

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE CONSTANTINE 3

Faculté de médecine

Département de Pharmacie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie



Réalisé et présenté par :

- Bouchouareb Roumeissa
- Bouderbane Yousria
- Boukhezra Sara
- Nait Si Mohand Abderraheman

Encadré par :

Dr Mekhoukh Naoual

Année universitaire : 2021/2022

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction

Revue bibliographique

Chapitre I : LE VIRUS DE L'HEPATITE C

1. Historique	6
2. Classification	7
3. Structure	8
4. Sensibilité	9
5. Le Génome	9
5.1.La région 5' non codante	9
5.2.La région codante des protéines virales	10
5.3.La région 3' non codante	10
6. Les protéines virales	11
6.1.Structurales	11
6.1.1.Protéine de capsid	11
6.1.2.Protéine d'enveloppe	11
6.2. Non structurales	12
6.2.1.NS2	12
6.2.2.NS3	12
6.2.3.NS4A	12
6.2.4.NS4B	12
6.2.5.NS5A	12
6.2.6.NS5B	13
6.2.7.La protéine P7	13
6.2.8.La protéine F	13
7. Le cycle cellulaire du virus de l'hépatite C	14
7.1.La fixation et l'entrée dans la cellule	15

7.2.La synthèse des protéines virales	15
7.3.La Réplication	15
7.4.L'assemblage et l'excrétion des virions	16
8. Variabilité génétique	16

Chapitre II : L'hépatite C

1. Epidémiologie de l'hépatite C	20
1.1. Prévalence et incidence de l'hépatite C	20
1.2. Modes de transmission	21
1.2.1. Transmission parentérale	21
1.2.2. Transmission sexuelle	21
1.2.3. Transmission intra familiale	21
1.2.4. Transmission mère-enfant	22
1.2.5. Infections sporadiques	22
1.3. Groupe à risque	24
2. Pouvoir pathogène	25
3. Clinique	26
3.1. Hépatite aiguë	26
3.2. Hépatite chronique	26
3.2.1. Hépatite chronique associée à des transaminases normales	27
3.2.2. Hépatite chronique minime	27
3.2.3. Hépatite chronique modérée ou sévère	27
3.3.La Cirrhose	27
3.4.Le Carcinome hépatocellulaire	29
3.5.Fibrose et facteurs influencent son évolution	30
3.6.Manifestations extra-hépatiques	31
4. Diagnostic de l'infection virale C	33
4.1. Diagnostic clinique	33
4.1.1. Examen clinique	33
4.2. Diagnostic biologique	34
4.2.1. Bilan hépatique	34
4.2.2. Marqueurs virologiques du VHC	35
4.2.2.1. Les tests sanguins indirects	35
4.2.2.2. Les tests sanguins directs	38

4.3.Diagnostic de l'hépatite C aigu	41
4.4.Diagnostic de l'hépatite C chronique	41
4.5.Bilan Morphologique	42
4.5.1. Echographie abdominale	42
4.5.2. Fibroscopie œsogastroduodénale	42
4.5.3. Evaluation de la fibrose hépatique	43

Chapitre III : Traitement de l'hépatite C

1. Objectifs du traitement	48
2. Anciens traitements antiviraux	48
2.1. L'interféron pégylé	48
2.2. Ribavirine	48
3. Les nouvelles molécules anti VHC	49
3.1.1. Anti –polymérase	50
3.1.2. Anti NS5A	50
3.1.3. Anti-protéases NS3/NS4A	50
4. Conduite thérapeutique	51
4.1. Prise en charge dans un parcours simplifiée	51
4.2. Prise en charge dans un parcours spécialisée	52
4.2.1. Stratégie thérapeutique	53
4.2.1.1.Stratégies pangénotypiques	53
4.2.1.2.Autres stratégies selon le génotype	54
4.2.2. Cas particuliers	54
4.2.2.1.Echec après un traitement par agent antiviral direct	54
4.2.2.2.Cirrhose décompensée et transplantation hépatique	55
4.2.2.3.Insuffisance rénale	56

Partie pratique

1. Matériels et méthodes	60
1.1. Contexte épidémiologique	60
1.1.1. Nature et période de l'étude	60
1.1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	60
1.1.3. Taille de l'échantillon	60
1.1.4. Recueil des données	60
1.2.Diagnostic virologique	61

1.2.1. Matériels et produits	61
1.2.1.1. Matériel d'ELISA	61
1.2.1.2. Matériel pour PCR	64
1.2.2. Méthodologie de travail	66
1.2.2.1. La technique Elisa « Enzyme Linked Immuno Sorbet Assay »	66
A. Définition	66
B. Principe	66
C. Mode opératoire	67
1.2.2.2. La PCR HCV	68
A. Définition	68
B. Principe	68
Résultats	
1. Epidémiologie	71
1.1. Fréquence	71
1.2. Sexe	72
1.3. Age	72
1.4. Origine géographique	74
1.5. Facteurs de risque	75
1.6. Antécédents	78
2. Données cliniques	79
3. Données para cliniques	80
3.1. Bilan biologique	80
3.2. Marqueurs virologiques de VHC	83
3.3. Elasticité	84
3.4. Complications	84
4. Infections associées au VHC	86
5. Traitements	86
Discussion	
	89
Conclusion	
	101
Bibliographie et Webographie	
Annexes	
Résumé	

Résumé

Introduction : L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) représente l'une des principales causes d'hépatopathies chroniques dans le monde. L'OMS estime que 58 millions d'individus sont porteurs chronique de ce virus. Ce qui expose aux risques de survenue de complications telles que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

But : Le but de cette étude est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'hépatite C au CHU de Constantine.

Méthodes : Notre travail consiste en une analyse rétrospective de 195 cas de malades atteints d'hépatite chroniques C au service de gastroentérologie et d'hépatologie du CHU de Constantine, entre Juin 2018 et Décembre 2021.

Résultats : Nos résultats concernent 195 patients, 95 femmes et 100 hommes, avec un âge moyen de 58.88 +/- 14.83 ans. La découverte de la maladie était fortuite suite à un bilan systématique chez 94.4 % des cas et suite à des signes cliniques chez 5.6 % des cas. 135 cas présentant des comorbidités dont 71 hémodialysés chroniques (31,1%) et 4 cas avec coïnfection HVB-HVC (2,1%). Dans notre étude, les facteurs de risque les plus incriminés étaient les soins dentaires dans 28.7 % des cas suivi par la chirurgie et l'hémodialyse dans 18.5% et 17.7 % des cas respectivement.

Parmi les malades chroniques, 31,8% avaient une hépatite modérée à sévère non compliquée et 27.7 % étaient cirrhotique, l'infection a évolué vers une forme plus grave vers le carcinome hépatocellulaire chez 5.3%.

Tous nos malades atteints d'HVC chronique étaient traités par les nouvelles thérapeutiques disponibles en Algérie (Sofosbuvir+ Daclatasvir) grâce à la prise en charge gratuite assurée par l'état algérienne. L'évolution était favorable, tous nos malades ont obtenu une réponse virologique soutenue. Seul 6,66% de nos malades ont développé des effets indésirables.

Conclusion : L'infection par le VHC dans la région de Constantine est légèrement dominante chez les hommes, dont la prévalence augmente avec l'âge. Les facteurs de risque communs possibles sont les soins dentaires et la chirurgie. Bien que la découverte de cette infection était le plus souvent fortuite, un grand nombre de patients présentaient déjà une atteinte hépatique avancée. Le nouveau traitement antiviral a permis d'obtenir une réponse virologique soutenue chez tous nos malades avec une bonne tolérance.

Mots-clés : Hépatite C, épidémiologie, traitement antiviral, évolution

Abstract:

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the leading causes of chronic liver disease worldwide. The WHO estimates that 58 million individuals are chronic carriers of this virus. This exposes them to the risk of complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Aim: The aim of this study is to describe the epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary aspects of hepatitis C at the University Hospital of Constantine.

Methods: Our work consists of a retrospective analysis of 195 cases of patients with chronic hepatitis C in the department of gastroenterology and hepatology of the University Hospital of Constantine, between June 2018 and December 2021.

Results: Our results concern 195 patients, 95 women and 100 men, with a mean age of 58.88 +/- 14.83 years. The discovery of the disease was incidental following a systematic check-up in 94.4% of cases and following clinical signs in 5.6% of cases. 135 cases had comorbidities, including 71 chronic hemodialysis patients (31.1%) and 4 cases with HBV-HV co-infection (2.1%). In our study, the most incriminating risk factors were dental care in 28.7% of cases followed by surgery and hemodialysis in 18.5% and 17.7% of cases respectively.

Among the chronic patients, 31.8% had moderate to severe uncomplicated hepatitis and 27.7% were cirrhotic, the infection evolved to a more severe form towards hepatocellular carcinoma in 5.3%.

All our patients with chronic HCV were treated with the new therapies available in Algeria (Sofosbuvir+ Daclatasvir) thanks to the free care provided by the Algerian state. The evolution was favorable, all our patients obtained a sustained virological response. Only 6.66% of our patients developed adverse events.

Conclusion: HCV infection in the Constantine region is slightly dominant in men, whose prevalence increases with age. Possible common risk factors are dental care and surgery. Although the discovery of this infection was most often incidental, many patients already had advanced liver disease. The new antiviral treatment allowed to obtain a sustained virological response in all our patients with good tolerance.

Keywords : Hepatitis C, epidemiology, antiviral treatment, evolution

الملخص:

مقدمة: عدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي (سي) هي أحد الأسباب الرئيسية لأمراض الكبد المزمنة في جميع أنحاء العالم. تقدر منظمة الصحة العالمية أن 58 مليون شخص يحملون هذا الفيروس بشكل مزمن. هذا يعرضك لخطر حدوث مضاعفات مثل تليف الكبد وسرطان الخلايا الكبدية.

الهدف: الهدف من هذه الدراسة هو وصف الجوانب الوبائية والسريية والعلاجية والتطورية لالتهاب الكبد في قسنطينة.

الطرق: يتكون عملنا من تحليل بأثر رجعي لـ 195 حالة من مرضى التهاب الكبد C المزمن في قسم أمراض الجهاز الهضمي والكبد في CHU في قسنطينة ، بين جوان 2018 وديسمبر 2021.

النتائج: تتعلق نتائجنا بـ 195 مريضاً، 95 امرأة و 100 رجل ، بمتوسط أعمار 58.88 +/- 14.83 سنة. كان اكتشاف المرض مصادفة بعد تقييم منهجي في 94.4% من الحالات وبعد ظهور العلامات السريرية في 5.6% من الحالات. 135 حالة مصابة بأمراض مصاحبة بما في ذلك 71 مريضاً مزمن غسيل الكلى (31.1%) و 4 حالات مصابة بفيروس (2.1 HVB-HCV). في دراستنا ، كانت أكثر عوامل الخطر تسبباً في الإساءة هي رعاية الأسنان في 28.7% من الحالات ، تليها الجراحة ثم غسيل الكلى في 18.5% و 17.7% من الحالات على التوالي. من بين المرضى المزمنين ، كان 31.8% مصابون بمضاعفات متوسطة إلى شديدة التهاب الكبد و 27.7% مصابين بالتليف الكبدي ، وتقدمت العدوى إلى شكل أكثر خطورة نحو سرطان الخلايا الكبدية في 5.3%.

تم علاج جميع مرضانا المصابين بفيروس التهاب الكبد الوبائي المزمن بالعلاجات الجديدة المتوفرة في الجزائر (سوفوسبوفير + داكلاتاسفير) بفضل الرعاية المجانية التي تقدمها الدولة الجزائرية. كان التطور مواتياً ، وحصل جميع مرضانا على استجابة فيروسية مستدامة. أصيب 6.66% فقط من مرضانا بتأثيرات سلبية.

الخلاصة: إن الإصابة بفيروس التهاب الكبد في منطقة قسنطينة سائدة بشكل طفيف بين الرجال ، ويزداد انتشارها مع تقدم العمر. عوامل الخطر الشائعة المحتملة هي عمل الأسنان والجراحة. على الرغم من أن اكتشاف هذه العدوى كان في الغالب عرضياً ، إلا أن عددًا كبيراً من المرضى يعانون بالفعل من تلف الكبد المتقدم. أتاح العلاج الجديد المضاد للفيروسات الحصول على استجابة فيروسية مستدامة لدى جميع مرضانا مع تحمل جيد.

الكلمات الدالة

التهاب الكبد سي ، علم الأوبئة ، العلاج المضاد للفيروسات ، التطور