ou thrombotiques. Ces tests sont régulièrement demandés dans le cadre de bilans préopératoires ou d'exploration d'accidents thrombotiques. Ces accidents, relativement fréquents, mettent souvent en jeu le pronostic vital et nécessitent une évaluation précise des facteurs de risque biologiques de thrombose.

Paramètres: TP, TCK

II.3.3.4. Sérologie

La sérologie sert à déterminer l'immunité de chacun, de la plus jeune enfance jusqu'à l'âge adulte, sans oublier la femme enceinte, face à diverses infections virales, bactériennes ou parasitaires.

Quand les cultures, identifications antigéniques ou toute autre méthode de diagnostic direct d'agent responsable d'infection ne sont pas utilisables, il est souvent recommandé d'avoir recours aux sérologies infectieuses. Ces méthodes de diagnostic indirect permettent de détecter et quantifier la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre des micro-organismes donnés. Ainsi, il est possible de savoir si un sujet a été en contact avec un agent infectieux ou s'il est bien immunisé (après vaccination par exemple).

Paramètres : VIH, hépatites A, B, C, TPHA.

II.4. Objectif

L'objectif principal de cette étude est :

- 1) Faire une étude comparative entre la technique ELISA et les tests rapides
- 2) Démontrer l'importance de confirmation des résultats des tests rapides et de la technique ELISA.
- 3) Réaliser les deux techniques de préférence dans tout les cas pour éviter les faux négatifs.

II.5. Population

La présente étude est une transversale de type observationnelle ; réalisée sur une période de 3 mois sur 100 patients dont l'âge varie entre 25ans et 60ans. Constitue 47% femmes et de 53% hommes (**tableau 1**).

Tableau1 : répartition de la population étudiée

Femmes	Hommes	totales
47	53	100
47%	53%	100%

II.6. Méthodologie de travail

II.6.1. Définition de dépistage

Le dépistage en médecine consiste en la recherche d'une ou plusieurs maladies ou anomalies dites (à risque) chez les individus d'une population donnée. Ces investigations sont suivies ou non de consultation médicale, d'examens cliniques et de traitements.

De plus le dépistage constitue une procédure préliminaire (test ou examen) visant à détecter un ou plusieurs signes ou symptômes caractéristique d'une maladie ou d'un syndrome et pouvant potentiellement mener a une investigation plus approfondie.

(Douglas .M, 2012)

II.6.1.1. Indication de dépistage

- Bilan préopératoire
- Qualification biologique des poches de sang (donneurs de sang)
- Lorsque`une grossesse est envisagée
- Suite a une prise de risque (rapport sexuel non protégé, déchirement du préservatif, partage d'une seringue ou d'un matériel infecté)
- Quand on souhaite savoir ou en est pas rapport au HCV
- Lorsqu'on a besoin de se rassurer (OMS, 2015)

II.6.2. Les techniques de dépistage du HCV

il existe plusieurs tests de mise en évidence des anticorps anti-HCV aussi sensibles que les tests ELISA sans pour autant nécessiter de matériel spécial ou de compétences particulière on distingue :

II.6.2.1. Les tests rapides

Test rapide ou essai de **CHV** est un examen de diagnostique in vitro d'une étape base sur l'analyse immuno-chromatographic. Elle est conçue pour la détermination quantitative des anticorps contre **CHV** dans le spécimen humain de sérum, de plasma ou de sang total comme aide dans le diagnostic de l'infection par le **CHV**. (figure 12)

Essai rapide en une étape simple de **CHV** :

-prise de sang : 20µl de sang total/de sérum/ de plasma

-excellente représentation 99.5%

Le noyau, les protéines NS3 et NS5 de recombinaison sont employés temps d'essai : 15 min

-stockage : température ambiante (1-30°C)

-durée de conservation : 18 mois

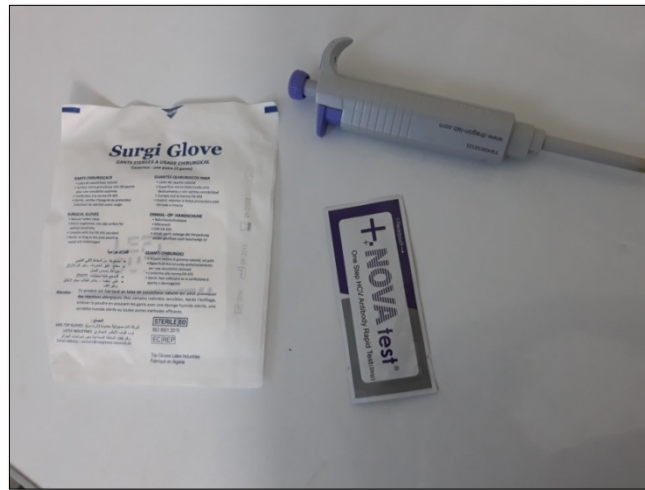


Figure12 : matériel du test rapide

II.6.2.2. La technique ELISA « Enzyme Linked Immuno Sorbet Assay »

➤ Définition

Le test ELISA est une méthode de laboratoire qualifiée d'Immuno- enzymatique. Il s'agit d'un test immunologique, car il a pour principal objectif de mettre en évidence la présence d'anticorps ou d'antigène spécifique à une pathologie, dans un échantillon de sang. (Figure 13)

➤ Principe

- Les testes ELISA sont des techniques appliquées a la recherche d'AG ou l'AC dans les liquides biologiques :
 - 1- L'AG ou l'AC recherche va entrée en réaction avec l'AG ou l'AC fixe sur une phase solide (cupule de la microplaque)
 - 2- la réaction AG-AC est détecte par l'addition d'un conjugué est un AC ou AG sue lequel est fixe une enzyme.
 - 3- la présence de l'enzyme conjugue fixée sur le complexe AG-AC est révélée par l'addition s'un substrat qui passe d'une phase non colorée a une phase colorée, l'intensité de cette activité enzymatique est mesurée par spectrophotomètre

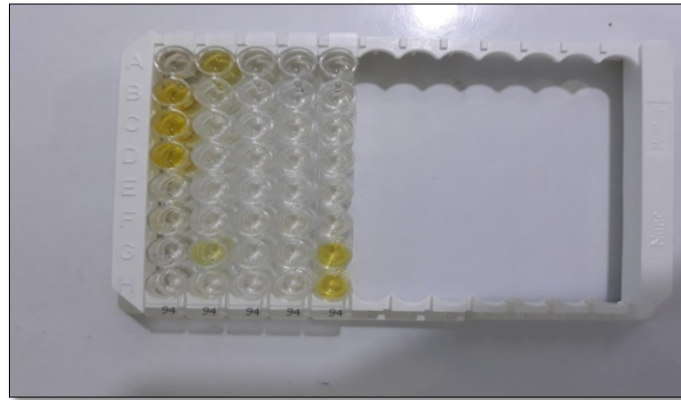


Figure 13 : microplaquette d'ELISA

II.7. Matériels et Méthodes

II.7.1 Matériels et produits

II.7.1.1 Test rapide

- Une bandelette
- Sérum du sujet (centrifugation)
- Pipette automatique
- Des gants
- Une carte de test

II.7.1.2. Matériel d'ELISA

- Couvercles de plaquettes
- Micropipettes
- Etuves incubateur réglée à 37 °C
- Centrifugeuse
- Spectrophotomètre
- Laveur
- Imprimante

II.7.1.3 Réactifs (réactifs prêts à l'emploi selon le protocole)

(Bio-Rad Marnes, 2013) (Figure 14)

- Réactif 1 : Diluant R1
- Réactif 2 : Contrôle positive
- Réactif 3 : Contrôle négative
- Sérum ou Plasma des patients

- Réactif 4 : Conjugue R7
- Réactif 5 : (Conjugue R8 +Conjugue R9)
- Réactif 6 : Stopping

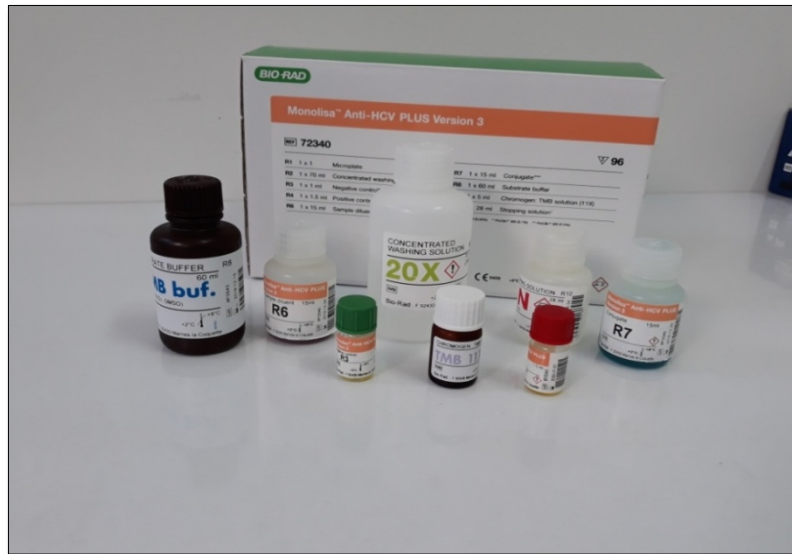


Figure 14 : les réactifs de la technique

II.7.2. Mode opératoire (Bio-Rad Marnes, 2013)

II.7.2.1 Test rapide

Peser 50µl de sérum dans la zone de détection sur la bandelette spécifique et laisser agir quelque minute, après en peut lire le résultat manuellement.

II.7.2.2 Technique ELISA

Le principe d'utilisation dans le laboratoire :

- 1 - Centrifuger les échantillons à analyser pendant 2min, pour séparer le surnageant (sérum) au culot.
- 2 - Utiliser uniquement le nombre de cupules nécessaires pour le test.
- 3 - Ajouter dans les cupules (puits) :
 - Puits 1 : 50µl Contrôle négative
 - Puits 2 : 50µl Contrôle positive
 - Puits 3 : 50µl Contrôle positive
 - Puits 4 : 50µl Contrôle positive
- 4 -Ajouter 100µl d'échantillons à tester (sérum) dans les restes cupules
- 5-Ajouter 100 µl diluant de R6 dans toute la plaque
- 6- incubation pondant 60 min a 37°C
- 7- lavage 5 fois

- 8- ajoutez 100µl conjugué R7
- 9- incubation pendant 30 min à 37°C
- 10- lavage 5 fois
- 11- Ajoutez 80µl solution de (R8 (100µl) + R9 (10µl))
- 12- incubation pendant 30 min à température ambiante au loin de la lumière
- 13- ajoutez 100µl ° de réactif de stop
- 14- lire au spectrophotomètre
- 15- imprime les résultats

Remarque : Préparer la solution de lavage (concentrée 20X), diluer au 1/20 la solution de lavage (washing solution) dans de l'eau distillée.

Préparer la solution de conjugué (R8 + R9)

II.8. Calcul et interprétation des résultats :

II.8.1 Test rapide

Cas positive : apparition des barre rouges dans la fenêtre contrôle annoter contrôle et la fenêtre patient annoter patient sur la bandelette tout couleur rouge visuelle dans la fenêtre patient doit être interpréter comme un **résultat positif**

II.8.2 Technique ELISA

La présence ou l'absence d'antigène HCV ou d'anticorps anti-HCV détectable est déterminée en comparant pour chaque échantillon l'absorbance enregistrée à celle de la valeur seuil calculée.

- Calculer la moyenne des absorbances du contrôle négatif (DO) :

$$DO_{CP} = \frac{DO_{CP1} + DO_{CP2} + DO_{CP3}}{3}$$

- 1) Calcul de la valeur de cut-off :

$$\text{Cut-off} = DO_{CP} \times 0,4$$

- 2) Calcule du green zone

$$\text{Cut-off } 10\%$$

II.9. Interprétation des résultats

1- Les échantillons dont les absorbances sont inférieure à la valeur du green zone sont considérés **Négatifs**

2-Les échantillons dont les absorbances sont égales ou supérieures à la valeur du green zone sont considérés initialement **Positifs**

3-Les échantillons dont les absorbances sont supérieures à la valeur du green zone sont considérés **Positifs**

Remarque : pour les échantillons positifs ils doivent être contrôlés de nouveau en doubles avant interprétation final. Si après répétition de l'essai, l'absorbance des 2 doublets est négatifs, le résultat initial est non reproductible et l'échantillon est déclaré négatifs

Chapitre III
Résultats et
Discussions

III.1. Répartition des patients en fonction du sexe

Cette population représente des proportions de 53% hommes et 47% femmes

(Figure 15)

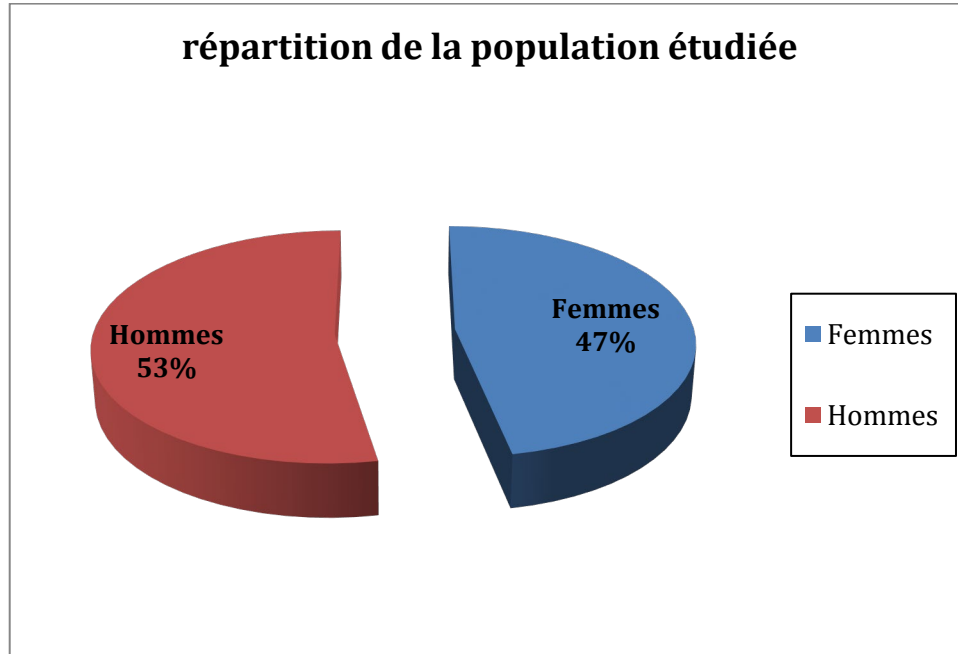


figure15 : Répartition des patients en fonction du sexe

III.2. Répartition des patients en fonction du sexe et tranche d'âge

Cette population représente des proportions de 25% cas positive et 75% cas négatives.

(Tableau 2)

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction du sexe et tranche d'âge

	Hommes	Femmes	Totales
Positive	21	4	25
Négative	32	43	75
Totales	53	47	100
pourcentage	53%	47%	100%

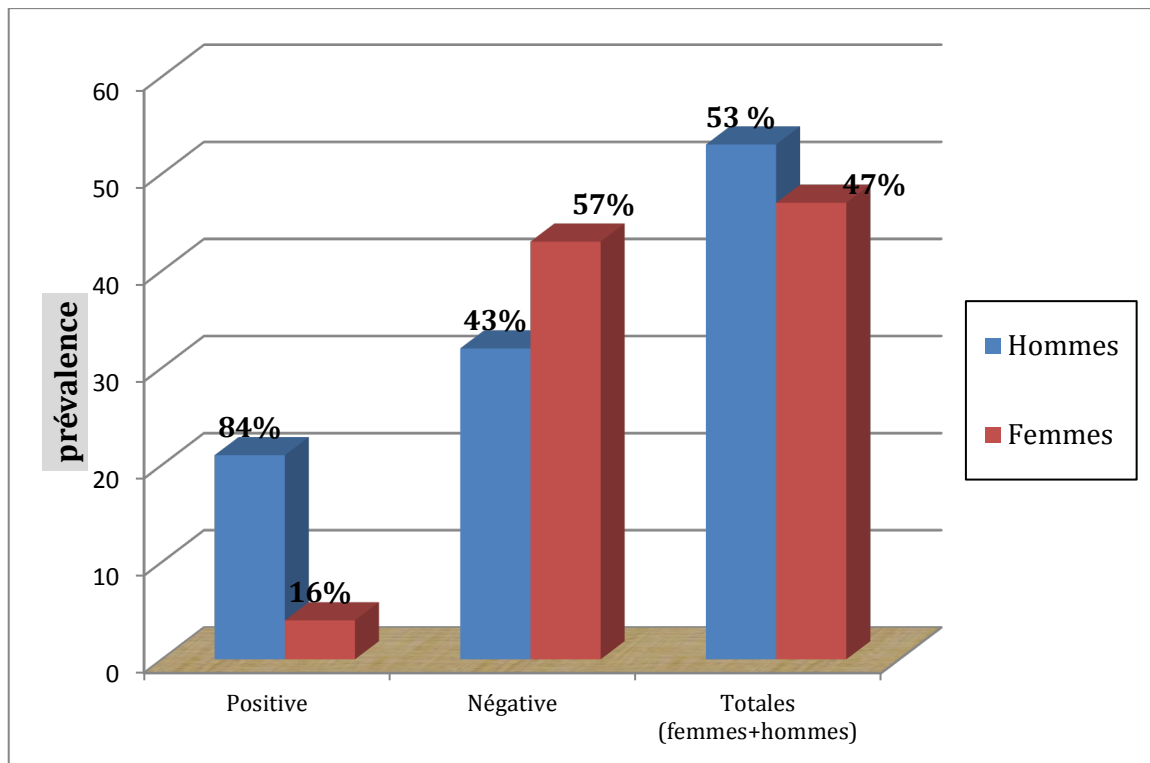


Figure16 : Répartition des patients en fonction du sexe et tranche d'âge

Les résultats du tableau 2 laissent remarquer que dans les échantillons examinés, sur les 100 patients, il se retrouve 53 hommes et 47 sont des femmes.

Parmi les patients du sexe masculin présentant un dépistage positive, on note 21 sur 53 ce qui est de l'ordre de 39%.

Tandis que les patients du sexe féminin présentant un dépistage positive, on note 4 sur 47 ce qui est de l'ordre de 7%.

Durant cette étude les hommes semblent plus disposés et plus exposés à l'infection par le virus de l'hépatite C, et qui confirme les résultats obtenues par (Kechida *et al*, 2006). (Figure 16)

III.3. Répartition des infections selon l'âge chez les femmes :

Cette population représente des proportions de 47% femmes qui se divisent entre 4% positive et 43% négative. (Tableau 3)

Tableau 3 : Répartition des infections selon l'âge chez les femmes

Femme					
	Age	25-30	30-37	37-60	Totaux
Positive	Nombre	2	2	0	4
	Pourcentage	50%	50%	0%	100%
Négative	Nombre	25	15	3	43
	Pourcentage	58%	35%	7%	100%

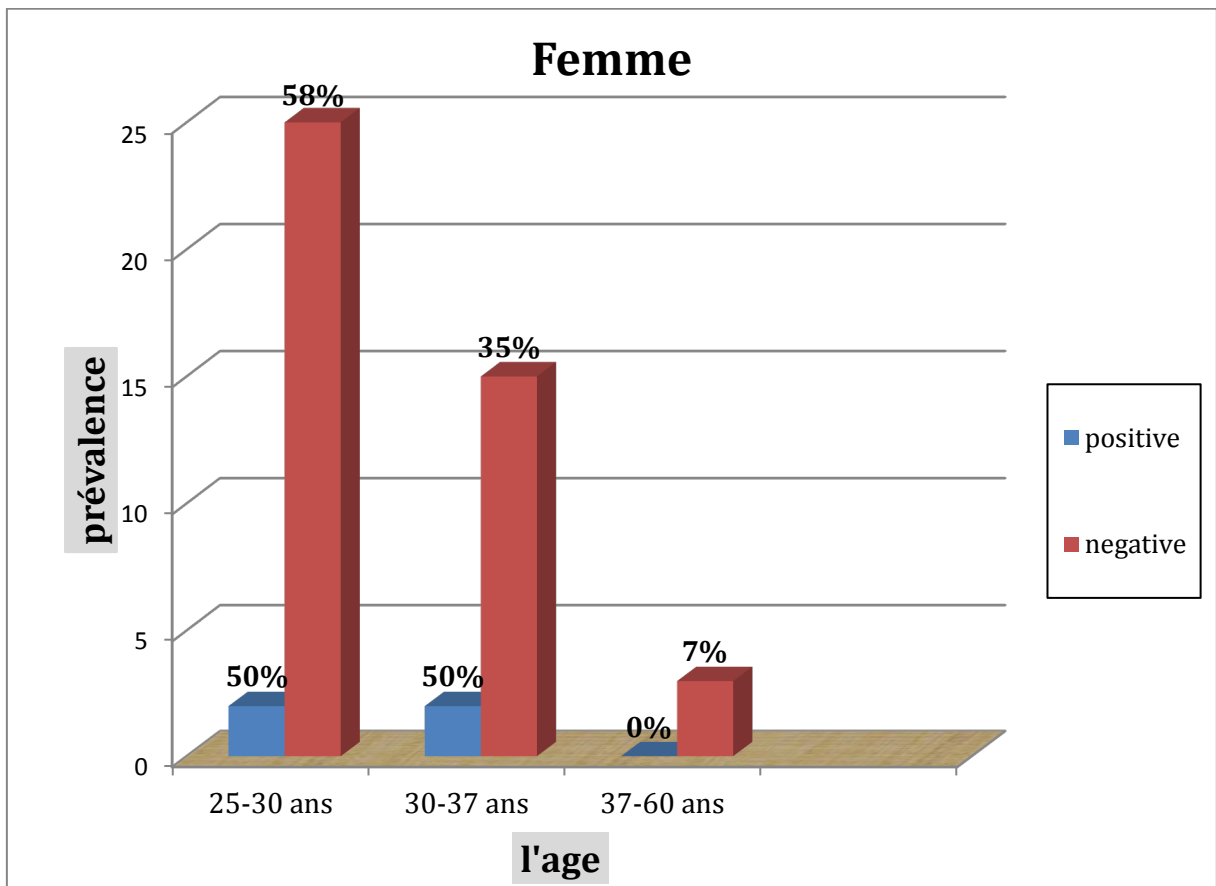


Figure 17 : Répartition des infections selon l'âge chez les femmes

Le tableau 3 nous indique que la tranche d'âge des jeunes femmes est sensible à l'infection au HVC, par rapport à l'âge avancé. Ceci peut s'expliquer pour les femmes qui sont en cours de ménopause. (Tableau 3). (Figure 17)

III.4. Répartition des infections selon l'âge chez les hommes :

Cette population représente des proportions de 53% hommes qui se divisent entre 21% positive et 32% négative. (Tableau 4)

Tableau 4 : Répartition des infections selon l'âge chez les hommes

		Homme			
	Age	25-37	37-40	40-60	Totaux
Positive	Nombre	6	0	15	21
	Pourcentage	29%	0%	71%	100%
Négative	Nombre	10	7	15	32
	Pourcentage	31%	22%	47%	100%

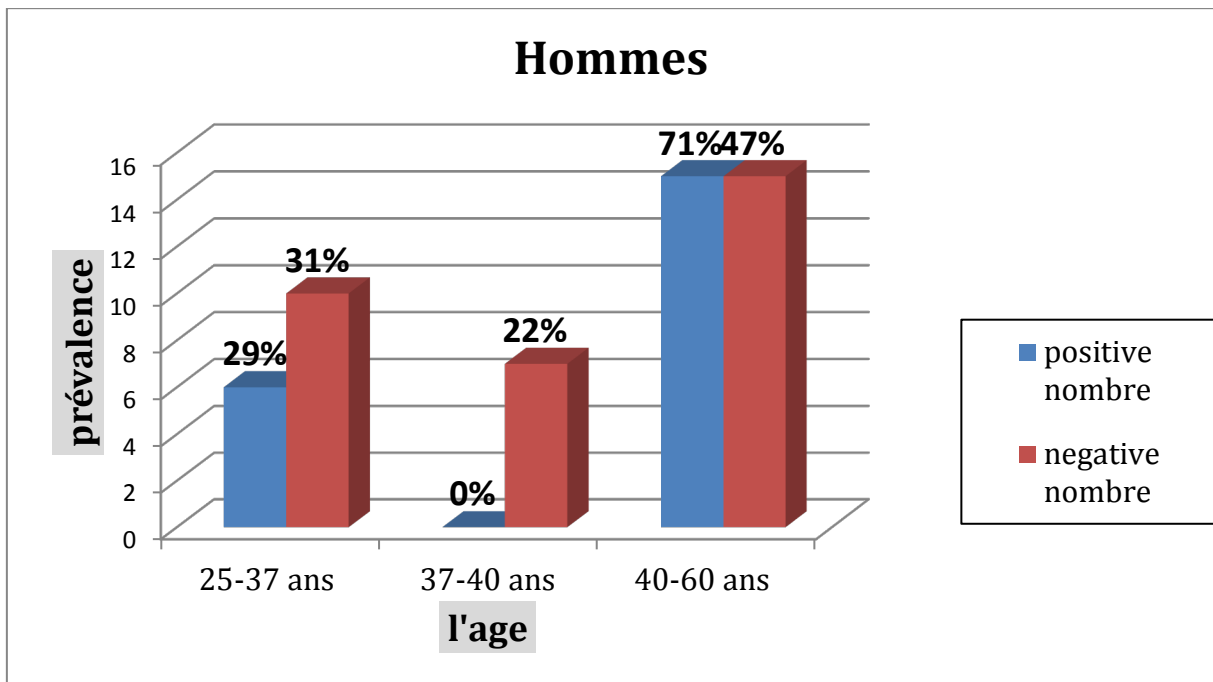


Figure18 : Répartition des infections selon l'âge chez les hommes

Le tableau 4 montre que (40%) des cas positive chez les hommes représente la tranche d'âge entre 25 et 37. Ceci peut s'expliquer par la vulnérabilité de cet âge très

sensible et l'utilisation des drogues par injection (Boivin et al., 2005). Aucune infection n'est détectée dans la tranche d'âge 37 à 40 ans, due principalement à la conscience et la bonne pratique de prévention contre cette maladie.

Cependant 71% des cas positive dans la tranche d'âge plus avancé entre 40 et 60 ans. Ceci peut être due si une enquête ait été menée sur ces patients qui pourront être des patients hémodialysés (Kerati et al., 2015). (Figure 18)

III.5. La technique utilisé pour le diagnostic du HCV

La répartition des patients se fait en fonction de deux techniques, les tests rapides 15% et technique ELISA 85%. (Tableau 5)

Tableau 5 : les technique utilise pour le diagnostique du HCV

	test rapide	technique ELISA
positive	5	20
négative	10	65
totales	15	85
pourcentages	15%	85%

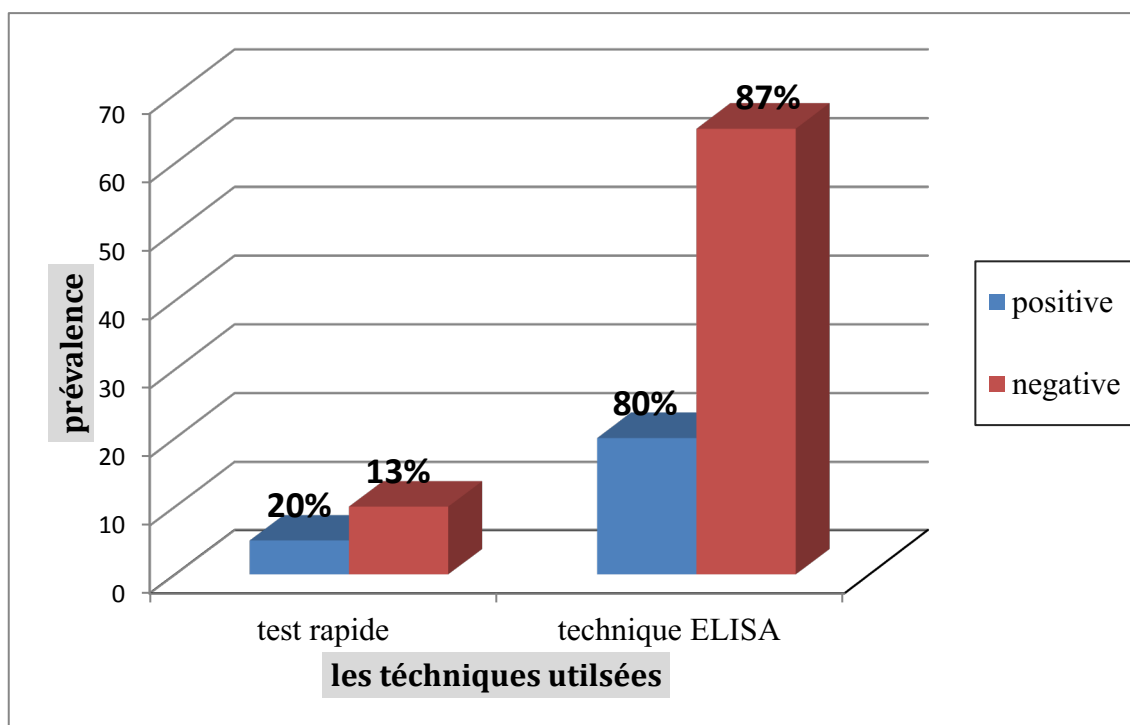


Figure 19 : les technique utilise pour le diagnostique du HCV

Le diagnostic des infections par le **VHC** repose, comme celui de toute infection virale, sur deux types de tests : les tests indirects, qui mettent en évidence les anticorps dirigés spécifiquement contre le virus, et les tests directs, qui mettent en évidence des constituants de la particule virale principalement des tests de biologie moléculaire permettant l'étude de l'ARN du **VHC** (**Lunel, 1997**).

Le tableau 5 ci-dessous montre les deux techniques utilisées dans notre étude, Le test rapide préconisé pour avoir des résultats rapides en quelques minutes (selon l'urgence de l'intervention). Et la technique **ELISA** la méthode de confirmation des tests rapides qui possèdent une excellente sensibilité et une bonne spécificité mais elle prend des heures (**Fiegel N, 2014**) (**Figure 19**)

Conclusion

Conclusion

La découverte du virus de l'hépatite C (**VHC**) remonte à 1989 (**Choo et al., 1989**). Depuis cette date, de nombreux progrès ont été faits tant au point de vue de la connaissance du virus que celui du diagnostic des infections et de leur prise en charge thérapeutique et virologique. L'objectif de cette étude est de faire le point sur les deux outils virologiques utiles dans le diagnostic.

L'hépatite chronique C est un problème majeur de sante publique. C'est une **épidémie « silencieuse »** de par ses formes asymptomatiques fréquentes. C'est une **maladie grave** car elle évolue vers la chronicité dans 80 % des cas et est responsable de cirrhose et de cancer hépatique.

C'est une maladie dont on **peut guérir** aujourd'hui. Des médicaments antiviraux de plus en plus efficaces sont disponibles.

Malgré les recherches en cours, il n'y a pas encore **de vaccin** pour la prévention de l'infection par le VHC. De nombreuses questions sont encore à élucider. La prise en charge d'un malade atteint d'hépatite C doit être globale. Il faut rechercher tous les facteurs associés à une moins bonne réponse au traitement (telle la consommation excessive d'alcool, l'obésité, et l'insuline résistance), afin de les traiter.

Les activités de dépistage et la déclaration des cas de VHC diagnostiqués au cours des Dernières années ont permis de mesurer l'ampleur du phénomène. Le VHC est aujourd'hui un problème de santé publique majeur : près d'un pourcent de la population est touchée, la majorité ignore leur statut sérologique, le virus se propage au sein de groupes spécifiques restreints, les conséquences à long terme d'une infection chronique non traitée, en termes de morbidité et de mortalité, sont sérieuses. Ces constats sont suffisamment importants pour justifier des interventions de santé publique

L'Afrique est donc un continent dans lequel la prévalence de l'infection par le VHC varie de façon importante. Le continent africain, tout particulièrement dans sa zone équatoriale, est sûrement l'un des réservoirs majeur du VHC. On peut estimer qu'il y a en Afrique plus de 10 millions de sujets séropositifs pour ce virus et plus de 6 millions de malades virémiques. L'identification des géotypes africains n'est pas terminée et devrait éclairer sous un jour nouveau l'histoire et la diffusion du VHC au niveau planétaire. Les

modes de contamination ne sont vraisemblablement pas superposables en Afrique à ceux identifiés dans les pays industrialisés. Si le rôle de la transfusion est limité, le sang peut être en cause lors d'injections ou de piqûres avec du matériel contaminé. Les transmissions par scarification, tatouage, ou pratique rituelle (circoncision, excision, infibulation) ne sont pas à négliger. On ne doit pas sous-estimer une possible transmission entre individus par contact avec des plaies à la faveur de la grande promiscuité liée aux conditions de vie.

Références
Bibliographique

A

Alter.H, Seeff.B. (2000):Recovery, Persistence And Sequelae In Hepatitis C Virus Infection: A Perspective On Long-Term Outcome. *Semin Liver Dis* ; 30: 1735.

Asselah T, Bièche I, Sabbagh A, Bedossa P, Moreau R, Valla D, Vidaud M, Marcellin P.(2009): Gene expression and hepatitis C virus infection. *Gut*; 58(6):846-58.

B

Bartosch.B , Vitelli.C, Garnier. C, Goujon. J, Dubuisson. S, Pascale (2003):Cell Entry Of Hepatitis C Virus Requires A Set Of Co-Receptors That Include The Cd81 Tetraspanin And The Srgb1 Scaenger Receptor. *J Biol Chem*; 278 :41624-30

Basu.A, Steele.R, Ray.R, And Ray.B (2004): Functional Properties Of A 16 Kda Protein Translated From An Alternative Open Reading Frame Of The Core-Encoding Genomic Region Of Hepatitis C Virus. *J Gen Virol* 85: 2299-2306.

Behrens. S, Tomei.L, And De Francesco.R (1996): Identification And Properties Of The Rnaindependent Rna Polymerase Of Hepatitis C Virus. *Embo J* 15: 12-22

BENOUDA A, BOUJDIYA Z, AHID S, ABOUQAL R, ADNANOUI M.(2008):
Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite-C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie. *Pathologie Biologie* ;doi:10.1016/j.patbio.

Bissell Dm (1999): Sex And Hepatic Fibrosis, *Hepatology*, 29: 988-999

Blumberg.Gs, Alter Hj, Visnich S(1965):A "New" Antigen In Leukemia Sera. *Jama*; 191:541-6

Boivin J-F, Roy E, Haley N, Du Fort GG(2005) : The health of street youth: a Canadian perspective. *La revue canadienne de la santé publique*; 96 (6): 432-437

Boyer.N, Marcellin.P(2000): Pathogenesis, Diagnosis And Management Of Hepatitis. *J Hepatol* ; 32 (Suppl. 1): 98-112.

Brinster.C, Inchauspe.G (2001): Dna Vaccines For Hepatitis C Virus . *Intervirology* , 44: 143-53

C

Carrère-Kremer. S, Montpellier.C, Lorenzo.L (2004): Regulation Of Hepatitis C Virus Polyprotein Processing By Signal Peptidase Involves Structural Determinants At The P7 Sequence Junctions. *J Biol Chem* 279: 41384-41392.

Chevaliez S, Pawlotsky .M(2010): Hepatitis C Virus: Virology, Diagnosis And Management Of Antiviral Therapy. World J. Gastroenterol.;13(17):2461-2466

Choo.Q , Kuo.G, Weiner,A , Overby.L , Bradley.D, Houghton.M .(1989):Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome.

Coons.A, Creech.H, Jones.R(1941) :Propriétés Immunologiques D'un Anticorps Contenant Un Groupe Fluorescent. Pros Soc Exp Biol Med;47 : 200-2

D

D'Ambrosio.R, Aghemo.A, Rumi.M, (2012):A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. Hepatology. 56:532–43

Deuffic, S, Poynard.T, And Valleron.A(1999): Correlation Between Hepatitis C Virus Prevalence And Hepatocellular Carcinoma Mortality In Europe. J Viral Hepat 6: 411-413.

Dhumeaux D (2014) : Prise En Charge Des Personnes Infectées Par Le Virus De L'hépatite B Ou C

Dore.Gj, Freeman.Aj, Law.M, Kaldor.Jm(2002) : Is Severe Liver Disease A Common Outcome For People With Chronic Hepatitis C? J Gastroenterol Hepatol. 2002;17: 423-430.

Douglas .M Anderson(2012):Mosby's Dictionary of Medicine, Nursing & Health Professions, Elsevier/Mosby, 2048 p

E

Engvall. E(2010) : L'essai Immuno-Enzymatique Elisa. Clin Chem ; 56:319-20

Engvall.E, Perlmann.P(1971):Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Elisa). Essai Quantitatif D'immunoglobuline G. Immunochimie; 8:871-4

Esteban.L, Lopez-Talavera.J, Genescà.J, Madoz.P, (1991):High Rate Of Infectivity And Liver Disease In Blood Donors With Antibodies To Hepatitis C Virus. Ann Intern Med; 115: 443-9.

F

Failla. C, Tomei.L, And R. De Francesco(1994):Both Ns3 And Ns4a Are Required For Proteolytic Processing Of Hepatitis C Virus Nonstructural Proteins. J Virol 68: 3753-3760.

Farci.J, Strazzer.R, Alter.H, Farci.S, Degionannis.D, Coiana.A (2002):Early Changes In Hepatitis C Viral Quasispecies During Interferon Therapy Predict The Therapeutic Outcome. Proc Natl Acad Sei Usa; 99 : 3081-6

Feinstone S, Kapikian .A, Purcell.R (1973):Hepatitis A: Detection By Immune Electron Microscopy Of A Viruslike Antigen Associated With Acute Illness. Science.; 182:1026-8.

Fiegel.N (2014) :Mémoire sur les tests de dépistage rapide du virus de l'immunodéficience humaine.

Feneant, L., S. Levy, and L. Cocquerel(2014):CD81 and hepatitis C virus (HCV) infection. Viruses 6: 535-572.

Frexinos J, Escourrou J, Lazorthes F(1991) : Hépatogastro-entérologie Clinique. Edition Paris SIMEP PP 257.

Fraser.S,Yu.Y,Leary.J, And Doudna.A(2004):Coordinated Assembly Of Human Translation Initiation Complexes By The Hepatitis C Virus Internal Ribosome Entry Site Rna. Proc Natl Acad Sci U S A 101: 16990-16995.

Fried.M, Shiffman.M, Reddy.K, Smith.C, Marinos.G, Gonçalves.F,(2002): Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin For Chronic Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med;347: 975–982.

G

Gordien.E(2003) : Virus De L'hepatite C : Dynamique, Réplication Intracellulaire, Elsevier Sas : 77-88

Gower.E, Estes.C, Blach.S, Razavi-Shearer.K, Razavi.H. (2014):Global Epidemiology And Genotype Distribution Of The Hepatitis C Virus Infection. J Hepatol. 61: S45–S57.

Griffin. S, Harvey.R, Clarke.D, Barclay.W, Harris.M, And Rowlands.D(2004): A Conserved Basic Loop In Hepatitis C Virus P7 Protein Is Required For Amantadine-Sensitive Ion Channel Activity In Mammalian Cells But Is Dispensable For Localization To Mitochondria. J Gen Virol 85: 451-461.

Griffin.S , Beales.L, Clarke.D, Worsfold.O, Evans.S, Jaeger.J, Harris.M, And Rowlands.D(2003): The P7 Protein Of Hepatitis C Virus Forms An Ion Channel That Is Blocked By The Antiviral Drug, Amantadine. Febs Lett 535: 34-38.

Guirlet F-X(2012) : L'hépatite A Virus C : Les Stratégies Thérapeutiques Actuelles Et En Essais Cliniques, Thèse Université De Lorraine.

H

Henke.J. I., Goergen.D, Zheng.J,Song.Y (2008):MicroRNA-122 Stimulates Translation Of Hepatitis C Virus Rna. Embo J 27: 3300-3310.

Hezode C, Lonjon, Mavier(2003):Impact Of Smoking On Histological Liver Lesion In Chronic Hepatitis C , C Gu, 52: 126-129

Hornbeck. P (2001). Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. Curr Protoc Immunol, [Http://Dx.Doi.Org/10.1002/0471142735.Im0201s01](http://Dx.Doi.Org/10.1002/0471142735.Im0201s01) (Chapitre 2 : Unité 2.1)

I

Insee(2010) Bilan Démographique.

J

Jauffret-Roustide M.(2006) :Estimation De La Séroprévalence Du Vih Et Du Vhc Et Profils Des Usagers De Drogues En France .Etude Invs-Anrs Coquelicot. Bulletin Hebdomadaire Epidémiologique (Beh) N° 33 : P. 244- 247

Jopling. C(2008):Regulation of Hepatitis C Virus by Microrna-122. Biochem Soc Trans 36: 1220-122 B3.

Jopling, C. L.,Yi.M,Lancaster.A, Lemon.M Et Sarnow.P. (2005). Modulation De L'abondance De L'arn Du Virus De L'hépatite C Par Un Microarn Spécifique Du Foie. Science 309 : 1577-1581

Jenicek M, Cleroux R(1993) : Epidémiologie. Principes, techniques, applications. Edisem & Maloine, Québec, Canada et Paris.

K

Kaito, M., S. Watanabe, K. Tsukiyama-Kohara, K. Yamaguchi, Y. Kobayashi, M. Konishi, M. Yokoi, S. Ishida, S. Suzuki, And M. Kohara(1994) :Hepatitis C Virus Particle Detected By Immunolectron Microscopic Study. J Gen Virol 75 (Pt 7): 1755-1760.

Kato.K, Hamaguchi.Y, Okawa.S, Ishikawa.E, Kobayashi.K(1977):Use Of Rabbit Antibody Igg Bound Onto Plain And Aminoalkylsilyl Glass Surface For The Enzyme-Linked Sandwich Immunoassay. J Biochem; 82:261-6.

Kechida.H Mechara.N (2006) : Contribution à l'étude de la relation entre les transaminases et l'hépatite dans la cuvette de Ouargla (cas de l'hépatite C). Mémoire préparé pour l'obtention du Diplôme d'étude supérieure en biologie. Université Kasdi Merbah Ouargla PP 70

Krati.K, Cherquaoui.H,Oubaha.S et Samlani.Z (2015) : Les hémodialysés HVC sont ils vraiment des patients difficiles à traiter ?. The Pan African Medical Journal : 22 : 373

Kim. Y, Kim.C, Lee.S, And Jang.S(2002): Domains I And II In The 5' Nontranslated Region Of The Hcv Genome Are Required For Rna Replication. *Biochem Biophys Res Commun* 290: 105-11

Kohlway.A, Pirakitikulr.N, Barrera.F, Potapova.O, Engelman.D, Pyle.A, And Lindenbach.B(2014): Hepatitis C Virus Rna Replication And Virus Particle Assembly Require Specific Dimerization Of The Ns4a Protein Transmembrane Domain. *J Virol* 88: 628-642

Kurbanov. F, Tanaka.Y(2008): Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis C virus strain RF1_2k/1b. *J Infect Dis* 198(10): 1448-56.

L

L'organisation Mondiale De La Santé (OMS) 2017. Global hepatitis report. Geneva.2017. <http://www.who.int/>

L'organisation Mondiale De La Santé (OMS) 2015

Lan.K, Sheu.M, Hwang.S, Yen.H, Chen.S, Et Al(2002) : Hcv Ns5a Interacts With P53 And Inhibits P53- Mediated Apoptosis. *Oncogene* 21: 4801-4811.

Lavanchy D. (2011): Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 17: 107–115.

Leroy.V (2016) : Le Traitement De L'hépatite C .

Lédighen Victorde(2002) : Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. In *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol 26, N° HS2. Ed Masson, Paris pp 9-22.

Lindenbach.B And Rice.C(2005): Unravelling Hepatitis C Virus Replication From Genome To Function. *Nature* 436: 933-938.

Lindström.P, Wager.O(1978): IgG Autoantibody To Human Serum Albumin Studied By The Elisa-Technique. *Scand J Immuno*; 7:419–25.

Lunel F. (1997) : Hépatite C : outils du dépistage. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 20 : 11-24.

M

Madhava.V, Burgess.C, Drucker.E(2002): Epidemiology Of Chronic Hepatitis C Virus Infection In Sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis*;2: 293–302.

Maheshwari.A, Ray.S, Thuluvath.P(2008): Acute Hepatitis C. *The Lancet*. 372: 321–332.

Mammette.A(2002) : Virologie Médicale :Lyon : Presses Universitaires De Lyon, 798p (329-352p)

Manns.M, Mchutchison.J, Gordon.S, Rustgi.V, Shiffman.M, Reindollar.R, (2001): Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin Compared With Interferon Alfa-2b Plus Ribavirin For Initial Treatment Of Chronic Hepatitis C: A Randomised Trial. *Lancet*; 358: 958–965.

Marcellin, P(1999):Hepatitis C: The Clinical Spectrum Of The Disease. *J Hepatol* 31 Suppl 1: 9- 16.

Marcellin.P, Asselah.T (2008) :Hépatites Virales:118-123

Marcellin.P, Lévy.S, Erlinger.S(1997):Therapy Of Hepatitis C: Patients With Normal Aminotransferase Levels. *Hepatology*; 26 (Suppl. 1): 133s-7s.

Mario R, (2002) :Hépatologie Clinique , Paris : Flammarion, Edition 2, 2148p (P827-954)

Markland.W, Mcquaid.T, Jain.J, And Kwong.A(2000) :Broad-Spectrum Antiviral Activity Of The Imp Dehydrogenase Inhibitor Vx-497: A Comparison With Ribavirin And Demonstration Of Antiviral Additivity With Alpha Interferon. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 859-866.

Marusawa. H, Hijikata.M, Chiba.T, And Shimotohno.K(1999):Hepatitis C Virus Core Protein Inhibits Fas- And Tumor Necrosis Factor Alpha-Mediated Apoptosis Via Nf-Kappab Activation. *J Virol* 73: 4713-4720

McMullan.L, Grakoui.K, Evans.M, Mihalik.K, Puig.M, Branch.A, Feinstone.S, And Rice.M(2007):Evidence For A Functional Rna Element In The Hepatitis C Virus Core Gene. *Proc Natl Acad Sci Usa* 104: 2879-2884.

Meylan.E, Curran. K, Hofmann.D, Moradpour. M, Binder.R, Bartenschlager.R, And Tschopp.J(2005):Cardif Is An Adaptor Protein In The Rig-I Antiviral Pathway And Is Targeted By Hepatitis C Virus. *Nature* 437: 1167-1172.

Monolisa Anti-Hcv Plus Version 3 (2013) : Bio-Rad Marnes-La-Coquette – France ([Www.Bio-Rad.Com](http://www.Bio-Rad.Com)).

Musset.L, Perez.P, Tran.A, L(1997) :Conference De Consensus, Hépatite C : Dépistage Et Traitement, 16 Et 17 Février : 9

O

O'kennedy.R, Byrne.M, O'fagain.C, Berns.G (1990):Experimental Section : A Review Of Enzyme-Immunoassay And A Description Of A Competitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay For The Detection Of Immunoglobulin Concentrations. *Biochem Educ*; 18:130-40.

Ortiz V, Berenguer M, Rayon Jm, Carrasco D, Berenguer J(2002):Contribution Of Obesity To Hepatitis C-Related Fibrosis Progression ». Am J Gastroenterol, 97: 2408-2414

P

Pavlovic.D, Neville.C, Argaud.O, Blumberg.B, Dwek.R, Fischer.W, And Zitzmann.N(2003) :The Hepatitis C Virus P7 Protein Forms An Ion Channel That Is Inhibited By Long-Alkylchain Iminosugar Derivatives. Proc Natl Acad Sci Usa 100: 6104-6108.

Pawlotsky.J (2004) :Hépatite C : 1-479

Pawlotsky.M(2014), New Hepatitis C Therapies: The Toolbox, Strategies, And Challenges. Gastroenterology;146: 1176–1192.

Pessione F, Ramond Mj, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C(2001). « Cigarettesmoking And Hepatic Lesions In Patients With Chronic Hepatitis C ». Hepatology , 34: 121-125

Pestova.T,Shatsky.I,Fletcher.P, Jackson.R, And Hellen.C. (1998): A Prokaryoticlike Mode Of Cytoplasmic Eukaryotic Ribosome Binding To The Initiation Codon During Internal Translation Initiation Of Hepatitis C And Classical Swine Fever Virus Rnas. Genes Dev 12: 67-83.

Peters.M, Terrault.N (2002):Alcohol Use And Hepatitis C . Hepatology , 36: S220-225

R

Roberts. A, Lewis.P, And Jopling.C(2011):Mir-122 Activates Hepatitis C Virus Translation By A Specialized Mechanism Requiring Particular Rna Components. Nucleic Acids Res 39: 7716-7729.

Romero-Brey. I, Merz.A, Chiramel.A, Lee.J, Chlanda.P, (2012):Three-Dimensional Architecture And Biogenesis Of Membrane Structures Associated With Hepatitis C Virus Replication. Plos Pathog 8: E1003056.

Roudot-Thoraval.F,Bastié.A , Pawlotsky.M, Dhumeaux.D And The Study Group For The Prevalence And The Epidemiology Of Hepatitis C Virus.(1997): Epidemiological Factors Affecting The Severity Of Hepatitis C Virus-Related Liver Disease: A French Survey Of 6 664 Patients. Hepatology; 26: 485-90.

Roussel.S(1984): Characterization Of The Expression Of The Hepatitis C Virus F Protein .J Gen Virol 84: 1751-59

S

Santolini.E, Migliaccio.G, And N. La Monica(1994):Biosynthesis And Biochemical Properties Of The Hepatitis C Virus Core Protein. *J Virol* 68: 3631-3641.

Schuppan D(1990):Structure Of The Extracellular Matrix In Normal And Fibrotic Liver: Collagens And Glycoproteins . *Semin Liver Dis* , 10: 1-10

Shimoike.T , Mimori.S, Tani.H, Matsuura.Y, Miyamura.T(1999):Interaction Of Hepatitis C Virus Core Protein With Viral Sense Rna And Suppression Of Its Translation. *J Virol*; 73; 9718-25

Silini, F. Bono, A. Cividini, A. Cerino, S. Bruno, S. Rossi, G. Belloni,(1995): Differential Distribution Of Hepatitis C Virus Genotypes In Patients With And Without Liver Function Abnormalities. *Hepatology*; 21: 285-90.

Simmonds P. (2013): The Origin of Hepatitis C Virus. *Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy*. Springer Berlin Heidelberg; 2013. pp. 1–15.

Song.Y, Friebe.P,Tzima.E, Junemann.C, Bartenschlager.R, And Niepmann.M(2006): The Hepatitis C Virus Rna 3'-Untranslated Region Strongly Enhances Translation Directed By The Internal Ribosome Entry Site. *J Virol* 80: 11579-11588.

T

Takahashi.M, Yamada.G, Miyamoto.R (1993):Natural Course Of Chronic Hepatitis C. *Am J Gastroenterol*; 14: 969-74.

Tanaka.Y, Shimoike.T, Ishii.K, Suzuki.R, Suzuki.T, Ushijima.H (2000): Selective Binding Of Hepatitis C Virus Core Protein To Synthetic Oligonucleotides Corresponding To The 5' Untranslated Region Of The Viral Genome. *Virology*; 270 : 229-36

Thomas.D, Zenilman.M, Alter.T, Shih.J, Galai.N, Carella.N, Quinn.T(1995). Sexual Transmission Of Hepatitis C Virus Among Patients Attending Sexually Transmitted Diseases Clinics In Baltimore--An Analysis Of 309 Sex Partnerships. *J Infect Dis*. Apr; 171(4):768 75

Touzani.S, (2012) :Thèse N°016/12, Estimation De L'impact Sanitaire De L'hepatite C Au Maroc (Modelisation Previsionnelle, Année: 14.

V

Van der Meer.A, Veldt.B, Feld.J(2012). Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*.;308:2584–293

Vandelli.C, Renzo.F, Romano.L,(2004): Lack of Evidence of Sexual Transmission of Hepatitis C among Monogamous Couples: Results of a 10-Year Prospective Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol*; 99(5):855-9

Vanweement.B, Schuurs.A,(1971) :Essai Immunologique Utilisant Des Conjugués Antigène-Enzyme. *Febs Let*;15:232-6

Vassilaki.N, Friebe.P, Meuleman.P, Kallis.S, Kaul.A, Paranhos-Baccala.G, (2008): Role of the Hepatitis C Virus Core+1 Open Reading Frame and Core Cis-Acting RNA Elements in Viral RNA Translation and Replication. *J Virol* 82: 11503-11515.

Vassilaki.N, And Mavromara.P(2009):The Hcv Arfp/F/Core+1 Protein: Production and Functional Analysis of an Unconventional Viral Product. *Iubmb Life* 61: 739-752.

Vauloup-Fellous.C, Penne.V,(2006):Signal Peptide Peptidase-Catalyzed Cleavage of Hepatitis C Virus Core Protein Is Dispensable For Virus Budding but Destabilizes the Viral Capsid », 281: P27679-92

W

Who | Sixty-Seventh World Health Assembly. In: Who [Internet]. [Cited 22 Aug 2014]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/events/2014/wha67/en/>

Wolfram.H, Gerlich, Reiner Thomssen(2002) « Hépatologie Clinique », Paris : Flammarion, Edition 2, , 2148p (P858-860)

Wilson Jmg, Jungner G, (1970). Principes et pratique du dépistage des maladies. OMS, Genève.

Y

Yalow.R, Berson.S (1960) :Immunoessai D'insuline Plasmatique Endogène Chez L'homme. *J Clin Invest*; 39:1157-75

Yao. N, Reichert.P, Taremi.S, Prosise.W, And Weber.P(1999):Molecular Views Of Viral Polyprotein Processing Revealed By The Crystal Structure Of The Hepatitis C Virus Bifunctional Protease-Helicase. *Structure* 7: 1353-1363.

Yorde.D, Sasse.E, Wang.T, Hussa.R, Garancis .J(1976):Competitive Enzyme Immunoassay Using Soluble Enzyme/Antibody Immune Complexes For Labelling. I. Measurement Of Human Choriogonadotropin. *Clin Chem*; 22:1372-7

Z

Zignego, A. L., C. Ferri(2007):Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach.*Dig Liver Dis*

Résumé

L'hépatite C est une maladie infectieuse causée par un virus (HCV) qui attaque le foie et provoque une inflammation et se termine par une cirrhose. Le virus de l'hépatite C est transmis par voie sanguine essentiellement, par usage de matériel contaminé. La maladie peut également être transmise d'une mère atteinte à son enfant. La transmission sexuelle est exceptionnelle.

Elle constitue un problème de santé publique dans le monde, et l'Algérie reste un pays d'endémie intermédiaire.

C'est dans ce sens que s'inscrit notre travail, qui porte sur l'étude de prévalence de cette maladie au niveau d'EPH mère et enfant de la wilaya de Mostaganem.

Le diagnostic sérologique a été effectué suivant deux méthodes couramment utilisées dans le domaine médical. ELISA, est l'une des techniques la plus utilisée la plus fiable des techniques immunosérologiques dans la détection des particules virales à des quantités très infimes. Le HCV a été détecté dans le sérum du sexe masculin plus que le sexe féminin (53%- 47%respect vous) et des tranches d'âge différents de 25 ans à 37 ans, et 40 à 60 ans pour les hommes.

Mots clés : ELISA, HCV, Hépatite c, anti-HCV.

Abstract

Hepatitis C is an infectious disease caused by a virus (HCV) that attacks the liver and causes an inflammation and ends with cirrhosis. Hepatitis C virus is transmitted mainly through blood and the use of contaminated equipment. The disease can also be transmitted from an affected mother to her child. Sexual transmission is exceptional.

It is a public health problem worldwide, and Algeria remains an intermediate endemic country.

This is the purpose of our work, which involves studying the prevalence of this disease at the mother and child EPH of the wilaya of Mostaganem.

Serological diagnosis was carried out using two methods commonly used in the medical field.

ELISA is one of the most reliably used techniques of serological immunology in the detection of viral particles in very small quantities. HCV has been detected in male serum more than female serum (53%-47%) and in different age groups from 25 to 37 years old, and 40 to 60 years old for men.

Keywords: ELISA, HCV, Hepatitis c, anti-HCV.