



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

**UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU**  
**FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES**  
**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**

## **Mémoire de fin d'études**

**En Vue De l'Obtention Du Diplôme De Master En Sciences Biologiques**

**Spécialité : Biologie des Populations et des Organismes**

## **Thème**

**Etude Bibliographique sur la physiopathologie des  
hépatites B et C**

**Présenté par :**  
SABER Yasmina.  
BEKHTI Akila

**Présidente :** GOUCEM KHELFA NE. K

MCA.

UMMTO.

**Promotrice :** LAKABI L.

MCA.

UMMTO.

**Co-promotrice :** CHOUGAR S.

MCB.

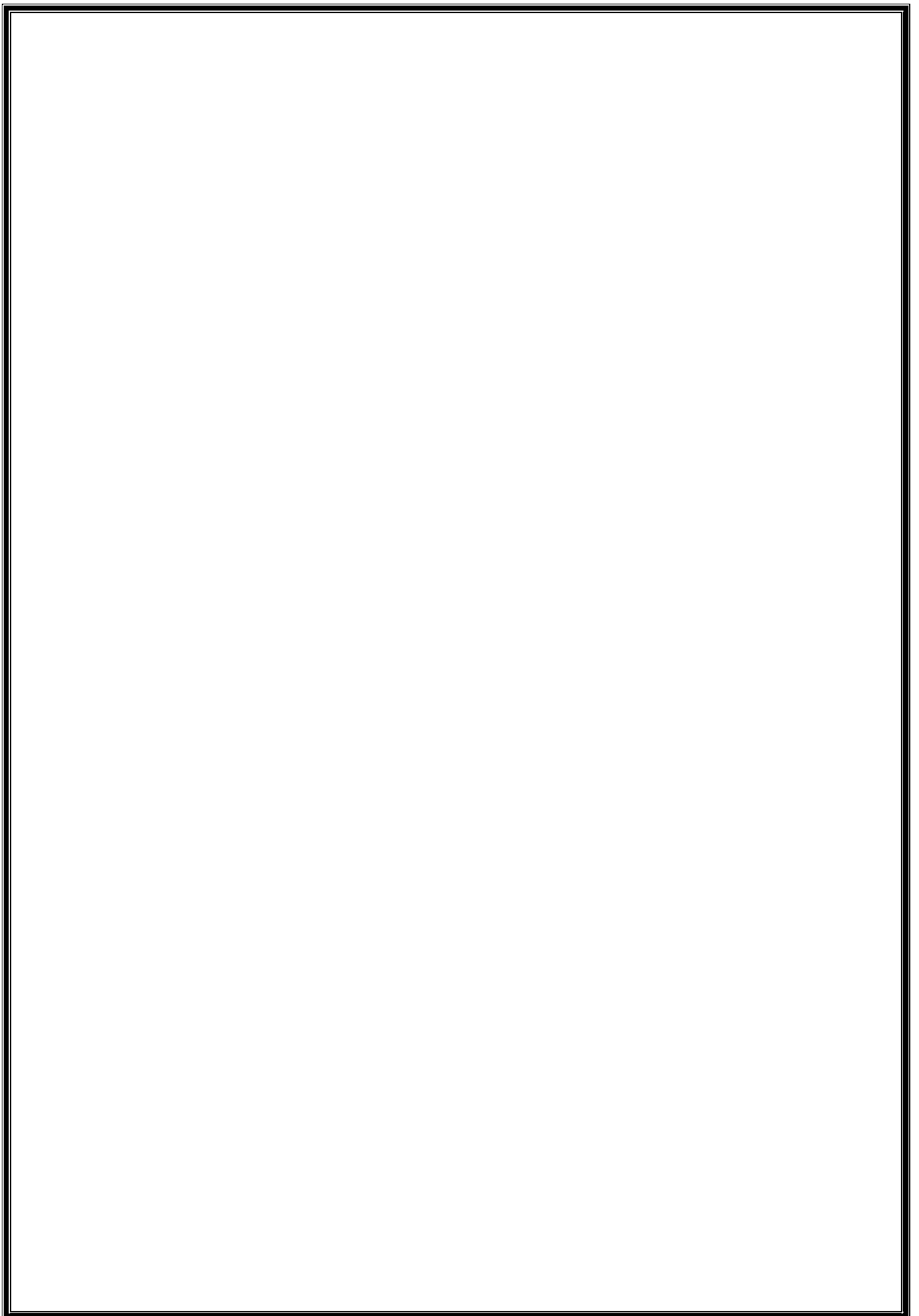
UMMTO.

**Examinatrice :** GUERMAH D.

MCB.

UMMTO.

**Année universitaire : 2021/2022**



## **Dédicaces**

### ***A mes très chers parents***

*Les mots me manquent pour décrire les formidables parents que vous êtes, j'en suis convaincu, les meilleurs du monde. Vous m'avez toujours soutenue et inculqué les valeurs avec un amour infini. Vous avez fait ce que je suis, et je vous dois tout. Ce travail est une occasion pour moi de vous exprimer mon amour inconditionnel et ma gratitude. Vous avez usé de votre santé par tant de sacrifices, et je vous en serai éternellement reconnaissant. En vous écrivant ces mots, mes mains tremblent tellement ils me semblent insuffisants pour vous exprimer combien je vous aime. Puisse dieu vous protéger et vous donner longue vie.*

### ***A mes très chers frères et sœurs***

*Si je suis là où j'en suis maintenant c'est en grande partie grâce à vous, et votre compréhension, qui en plus de m'avoir encouragé tout le long de mes études, et votre soutien et conseils. Merci pour le soutenu et merci pour tout le bon moment passé ensemble.*

### ***A mon fiancé***

*Je remercie l'amour de ma vie Boukhalifa Pour son soutien, sa compréhension et sa patience. Je suis fière de partager ta vie, de ton parcours et de ton esprit créatif. Merci de me rendre heureuse chaque jour que je passe à tes côtés. Merci de m'avoir tenu la main tout au long de ce parcours.*

### ***A toute ma famille et ma belle-famille.***

*À tous ceux qui, ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail*

***Yasmina***

## **Dédicace**

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

*A toi cher père AMER, mon exemple éternel, mon soutien moral et ma source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. Je t'aime papa sache que quoi que je fasse je ne saurai point te remercier.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, chère maman que j'adore, Ouardia : à toi qui m'as tout donné, sans rien demander, à toi qui as tout laissé pour moi. Quoi que je fasse ou quoi que je te dise je ne saurai point te remercier comme il se doit. Tu es une mère courageuse, exceptionnelle, tu es tout pour moi. Je t'aime ma belle.*

*À la mémoire de mes grands-parents que dieu les accueille dans son vaste paradis.*

*Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour-là, toutes mes sœurs et mes tantes, pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral tout au long de mes études. Mes nièces et mes neveux,*

*À mon fiancé Mourad qui a toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.*

*Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude et mon respect.*

*Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes et de ne m'avoir jamais déçu.*

*Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins.*

*Puisse le bon dieu nous procure santé et longue vie.*

*A mes beaux-parents M<sup>r</sup> Chabane et sa femme Dadi et leurs enfants :*

*Merci de m'avoir accueilli les bras ouverts dans votre famille et de l'affection que vous me portez.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous.*

*Pour vous conseils et votre soutien moral.*

*J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé.*

*A mes amies. Merci pour tous ces petits moments qui sont devenus inoubliables grâce à vous.*

**AKILA**

## Liste des figures

- Figure 1** : Ébauches hépatobiliaires et pancréatiques (à environ 35 jours).
- Figure 2** : Schéma illustrant l'emplacement du foie au sein de système digestif humain.
- Figure 3** : Face supérieure du foie.
- Figure 4** : Face inférieure du foie.
- Figure 5** : Artères du foie.
- Figure 6** : Anatomie de la veine porte.
- Figure 7** : Lobule hépatique.
- Figure 8** : Représentation schématique des différents types cellulaires hépatiques et leurs localisations.
- Figure 9** : Emplacement des Canaux biliaires.
- Figure 10** : Représentation des particules virale du VHB.
- Figure 11** : Cycle de vie de l'hépatite.
- Figure 12** : Représentation schématique de la structure des particules du VHB.
- Figure 13** : Schéma du virion du VHB.
- Figure 14** : Structure du génome viral et des ARN viraux transcrits du VHB.
- Figure 15** : Représentation schématique et micrographie en coloration négative des particules virales et sous-virales circulantes du VHB.
- Figure 16** : Histoire naturelle de l'infection virale B.
- Figure 17** : Chronologie d'apparition et structure moléculaire des traitements médicamenteux validés dans le cadre de l'infection par le VHB.
- Figure 18** : Modèle structurale du VHC.
- Figure 19** : Génotype du VHC.
- Figure 20** : Le génome et les protéines du VHC.
- Figure 21** : Schéma de l'évolution d'une infection par le VHC.
- Figure 18** : Modèle structurale du VHC.
- Figure 19** : Génotype du VHC.
- Figure 20** : Le génome et les protéines du VHC.
- Figure 21** : Schéma de l'évolution d'une infection par le VHC.

## **Abréviation**

aa : acides aminés

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNccc : ADN circulaire clos de manière covalente

AgHBc : Antigène de la capside « core » du virus de l'hépatite B

AgHBe : Antigène « e » du virus de l'hépatite B

AgHBs : Antigène de surface du virus de l'hépatite B.

ARNm : Acide ribonucléique message.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

VHB : Virus de l'hépatite B.

VHC : Virus de l'hépatite C.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

IFN : interferon

HNF-4 $\alpha$ : Hepatocyte Nuclear Factor-4 alpha

Liste des figure  
Liste d'abréviation  
Introduction ..... 1

**Chapitre 1 Rappel anatomo- Histo- physiopathologie du foie**

1. Origine embryonnaire du foie ..... 2  
2. Anatomie du foie ..... 2  
2.1. Morphologie externe ..... 3  
2.1.1. Face supérieure ..... 3  
2.1.2. Face inférieure ..... 4  
2.1.3. Face postérieure ..... 5  
3. Vascularisation ..... 5  
4. Structure macroscopique du foie ..... 6  
5. Structure microscopique ..... 6  
5.1. Lobule hépatique ..... 6  
5.2. Acinus ..... 7  
5.3. Sinusoïdes hépatiques ..... 8  
5.4. Cellules du foie ..... 8  
5.4.1. Hépatocyte ..... 8  
5.4.2. Cellules épithéliales biliaires ..... 9  
5.4.3. Cellules endothéliales ..... 9  
5.4.4. Cellules de Kupffer ..... 9  
5.4.5. Cellules de Ito ..... 9  
5.4.6. Pit cells ..... 9  
5.5. Canaux biliaires ..... 10  
6. Fonctions du foie ..... 11  
6.1. Fonction sécrétoire exocrine ..... 11  
6.2. Fonction antitoxique ..... 11  
6.3. Fonction métabolique ..... 12

**Chapitre 2 physiopathologie d'hépatite B**

1. Historique de l'hépatite B ..... 13  
2. Epidémiologie du virus de l'hépatite B ..... 13  
3. Définition du virus de l'hépatite B ..... 14

4. Cycle viral du virus de l'hépatite B.....	14
5. Structure du virus de l'hépatite B.....	15
5.1. Particules subvirales.....	16
5.2. Particules virales complètes.....	16
6. Génome du VHB et transcrits viraux.....	17
7. Structure et fonction des protéines virales.....	18
8. Histoire naturelle de l'infection par le VHB et signes cliniques.....	19
8.1. Hépatite aiguë.....	19
8.2. Hépatite fulminante.....	20
8.3. Hépatite chronique.....	20
9. modes de transmission du VHB.....	21
9.1. Transmission sexuelle.....	21
9.2. Transmission parentérale.....	22
9.3. Transmission mère –enfant.....	22
9.4. Transmission horizontale.....	22
10. Traitements du virus de l'hépatite B.....	22
10.1. Le traitement interféron.....	23
10.2. Les analogues des nucléosides.....	23
11. Vaccination contre VHB24	

### **Chapitre 3 physiopathologie d'hépatite C**

1. Historique de l'hépatite C.....	25
2. Epidémiologie de l'hépatite C dans le monde.....	25
2.1. Epidémiologie de l'hépatite C en Algérie.....	25
3. Définition du l'hépatite C.....	26
4. Structure du VHC.....	26
4.1. Les protéines structurales.....	28
4.1.1. La protéine de capsid.....	28
4.1.2. Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2.....	28
4.2. Les protéines non structurales.....	29
4.2.1. NS2.....	29
4.2.2. NS3.....	29
4.2.3. NS4A.....	29
4.2.4. NS4B.....	29
4.2.5. NS5A.....	30

4.2.6. NS5B .....	30
4.2.7. La protéine 7.....	30
4.2.8. La protéine F .....	30
5. Histoire naturelle de l'infection par le VHC .....	31
5.1. Hépatite aigue.....	31
5.2. Hépatite chronique .....	33
5.3. Fibrose .....	34
5.3.1. Les facteurs de risque de la progression de fibrose.....	34
5.4. Cirrhose .....	35
5.5. Carcinome hépatocellulaire .....	35
6. Transmission de l'hépatite C.....	35
6.1. La drogue.....	35
6.2. Transfusion.....	36
6.4. Les tatouages, le percement d'oreille .....	36
7. Traitement .....	36
8. Prévention.....	37
<b>Conclusion.....</b>	<b>38</b>
<b>Référence bibliographique .....</b>	<b>39</b>
<b>Résumé</b>	

Le terme hépatite est utilisé pour désigner toute inflammation du foie, il vient du grec hépar signifiant foie. L'hépatite est généralement causée par une infection virale, mais elle peut également être due à des agents ou à des poisons chimiques, à des médicaments, à des bactéries ou toxines bactériennes, à une maladie amibienne et à certaines infections parasitaires (Belaouira et Kiniouar 2016).

Les hépatites virales constituent un problème mondial de santé publique qui cause chaque année 1,46 million de décès. Elles représentent une lourde charge pour les systèmes de santé en raison de leurs prévalences perspectives, leurs risques évolutifs vers des complications et de leur cout global non évalué (Belataf, 2002), cependant de nombreux pays ne disposent pas d'informations épidémiologiques nécessaires (OMS, 2016).

Les hépatites regroupent plusieurs formes, les hépatites A, B, C, D, E, ainsi que d'autre forme récemment découvertes les différents virus sont présent dans le monde mais leurs prévalences varient selon le niveau socioéconomique des pays (Chairopoulos, 2011).

Le virus d'hépatite B et C est détectable dans le sang, la protéine de surface du VHB, antigène HBs (L'antigène de la surface de l'Hépatite B), est un marqueur sérologique important de l'hépatite B. Actuellement, le diagnostic de l'infection par le VHB repose essentiellement sur la mise en évidence de la présence de l'AgHBs et éventuellement des anticorps dirigés contre la capsid du virus (anticorps anti-HBc) (Roque-Afonso, 2007). Lors des années de phase chronique, avant l'apparition d'une cirrhose et de ses symptômes, le diagnostic d'hépatite C n'est fait que si le médecin la suspecte du fait de la présence de certains antécédents (transfusion de sang avant 1992, patient toxicomane, patient séropositif pour le VIH/sida, ancien détenu, etc.) ou d'anomalies de marqueurs de l'état du foie au cours d'un test sanguin de routine. L'hépatite C peut parfois être diagnostiquée à l'occasion d'un dépistage ciblé : don de sang, grossesse ou enquête après un contact supposé avec le virus (Lédinghen, 2002).

L'objectif de notre travail est l'étude de la physiologie de l'hépatite B et C et la détermination les mécanismes impliqués. Notre mémoire s'articule autour de trois chapitres, le première chapitre porter à la physiopathologie de foie, le seconde chapitre traiter sur physiopathologie de l'hépatite B, le troisième chapitre aborde sur physiopathologie de l'hépatite C et on termine par une conclusion.



Le foie est l'un des plus grands organes du corps humain et le site principal pour le métabolisme intense et l'excrétion, il joue donc un rôle surprenant dans la maintenance, la performance et la régulation de l'homéostasie du corps.

Il est impliqué dans presque toutes les voies biochimiques de la croissance, de la lutte contre les maladies, de l'apport de nutriments, de la fourniture d'énergie et de la reproduction (Rajib et *al.*, 2009).

### 1. Origine embryonnaire du foie

Le foie dérive de l'endoderme de la future région duodénale, le bourgeon hépatique apparaît à 24 jours, il est induit par le mésoderme cardiaque, en particulier le sinus veineux, et par le mésoderme du *septum transversum*, un dérivé des lames latérales (Figure 1). Le bourgeon hépatique se scinde rapidement en un bourgeon hépatique proprement dit qui donne naissance aux hépatocytes et aux cellules épithéliales des conduits biliaires intrahépatiques, et un bourgeon biliaire (Encha-Razavi et Escudier, 2008).

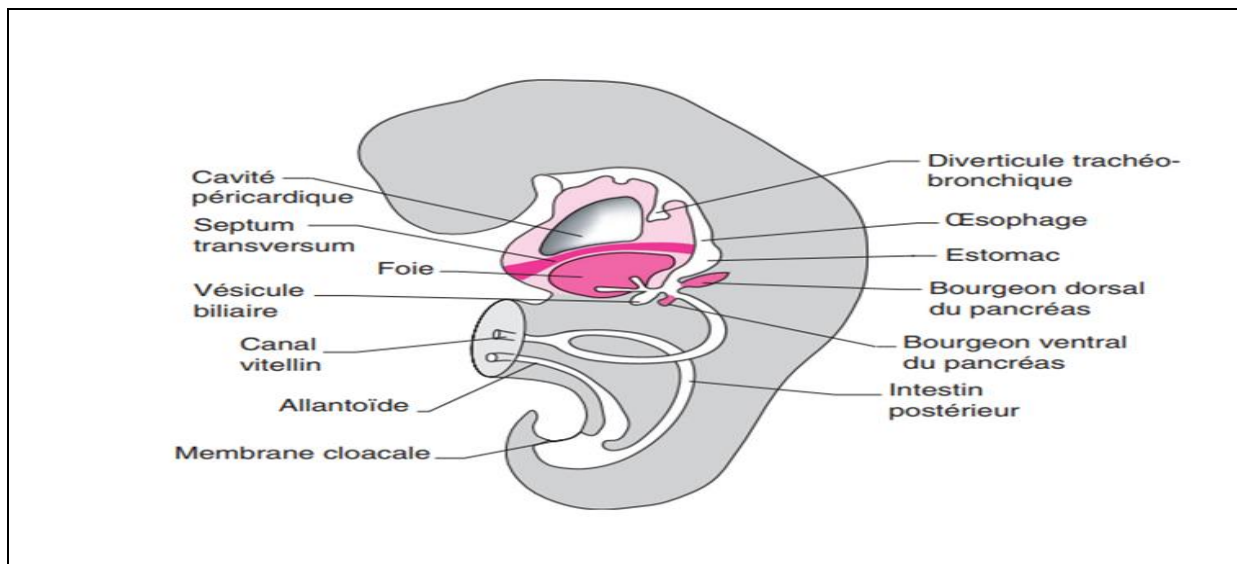


Figure 1: Ébauches hépatobiliaires et pancréatiques (à environ 35 jours) (Encha-Razavi et Escudier, 2008).

### 2. Anatomie du foie

Le foie est un organe vital de l'appareil digestif, il s'agit de la plus volumineuse glande de l'organisme qui assure de très nombreuses fonctions biologiques, notamment celle d'un puissant filtre.

Le foie est de couleur rouge brun et de consistance ferme mesurant en moyenne 28 cm et pèse près de 1,5 kg en moyenne, dont 800 à 900 grammes est du sang. Il est situé dans la

partie supérieure droite de l'abdomen, dans la zone appelée hypochondre droit, juste sous la cage thoracique et le diaphragme (Figure 2) (Flament et *al.*, 1982).

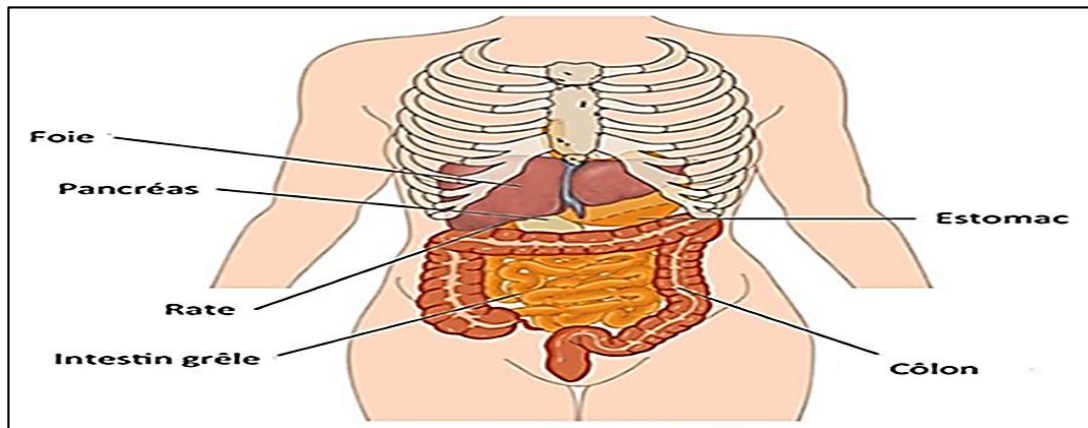


Figure 2: Schéma illustrant l'emplacement du foie au sein de système digestif humain (Oriana et Denis., 2015).

## 2.1. Morphologie externe

La morphologie externe du foie révèle la présence de trois faces : face supérieure, face inférieure, face postérieure (Mellal, 2010).

### 2.1.1. Face supérieure

La face supérieure ou diaphragmatique est convexe dans le sens antéropostérieur, moulée sur le diaphragme. Large dans sa partie droite, progressivement effilée vers la gauche (Mouad, 2013).

Elle présente à l'union de ses deux tiers droits et de son tiers gauche l'insertion du ligament suspenseur ou falciforme ; repli péritonéal sagittal qui relie le foie au diaphragme, ce ligament se prolonge par le ligament rond, tendu entre le bord antérieur du foie et la paroi abdominale antérieure. Ce ligament sépare le foie en deux parties : les lobes droit et gauche (Figure 3) (Denis et *al.*, 2006).

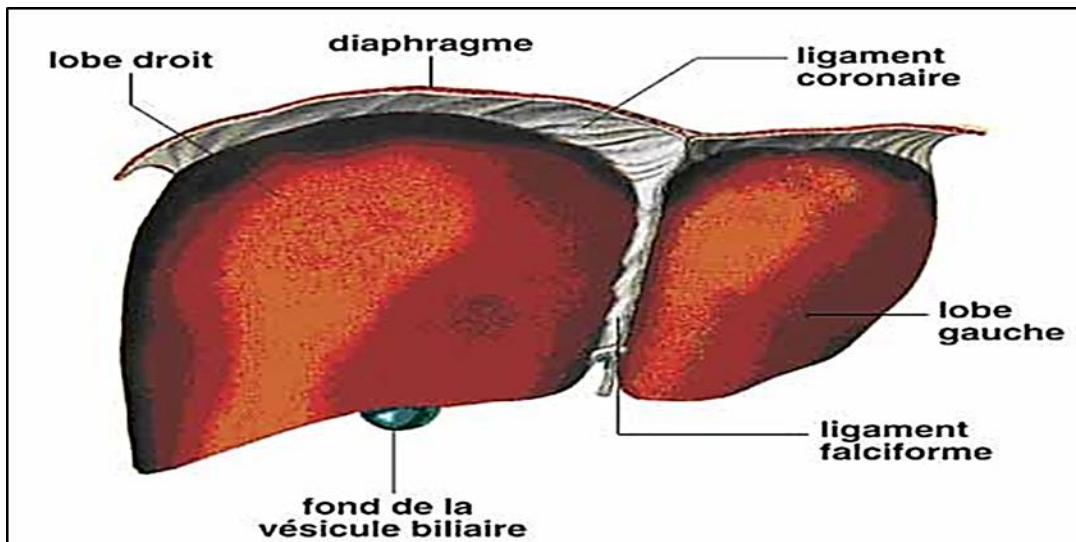


Figure 3: Face supérieure du foie (Mellal, 2010).

### 2.1.2. Face inférieure

La face inférieure du foie inclinée en bas et en avant, est marquée par la présence de 3 sillons : un sillon transversal qui correspond au hile hépatique situé dans la partie moyenne (où se divisent les éléments du pédicule hépatique : veine porte ; artère hépatique et voie biliaires), un sillon antéro-postérieurs droit présentant la forme d'une gouttière et qui s'élargit en avant où il constitue la fossette cystique (ou lit de la vésicule biliaire), et enfin un sillon antéro-postérieurs gauche qui est étroit, profond, et présente au niveau du bord antérieur du foie une échancrure où il se prolonge par le ligament rond ou cordon fibreux de la veine ombilicale oblitérée, qui prolongeant en arrière vers la face postérieure par le sillon Arantius (Henri et André, 2002).

Selon Mellal (2010), ces sillons délimitent au niveau de la face inférieure 3 parties :

- ✓ Une partie droite marquée par 3 empreintes : l'empreinte colique en avant, l'empreinte duodénale en dedans et l'empreinte rénale ;
- ✓ Une partie gauche ;
- ✓ Une partie moyenne qui présente d'avant en arrière : le lobe carré, le hile du foie et le lobe de spigel.

Par ailleurs la face inférieure du foie est tapissée entièrement par le péritoine viscéral sauf au niveau de la fossette cystique, où ce dernier passe en pont autour de la vésicule qui adhère

directement au parenchyme hépatique. Le péritoine viscéral de la face inférieure se réfléchit au niveau du hile hépatique pour former les deux feuilletts du petit épiploon (Figure 4).

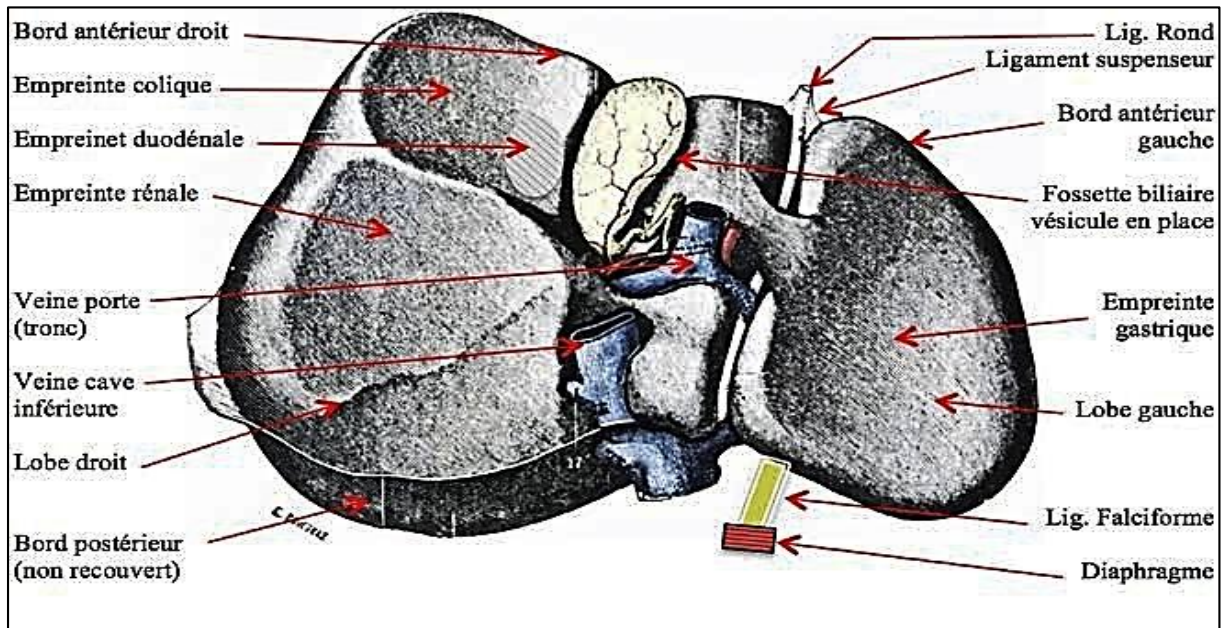


Figure 4 : Face inférieure du foie (Gosling et al., 2003)

### 2.1.3. Face postérieure

Mellal (2010) rappelle que la face postérieure est pratiquement verticale et se moule sur la face antérieure, et la veine cave et sur la convexité de la colonne vertébrale et (Castaing et Veilhan, 2008) elle est marquée par la présence de deux sillons :

- Un sillon vertical droit, où se loge la veine cave inférieure amarrée au foie par les veines Sushépatiques ;
- Un sillon vertical gauche qui prolonge le sillon d'Arantius.

### 3. Vascularisation

Le foie est un des organes les plus densément vasculariser du corps humain, car il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4 litre de sang en moyenne à chaque minute chez l'adulte, en effet le foie reçoit le sang de deux vaisseaux majeurs : l'artère hépatique et la veine porte (Oriana et Denis, 2015).

Oriana et Denis (2015), rajoutent en pénétrant dans le foie ces vaisseaux se divisent jusqu'à former un très dense réseau de vaisseaux extrêmement fins, en plus le sang de l'artère hépatique apporte essentiellement l'oxygène nécessaire aux cellules du foie.

Oriana (2015), rappelle que l'anatomie varie, elle peut posséder une à trois artères (Figure 5) :

- L'artère hépatique moyenne, qui naît du tronc cœliaque ;
- L'artère hépatique droite, qui naît de l'artère mésentérique supérieure ;
- L'artère hépatique gauche, qui naît de l'artère gastrique.

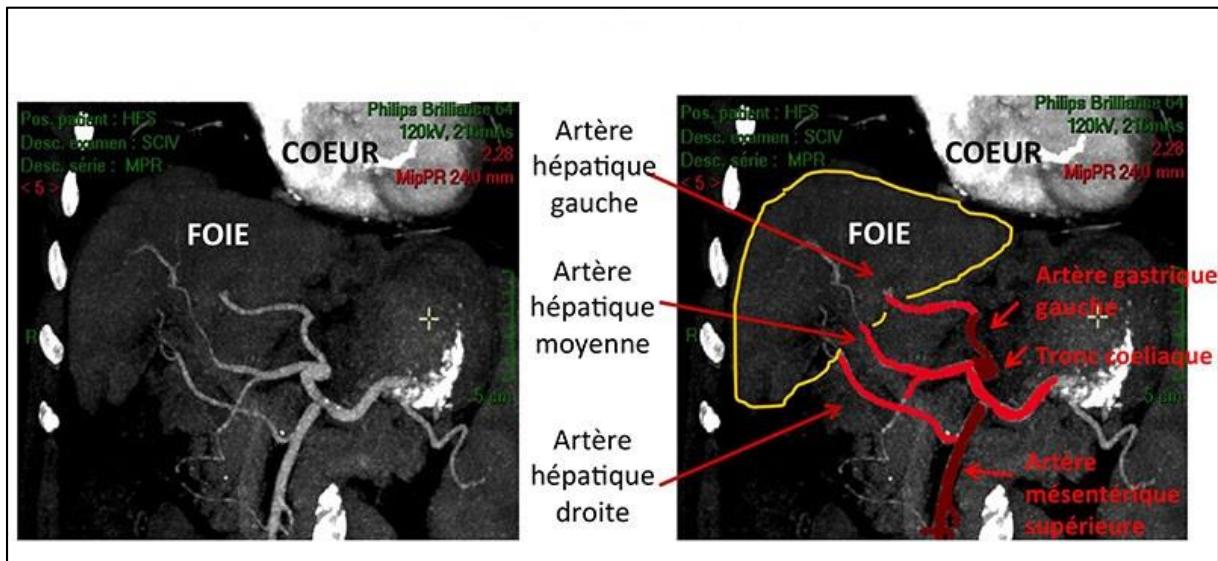


Figure 5 : Artères du foie (Oriana et Denis., 2015)

Oriana (2015), rajoute que la veine porte naît de la réunion de la veine mésentérique supérieure, de la veine mésentérique inférieure et de la veine splénique. Le sang de la veine porte apporte donc des substances provenant de l'estomac, des intestins, de la rate et du pancréas (Figure 6).

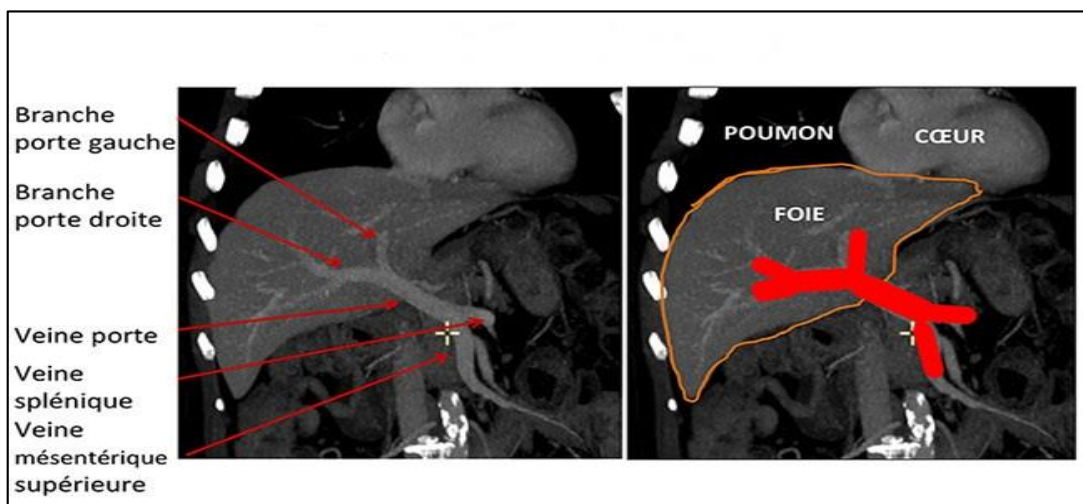


Figure 6 : Anatomie de la veine porte (Oriana, 2015)

Après ses échanges avec les cellules hépatiques, le sang emprunte un réseau de veines de plus en plus larges, jusqu'aux trois veines sus-hépatiques qui quittent le foie et se jettent dans la veine cave inférieure.

#### 4. Structure macroscopique du foie

Le foie est entouré d'une capsule fibreuse, la capsule de Glisson, qui se creuse en sillons délimitant quatre lobes et qui s'invagine, sur sa face inférieure, pour former le hile hépatique. C'est au niveau de ce dernier que pénètrent et sortent les vaisseaux sanguins, les nerfs, les vaisseaux lymphatiques et les canaux biliaires ( Belarbi, 2020).

Le foie se divise en quatre lobes inégaux : le lobe carré et le lobe caudé qui séparent le lobe hépatique droit et le lobe hépatique gauche (Oriana et Denis, 2015).

#### 5. Structure microscopique

Le parenchyme hépatique est constitué d'unités microscopiques : les lobules hépatiques , acinus , sinusoides hépatiques, cellules du foie.

##### 5.1. Lobule hépatique

La description histologique classique du foie repose sur le concept d'un regroupement des hépatocytes au sein d'unités anatomiques qui sont les lobules hépatiques. Un lobule hépatique représente une portion du parenchyme hépatique dont la forme est celle d'un prisme polyédrique aux limites constituées par le tissu conjonctif accompagnant les axes vasculaires et biliaires. Au sein d'un lobule, les lames d'hépatocytes sont disposées de façon radiaire autour d'une veine centrolobulaire vers laquelle convergent les sinusoides pour s'y aboucher par de larges fenêtres (Barka et Ben Moussa, 2018).

Selon Barka et Ben Moussa (2018), le lobule hépatique peut être divisé en trois territoires:

- ✓ le territoire centrolobulaire correspondant aux zones les plus proches de la veine centrolobulaire;
- ✓ le territoire périlobulaire longant les limites périphériques du lobule ;
- ✓ le territoire médiolobulaire situé entre les territoires centro et périlobulaire.

Il existe une discrète hétérogénéité entre les hépatocytes du lobule car les cellules centrolobulaires sont plus petites et plus claires tandis que celles du territoire péri-lobulaire sont plus denses et plus basophiles.

Chez l'homme les lobules hépatiques ne forment pas des entités nettement individualisées du fait que les lames parenchymateuses sont en continuité d'un lobule à un autre

et les limites entre les lobules n'apparaissent que dans des situations pathologiques telles que la cirrhose (Figure 7) (Ouattara, 1999).

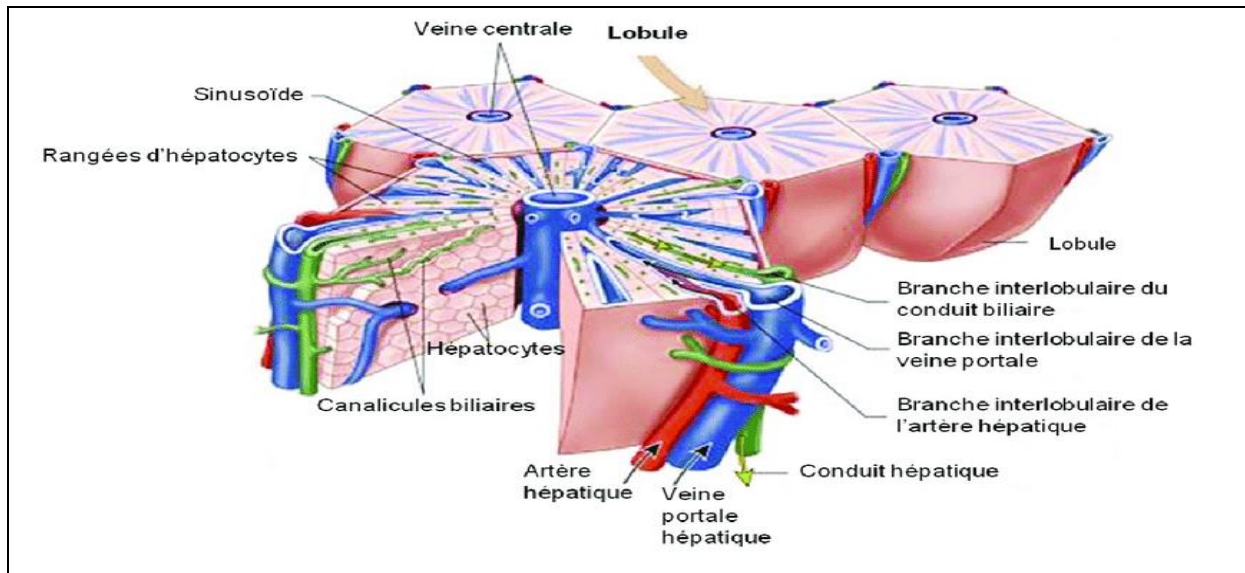


Figure 7 : Lobule hépatique (Bendjaffer et *al.*, 2015)

## 5.2. Acinus

Selon Marc (2012), l'acinus est organisé autour des branches terminales des veines portes, est composé de deux zones fonctionnelles qui peuvent être facilement définies grâce à des repères anatomiques :

- La zone périportale correspond approximativement à la zone centrale de l'acinus ;
- la zone périveineuse correspond approximativement à la zone périphérique de l'acinus

et centre par la veine centrolobulaire.

## 5.3. Sinusoïdes hépatiques

Selon Ouattara (1999), les sinusoides ont un calibre plus large et plus irrégulier que celui des capillaires ordinaires car ils épousent complètement la forme des espaces ménagés entre les lames de cellules parenchymateuses, leur paroi discontinue dépourvue de lame basale est faite d'une seule couche de cellules endothéliales soutenue par une lame réticulinoque fenestrée.

La paroi sinusoidale comprend trois types de cellules :

- les cellules endothéliales ;
- les cellules de Kupffer, véritables cellules macrophagiques ;
- les cellules périsinusoïdales ou cellules de Ito ou "fat storing cells".

## 5.4. Cellules du foie

Le foie est composé d'au moins six types de cellules qui sont, à côté des hépatocytes, les cellules endothéliales, épithéliales biliaires, de Kupffer, les cellules de Ito et les pit cells. Ces cellules interagissent et coopèrent à la réalisation de nombreuses fonctions métaboliques et

de transport, dans le foie normal, des contacts spécifiques entre les hépatocytes et d'autres cellules non parenchymateuses semblent essentiels à l'expression des fonctions différenciées spécifiques, c'est également une interaction entre les cellules de Kupffer (principalement) et les cellules de Ito qui semble être l'élément déterminant du développement des fibroses hépatiques.

L'ensemble de ces cellules, à l'exclusion des hépatocytes, est communément désigné sous le nom de cellules non parenchymateuses (Figure 8) (Rosenbaum, 1991).

#### **5.4.1. Hépatocyte**

L'hépatocyte a généralement la forme d'un polyèdre à 6 ou 8 face, mais peut éventuellement en présenter davantage. Du fait de l'organisation des lames hépatiques, elle présente deux faces opposées bordées par un capillaire, ce sont les pôles vasculaires, les autres faces sont appliquées contre celles des cellules voisines et creusées d'une gouttière pour le canalicule biliaire. Les cellules hépatiques possèdent habituellement un noyau arrondi, volumineux, dont la taille peut varier d'une cellule à l'autre (Poirier et *al.*, 1980).

Les hépatocytes sont impliqués dans la majorité des fonctions métaboliques et de synthèse hépatique (Blouin et *al.*, 1977 ; Pastor et Suter 1999).

#### **5.4.2. Cellules épithéliales biliaires**

Ces cellules bordent les canaux biliaires intrahépatiques et forment avec les hépatocytes le canal de Hering, qui transporte la bile depuis les canalicules biliaires vers les canaux biliaires interlobulaires, situés dans les espaces portes (Rosenbaum et *al.*, 1991).

#### **5.4.3. Cellules endothéliales**

La plupart des cellules endothéliales hépatiques qui bordent les capillaires sinusoides sont particulières du fait qu'il possède un cytoplasme fenêtré et ne présente pas de membrane (Rosenbaum et *al.*, 1991).

#### **5.4.4. Cellules de Kupffer**

Les cellules de Kupffer qui sont des macrophages résidant dans le foie, sont habituellement localisées dans la lumière sinusoidale (au contact des cellules endothéliales) avec des prolongements qui peuvent atteindre les hépatocytes en passant entre les cellules



Il a été récemment démontré que ces cellules ne sont pas des produits de l'hématopoïèse intrahépatique fœtale, mais naissent dans le sac vitellin et colonisent le foie par voie vasculaire (Wu et *al.*, 2006 ; Higuchi et *al.*, 2007 ; Morgan, 2009).

#### 5.4.5. Cellules de Ito

Selon Friedman (2006), les cellules de Ito aussi appelées cellules stellaires se situent dans l'espace périsinusoidal entre la surface basolatérale des hépatocytes et le côté anti-luminal des cellules endothéliales sinusoidales. elles produisent la matrice extracellulaire, et de grandes quantités d'élastines, de protéoglycanes à sulfate d'héparane et à sulfate de chondroïtine, et de cytokines et des facteurs de croissance pour la communication intercellulaire dans le foie qui sont différents lorsque celui-ci est sain ou malade.

Les cellules de Ito synthétisent de la desmine (protéine filamenteuse responsable du caractère contractile des cellules), elles stockent la vitamine A (Lecluyse et *al.*, 2012).

#### 5.4.6. Pit cells

Les pit cells sont des lymphocytes résident possédant des activités antitumorales de type natural killer. Ils sont visibles dans la lumière capillaire mais peuvent avoir des prolongements pénétrant la barrière endothéliale (Rosenbaum et *al.*, 1991).

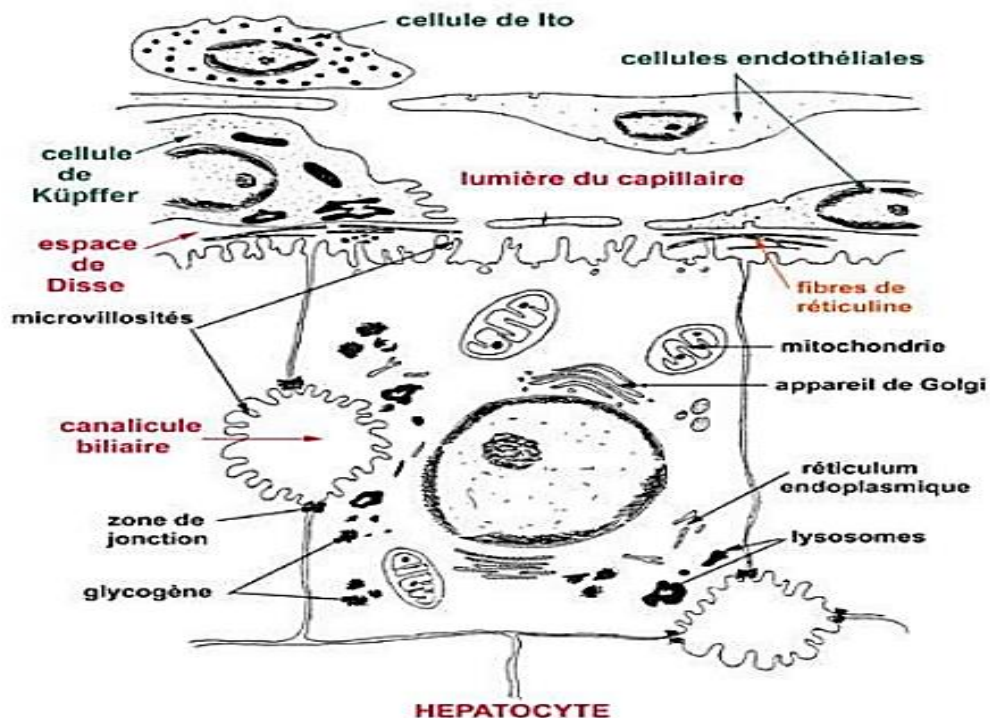


Figure 8 : Représentation schématique des différents types cellulaires hépatiques et leurs localisations (Benhamou et Erlinger, 2008).



### 5.5. Canaux biliaires

Les canaux biliaires situés à l'intérieur du foie sont appelés canaux biliaires intrahépatiques, font partie de l'appareil digestif, Ces petits canaux s'unissent pour former des canaux plus larges qui ultimement, fusionnent pour former les canaux hépatiques droit et gauche. Ces canaux drainent les lobes droit et gauche du foie (Nakeeb et *al.*, 2008).

Les canaux biliaires sont des tubes qui transportent la bile du foie au duodénum (la première partie de l'intestin grêle). La bile est un liquide jaune-vert qui aide le corps à digérer les matières grasses. Les cellules des canaux biliaires subissent parfois des changements qui rendent leur mode de croissance ou leur comportement anormal. Dans certains cas, les cellules modifiées des canaux biliaires peuvent devenir cancéreuses (Figure 9) (Lillemoe et *al.*, 2008 ; Siegel et *al.*, 2012).

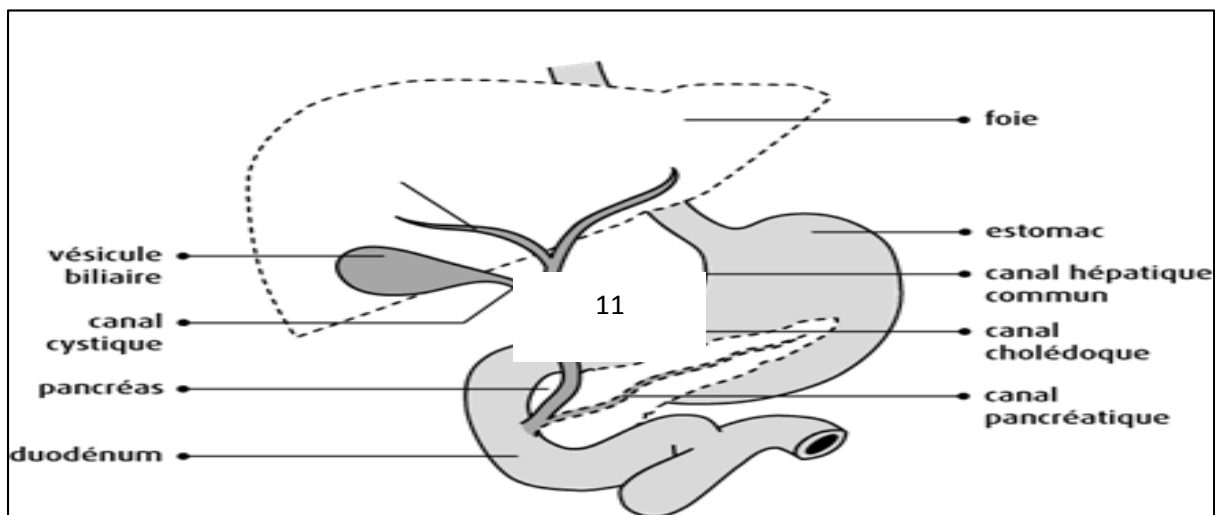


Figure 9 : Emplacement des Canaux biliaires (Nakeeb et *al.*, 2008).

## 6. Fonctions du foie

Le foie assure de nombreuses fonctions indispensables au bon fonctionnement du corps humain sont : fonction sécrétoire exocrine, fonction antitoxique, fonction métabolique.

### 6.1. Fonction sécrétoire exocrine

La bile sécrétion exocrine de la cellule hépatique, se déverse dans l'intestin après avoir été drainée par les voies biliaires intra et extra-hépatique. Faiblement alcaline, elle contient principalement du cholestérol, des lécithine, des pigments et sels biliaires. Les pigments biliaires son principalement de la bilirubine et de la biliverdine, produits de dégradation métabolique de l'hémoglobine provenant des globules rouges morts. La bilirubine est conjuguée

par la glycuco-tansférase; la conjugaison rend le produit soluble dans l'eau. Les acides biliaires sont synthétisés à partir du cholestérol. Une partie en est éliminée par les selles, le reste est réabsorbé par la muqueuse de l'iléon distal et revient au foie par la veineporte; c'est la cycle entéro-hépatique (Poirier et *al.*, 1980).

## 6.2. Fonction antitoxique

Certains éléments qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme : le rôle du foie est de transformer (dégradation) ces éléments en produits non-toxiques.

Les produits non toxiques qui se dissolvent dans graisses (lipo-solubles) sont ensuite reversés dans la bile, bile qui sera amenée dans l'intestin, et éliminée dans les selles.

Les produits qui se dissolvent dans l'eau (hydro-solubles) sont reversés dans le sang, qui les mène jusqu'aux reins : ils sont éliminés par les urines.

Ainsi, l'ammoniaque, qui est naturellement produite par le colon (fin du tube digestif), possède une forte toxicité neurologique. Menée au foie par la veine porte, l'ammoniaque est transformée par les cellules du foie en urée, puis l'urée est apportée aux reins et sortie par les urines (Anonyme, 2015).

## 6.3. Fonction métabolique

le foie étant impliqué dans la biosynthèse, le stockage, la transformation et la dégradation de composés organiques. L'approvisionnement constant de l'organisme, en substrats énergétiques et précurseurs de biosynthèse est également assuré, il possède ainsi, grâce aux hépatocytes, un rôle dans la synthèse de l'urée, de l'albumine et intervient dans le métabolisme glucidique (stockage du glycogène, néoglucogenèse) et donc la glycémie, ainsi que dans les métabolismes lipidique ( $\beta$ -oxydation des acides gras, synthèse de cholestérol et de phospholipides, lipogenèse) et protéique (transformation des acides aminés, formation des protéines plasmatiques sauf les immunoglobulines, catabolisme de l'ammoniaque en urée). Il permet le stockage en particulier des vitamines A, D et B12 mais aussi du fer du fait de la présence d'apoferritine dans les cellules hépatiques (Gandillet, 2004).



Le virus de l'hépatite B (VHB) est un agent infectieux d'importance majeure en pathologie humaine, du fait de la persistance d'ADN super-enroulé (ADNccc) dans les hépatocytes infectés, les individus infectés de manière chronique par le VHB présentent un risque important de développer une cirrhose, conduisant à une décompensation hépatique et à un carcinome hépatocellulaire (Belghaoui et Bendehiba, 2017).

### **1. Historique**

Les hépatites ont été décrites dès le moyen âge et leur importance était liée aux mauvaises conditions d'hygiène dans lesquelles vivait la population, le principal signe clinique est l'apparition d'un ictère (jaunisse).

C'est en 1964 que Blumberg et son équipe mirent en évidence dans le sang d'un aborigène australien atteint d'hépatite, un nouvel antigène qui réagissait spécifiquement avec des sérums de patients hémophiles américains polytransfusés (Blumberg et *al.*, 1965). Cet antigène nommé antigène Australia, sera ultérieurement associé de façon spécifique à une hépatite post-transfusionnelle dite hépatite B en 1967 et 1968 (Prince, 1968).

Dane et ses collaborateurs en 1970 et grâce au microscope électronique, identifient des particules dans le sérum de trois malades atteints d'hépatite (particules de Dane), agglutinables par des anticorps spécifiques de l'antigène Australia. L'antigène Australia sera ensuite identifié comme étant la protéine de surface du virus de l'hépatite B, désigné sous le sigle AgHBs.

En 1975, l'équipe de Maupas publie les premiers résultats d'une vaccination contre le VHB (virus de l'hépatite B) utilisant comme source vaccinale l'antigène Australia purifié à partir de plasma de porteurs chroniques (Maupas et *al.*, 1976).

### **2. Epidémiologie du virus de l'hépatite B**

L'épidémiologie de l'hépatite B peut être décrite en termes de prévalence de l'antigène HBs dans une population, définissant des zones de forte prévalence (> 8 % AgHBs), intermédiaire (2-7 %) et faible prévalence (< 2 %) (Previsani et *al.*, 2002).

Les pays à forte prévalence sont globalement répartis en Afrique subsaharienne et en Asie Pacifique, les pays à prévalence intermédiaire se situent au Moyen-orient, au Maghreb, en Europe de l'Est et du Sud, ainsi qu'en Amérique latine (Liang et *al.*, 2009).

Les individus vivants dans les pays de faibles prévalences représentent seulement 12% de la population mondiale et sont regroupés en Australie, l'Europe du Nord et de l'Ouest, l'Amérique du Nord et une partie de l'Amérique du Sud.

### 3. Définition du virus de l'hépatite B

Le VHB est un virus à ADN partiellement double brin de la famille des hepadnavirus capable d'infecter les hépatocytes humains (Takkenberg *et al.*, 2010). Le VHB est constitué de particules formées d'une enveloppe extérieure de lipoprotéines contenant des antigènes du virus. À l'intérieur de l'enveloppe se trouve la nucléocapside virale contenant l'ADN du VHB et la polymérase ayant toutes la même spécificité antigénique HBs (Figure 10) (Zoulim *et al.*, 2009).

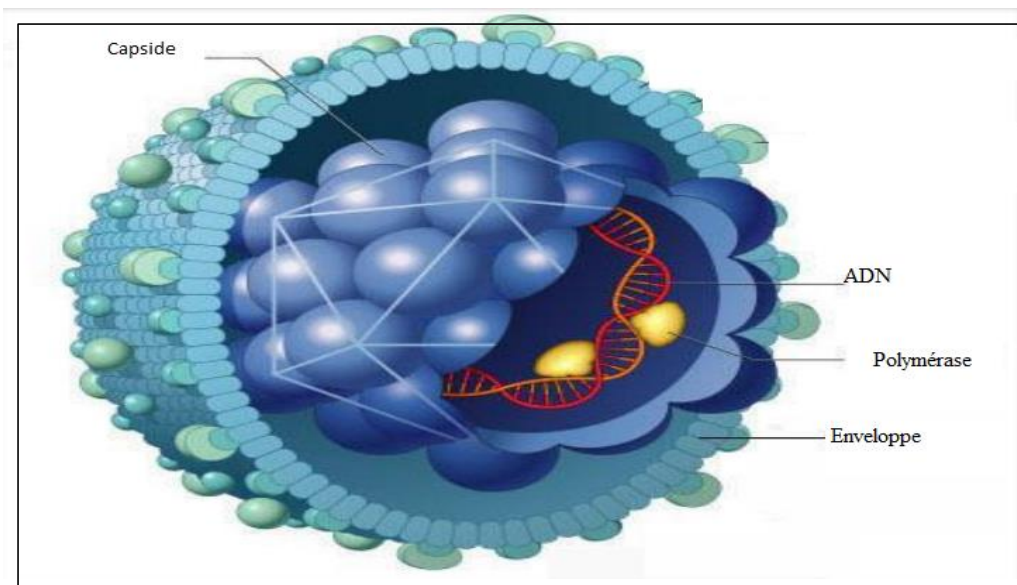


Figure 10 : Représentation des particules virales du VHB (James et Perkins, 2002)

### 4. Cycle viral du virus de l'hépatite B

Le VHB est un virus strictement humain, il se multiplie dans les hépatocytes, il ne se réplique pas *in vitro* dans les cultures cellulaires, ce virus cible les hépatocytes et certaines cellules extra hépatiques comme les cellules mononucléées du sang. Après pénétration de la capsid dans le cytoplasme de l'hépatocyte, l'ADN génomique bicaténaire et circulaire migre sous forme super enroulée dans le noyau, on parle alors d'ADNccc (ADN circulaire clos covalent) (Zhang *et al.*, 2016).

L'ADN viral est transcrit en ARN pré-génomique par une ARN polymérase II cellulaire, cet ARN pré-génomique synthétisé migre dans le cytoplasme et sert de matrice pour la synthèse

de l'antigène HBc (Antigène de la capside du virus de l'hépatite B) par la polymérase virale. En parallèle, les différents ARNm viraux sont traduits en protéines virales et dans la capside néoformée (HBc), l'ARN pré-génomique est transcrit en ADN par la polymérase virale qui possède une activité transcriptase inverse, cette enzyme permet la synthèse du brin complémentaire de l'ADN (Nassal, 2008).

Plus tard, les nucléocapsides sont enveloppées par des membranes intracellulaires et excrétées à l'extérieur par la voie de sécrétion du Réticulum endoplasmique/ Appareil de Golgi, et particules virales infectieuses sont sécrétées à leur tour (Figure 11) (Blum *et al.*, 2010).

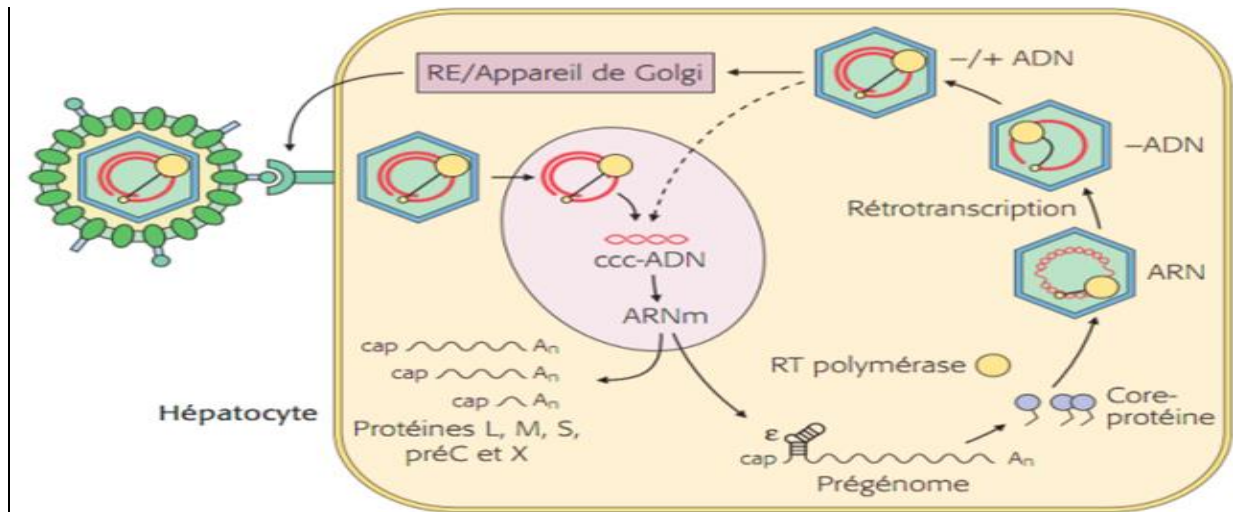


Figure 11 : Cycle de vie de l'hépatite (Trépo *et al.*, 1993)

## 5. Structure du virus de l'hépatite B

Selon Jean *et al.*, (2001), en microscopie électronique le virus de l'hépatite B (VHB) se présente sous trois formes : virus, sphères et filaments sous-viraux (Figure 12).

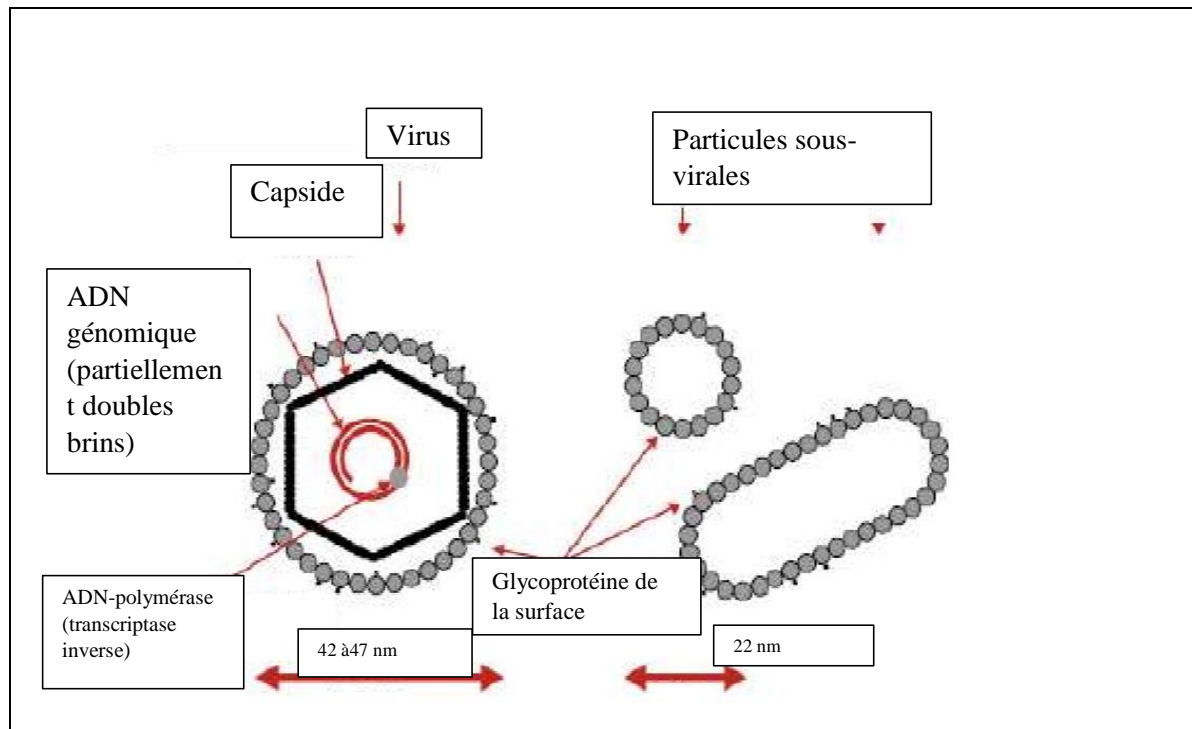


Figure 12 : Représentation schématique de la structure des particules du VHB (Patient et Hourieux, 2008).

### 5.1. Particules subvirales

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

Bruss (2007), rajoute que :

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

### 5.2. Particules virales complètes

Le virion complet ou particule de DANE est une particule sphérique de 42 à 47 nm de diamètre (Seitz *et al.*, 2007) ; (Gerlich *et al.* 1993), rappellent que le virion constitué :

- D'une enveloppe formée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire, à la surface de laquelle sont ancrées trois protéines virales ; S (protéines majeures), M (protéine moyenne) et une grande protéine dite "L" ;
- D'une nucléocapside centrale formée de protéines antigéniques portant l'Ag de capsid, AgHBc et l'AgHBe et à l'intérieur on trouve le génome du VHB ;
- D'une polymérase virale du VHB qui possède une activité de transcription inverse et une activité d'ADN-polymérase. L'activité de l'enzyme ne s'exprime dans la cellule infectée, qu'à l'intérieur de nouvelles capsides virales (Figure 13).

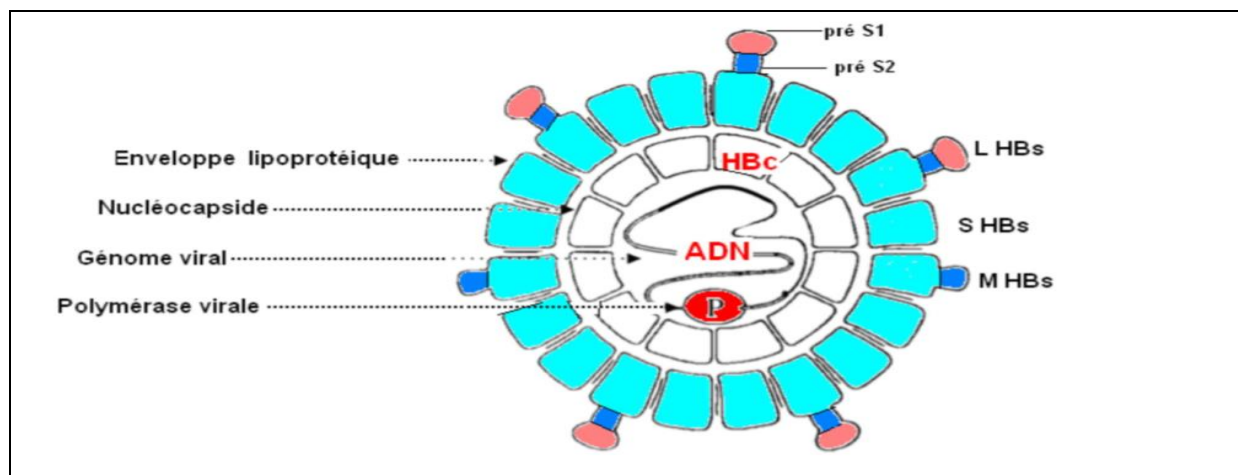


Figure 13 : Schéma du virion du VHB (Gerlich et *al.*, 1993).

## 6. Génome du VHB et transcrits viraux

D'après Liang (2009), le génome du VHB est formé d'un ADN circulaire partiellement bicaténaire dont la longueur est d'environ 3,2 kb.

Selon Meredith et *al.* (2016), le génome viral comporte quatre cadres de lecture (ORF) chevauchants (Figure 14) : S, C, P et X. L'ORF S code pour les protéines d'enveloppe du virus, et peut-être divisé en région pré-S1, pré-S2 et S ainsi la traduction à partir du domaine pré-S1 conduit à la synthèse de la grande protéine L, tandis que la traduction à partir de pré-S2 et S génère respectivement la protéine M et la protéine S. Et pour l'ORF C code pour la protéine de capsid HBC et l'antigène HBe, l'ORF P code pour la polymérase et l'ORF X pour la protéine HBx (Ganem et *al.*, 2004).

A partir du génome viral quatre ARN viraux sont transcrits, un ARN pré-génomique de 3,5 kb à partir duquel sera synthétisé l'antigène HBe, l'antigène HBC et la polymérase. Il servira également de matrice, une fois en capsid, pour la synthèse du brin d'ADN génomique complémentaire lors de la maturation de la particule virale. Deux ARN de 2,5 kb et 2,1 kb qui

permettront respectivement la synthèse la protéine HBs-L et des deux protéines HBs-M et HBsS. Enfin, la protéine HBx sera synthétisée à partir d'un petit ARN de 0,7 kb (Yang et *al.*, 2014).

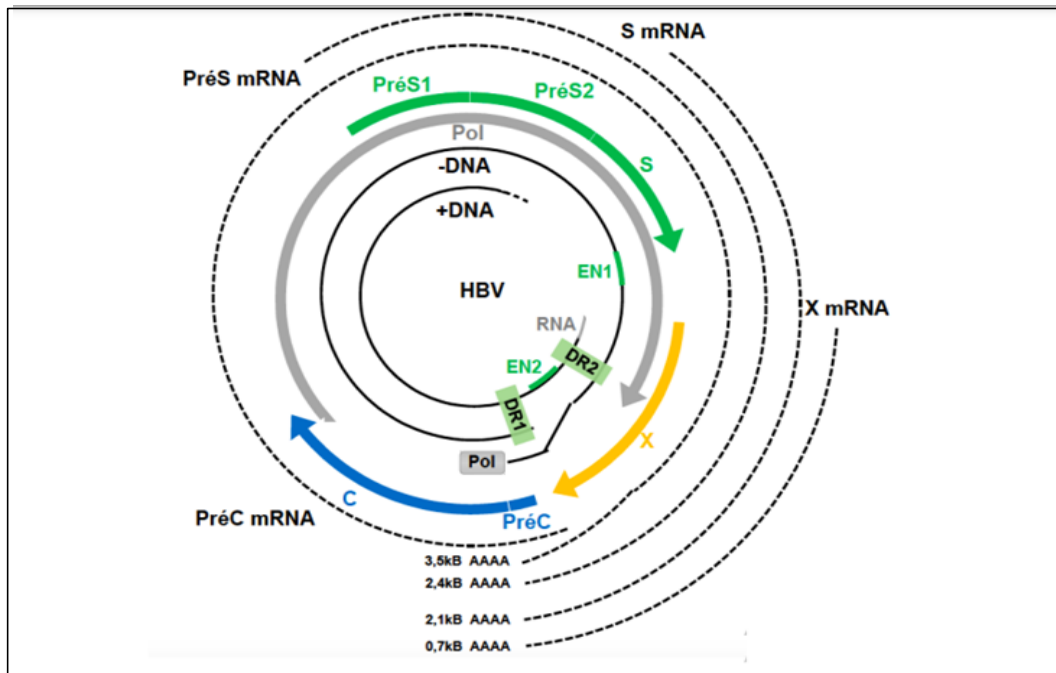


Figure 14 : Structure du génome viral et des ARN viraux transcrits du VHB (Asselah, 2018)

## 7. Structure et fonction des protéines virales

Selon Rydell (2017), au cours de son cycle viral le VHB synthétise quatre protéines structurales (la protéine de capsid HBe, et les trois glycoprotéines d'enveloppe, S pour Small, M pour Medium, L pour Large) intervenant directement dans la formation de la particule virale et trois protéines non structurales (l'ADN polymérase avec activité de transcriptase inverse, la protéine transactivatrice X et la protéine pré-core HBe).

Concernant les glycoprotéines d'enveloppe du VHB, il a été démontré que les protéines S (226 aa) et L (400 aa) étaient indispensables à la formation et au pouvoir infectieux des particules virales. A l'inverse, le rôle de la protéine M (281 aa) au cours du cycle viral demeure encore mal élucidé à ce jour, et son absence dans les cellules infectées ne semble pas perturber la morphogenèse ou l'infectiosité des virions produits. Ceci suggère que cette protéine a un rôle mineur, voire inexistant dans la formation de la particule infectieuse deux domaines prédits comme structurés en hélice alpha (en partie C-terminale de S), dont la topologie membranaire n'est pas encore clairement établie. Si la protéine S constitue l'élément moteur du bourgeonnement viral, la protéine L, qui possède deux topologies membranaires distinctes, est

à la fois importante pour l'interaction avec la nucléocapside au cours du bourgeonnement, mais aussi cruciale pour la reconnaissance de l'hépatocyte dans les phases initiales de l'infection. De façon tout à fait originale, la sécrétion de virus s'accompagne de particules sous-virales non infectieuses divisées en sphère de 22 nm et filaments de longueur variable, uniquement constitués de protéines d'enveloppe (Figure 15) (Stephène, 1990).

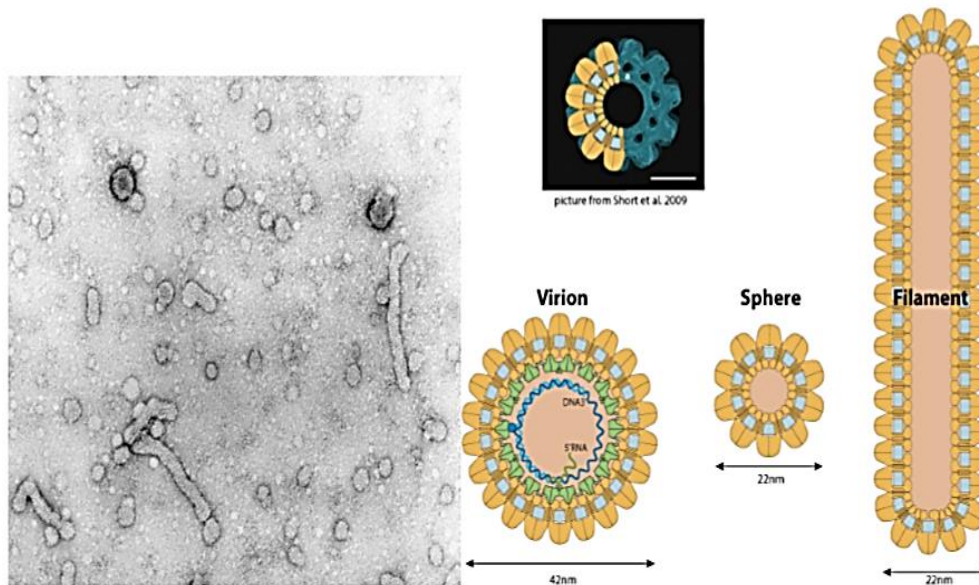


Figure 15 : Représentation schématique et micrographie en coloration négative des particules virales et sous-virales circulantes du VHB (Patent *et al.*, 2008)

## 8. Histoire naturelle de l'infection par le VHB et signes cliniques

Lorsqu'un sujet entre en contact avec le virus de l'hépatite B, il est soumis à un double risque, celui de survenue d'une hépatite fulminante et celui d'évolution vers la chronicité.

### 8.1. Hépatite aiguë

Après une incubation variant de 10 semaines à 6 mois l'infection par le VHB entraîne une hépatite aiguë, les formes asymptomatiques de l'infection à VHB sont les plus fréquentes et représentent 70 % des hépatites B, cependant (Émile, 2008).

La forme symptomatique de l'hépatite aiguë se caractérise par un ictère, une asthénie, une anorexie, des nausées et parfois de la fièvre, ainsi que des taux très élevés de transaminases sériques (Pol, 2006). La proportion de cas symptomatiques de l'hépatite aiguë B augmente avec l'âge, alors que le risque de passage à une infection chronique diminue.

En effet, lorsqu'elle a lieu à la naissance ou durant la petite enfance, l'infection par le VHB entraîne en règle générale une hépatite aiguë asymptomatique mais associée à un risque élevé (de 90 % à la naissance à 30 % à quatre ans) d'évolution vers une infection chronique. Inversement, lorsqu'elle a lieu après cinq ans, l'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aiguë symptomatique et elle est associée à un risque faible d'évolution vers une infection chronique (5%) (Asselah et *al.*, 2008).

### **8.2. Hépatite fulminante**

La gravité immédiate de l'hépatite B aiguë est liée au risque d'hépatite fulminante qui est de l'ordre de 1% des formes symptomatiques (Pol, 2006). Elle est définie par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique : le patient présente des troubles de conscience, des hémorragies cutanéomuqueuses associée à une diminution du facteur V et une forte hypoglycémie et hyponatrémie. Sans une transplantation hépatique rapide, quatre malades sur cinq décèdent en quelques jours, voire en quelques heures. Pour ceux qui en guérissent, il n'y a en général aucune séquelle (Hillaire, 2006).

### **8.3. Hépatite chronique**

Selon Asselah et *al.* (2008) ; Émile (2009), cinq à dix pour cent des sujets contaminés deviennent des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B. L'infection chronique du VHB est définie par une élévation chronique des transaminases ; observée classiquement 6 mois après l'épisode d'hépatite aiguë, par une persistance de l'antigène HBs et d'ADN viral détectable dans le sérum avec présence d'antigène HBe, ainsi que par des données histologiques. Le portage chronique évolue sur plusieurs décennies, trois phases distinctes ont été décrites (Figure 16) :

- Une première phase dite d'immuno-tolérance (le virus est toléré par l'organisme) est caractérisée par une réplication intense du virus, une normalité ou la quasi-normalité des transaminases et des lésions histologiques hépatiques de nécrose et d'inflammation absentes ou minimales (Lok et McMahon, 2007) ;
- Une seconde phase dite de « clairance immunitaire » est caractérisée par une réplication moins importante du virus mais des lésions histologiques importantes, actives, s'accompagnant d'une élévation importante et chronique des transaminases (Fattovich et *al.*, 2008) ;
- Une troisième phase dite « faible réplication » correspond au statut de « porteur inactif de l'Ag HBs ». Elle se détermine par la présence de l'Ag HBs, et par la survenue d'une rémission spontanée avec une réplication virale faible ou absente suivie dans le cas du

virus « sauvage » de la perte de l'Ag HBe, de l'apparition de l'anti-HBe et de la normalisation des transaminases, aboutissant à un portage inactif du virus avec des anomalies des lésions histologiques caractérisées le plus souvent par une cirrhose non active.

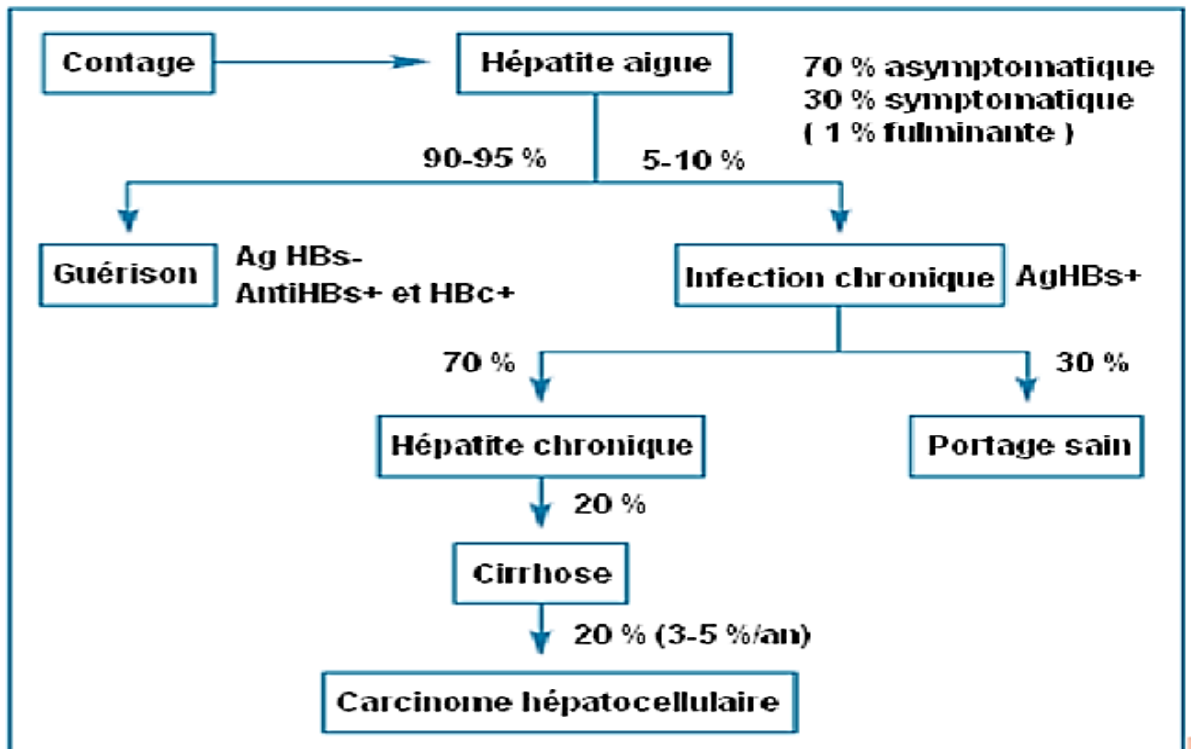


Figure 16 : Histoire naturelle de l'infection virale B (Pol, 2006)

## 9. Modes de transmission du VHB

Le virus de l'hépatite B est transmis par contact avec les liquides biologiques d'une personne infectée, il se transmet très facilement par voie sanguine ce qui classe l'hépatite B parmi les infections sexuellement transmissibles, dû à sa contagiosité qui est 100 fois plus élevée que celle du VIH (Eugene, 2000)

IL existe 4 principaux modes de transmission : la transmission sexuelle et la transmission parentérale, la transmission verticale mère-enfant, et la transmission horizontale (Coulibaly, 1983).

### 9.1. Transmission sexuelle

Le virus de l'hépatite B se transmet facilement par des rapports sexuels non protégés avec une personne porteuse de l'antigène du virus de l'hépatite B. Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80% (Rachelle, 2011).

La contamination peut se faire de la femme vers l'homme ou de l'homme vers la femme. Sa transmission sexuelle explique la prévalence élevée des marqueurs du virus de l'hépatite B dans le sérum des sujets ayant des partenaires sexuels multiples chez les homosexuels mâles (Buffet, 1994 ; Eugene, 2000 ; Flateau, 2007).

### **9.2. Transmission parentérale**

La transmission parentérale résulte de l'injection ou de contact avec des produits sanguins ou des dérivés sanguins infectés, de l'utilisation de matériel médico-chirurgical souillé (chirurgie, hémodialyse, odontologie, acupuncture et mésothérapie), de toxicomanie intraveineuse, les tatouages et le piercing (Pequignot et *al.*, 1979 ; Bourel, 1991).

### **9.3. Transmission mère –enfant**

La transmission du virus de la mère à l'enfant est un fait établi, dans les pays européens où l'antigène HBs est rare, la transmission survient essentiellement lorsque la mère présente ou incube en fin de grossesse, les mères porteuses chroniques transmettent fréquemment le virus B. Le plus souvent le nouveau-né devient un porteur chronique et présente une hépatite chronique persistante, et les modes de transmission du virus HB de la mère à son enfant sont discutés : *in utero* ou lors de l'accouchement et après la naissance (Pequignot et *al.*, 1979).

### **9.4. Transmission horizontale**

La transmission horizontale du VHB est importante étant donné le taux élevé du virus au niveau des plaies et de la salive chez un sujet infecté. La transmission du VHB entre enfant est très fréquente elle se produit habituellement en milieu familial, mais aussi dans les crèches et à l'école, et aussi résulte le plus souvent du contact étroit des lésions cutanées ou des muqueuses avec du sang ou des sécrétions de plaies au cours des jeux d'enfants, ou de pratique de sports de combat.

La transmission par la salive est également favorisée par les mauvaises conditions d'hygiène et la promiscuité. En effet le VHB peut être transmis par des objets partagés tels que les brosses à dents ou des rasoirs où il peut être présent à forte concentration (Bekondi, 2008).

## **10. Traitements du virus de l'hépatite B**

Le traitement classique repose sur l'utilisation des antiviraux pour empêcher le virus de se multiplier mais de nos jours d'autres traitements sont proposés et testés pour leurs efficacités. (Blum et *al.*, 2010) tels que :

### 10.1. Traitement à l'interféron

L'interféron (INF) a été disponible depuis une vingtaine d'années, mais plusieurs limitations empêchent leurs utilisations, les thérapies basées sur les injections sont inopportunes, la réponse est très faible, ses effets secondaires sont plusieurs et quelques-uns sont dangereux, en plus son prix est très cher pour la plupart des patients.

Cependant, pour les patients qui ne sont pas en stade de cirrhose avec une infection légère ou modérée, l'INF reste une bonne option, car le traitement est plus court, les mutations semblent être les derniers des problèmes et la plupart des réponses sont permanentes en réduisant ou abolissant des complications tardifs (Blum et *al.*, 2010).

### 10.2. Analogues des nucléosides

Lamivudine est le premier analogue de nucléoside accepté dans les essais cliniques. Cette molécule a une capacité importante d'inhiber la réplication de l'HBV et ainsi retarder l'apparence des complications liées au virus d'HBV.

Cependant le traitement à longue durée avec lamivudine est limité par l'émergence des mutations. Adéfovir dipivoxil est un analogue du nucléoside d'adénosine monophosphate, qui est converti en métabolite active intracellulaire, l'adéfovir diphosphate, qui peut inhiber l'ADN polymérase des deux types, le type sauvage et le type d'HBV mutant résistant à lamivudine ( Figure 17) (Jiang et *al.*, 2010).

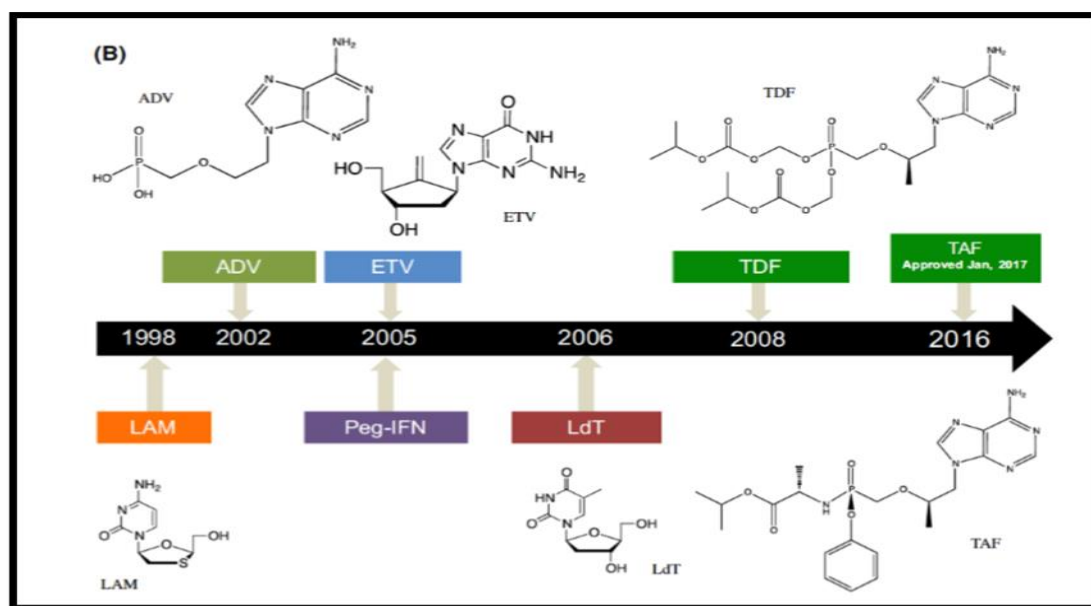


Figure 17 : Chronologie d'apparition et structure moléculaire des traitements médicamenteux validés dans le cadre de l'infection par le VHB (Schinazi et *al.*, 2018).

**11. Vaccination contre VHB**

Le seul moyen de prévention effective jusqu'à maintenant est l'immunisation des porteurs par des antigènes libres du virus de l'hépatite B, qui peut généralement induire une réponse humorale accompagné par la production des anticorps. Plusieurs études précédentes ont montré que 5-10% des personnes qui semblent sains ne produisent pas des niveaux adéquats des anticorps protectifs après une immunisation standard avec le vaccin HB qui contient l'antigène de surface de l'hépatite B libre (HB-s Ag).

En plus le niveau des anticorps pour HB-s Ag (Anti-HBs) chez plusieurs personnes vaccinées, diminue considérablement au cours du temps, ce que leur confère un risque potentiel de l'infection au futur. Le mécanisme derrière cette diminution n'est pas encore connu (Fazle et *al.*, 2007).

L'infection par le virus d'VHC est l'une des principales causes de la maladie chronique du foie à travers le monde (Lavanchy, 2011). La découverte du VHC a révolutionné l'hépatologie du fait de la fréquence de l'hépatite chronique liée à ce virus et de sa responsabilité en tant que cause majeure de cirrhose et carcinome hépatocellulaire, représentant ainsi un problème majeur de santé publique (Guirlet, 2012).

### 1. Historique de l'hépatite C

Au milieu des années 1970, Harvey J. Alter, responsable de la section des maladies infectieuses au département de médecine transfusionnelle des National Institutes of Health, a démontré avec son équipe que la plupart des cas d'hépatite post-transfusionnelles n'étaient pas dus au virus de l'hépatite A ni, à celui de l'hépatite B. Malgré cette découverte, les efforts de recherche coordonnés au niveau international pour identifier le virus responsable de cette maladie, initialement baptisée « hépatite non A non B » sont restés sans résultat pendant une décennie.

En 1987, Michael Houghton, Qui-Lim Choo et George Kuo de la Chiron Corporation, en collaboration avec le Dr DW Bradley, ont utilisé une nouvelle approche de clonage moléculaire pour identifier l'organisme inconnu (Albert, 2008).

En 1988, l'existence du virus a été confirmée par Alter qui a vérifié sa présence chez un groupe de patients atteints d'hépatite non A non B. En avril 1989 la découverte du virus connu maintenant sous le nouveau nom de virus de l'hépatite C (VHC), a fait l'objet d'une publication dans deux articles de la revue Science (Choo et *al.*, 1989 ; Kuo et *al.*, 1989)

### 2. Epidémiologie de l'hépatite C dans le monde

Chaque année, 3 à 4 millions de personnes s'infectent par le VHC dans le monde, les régions les plus touchées sont l'Asie centrale et orientale et l'Afrique, environ 80 millions de personnes ont une hépatite C chronique et encourent le risque que leur atteinte hépatique évolue vers la cirrhose et/ou le cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire) (Gower et *al.*, 2014). Environ 500 000 personnes meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l'hépatite C (Lozano et *al.*, 2012).

Plusieurs génotypes du VHC existent et leur répartition varie selon les régions (Messina et *al.*, 2015). Selon les pays, l'épidémie d'hépatite C peut toucher la population générale ou certaines populations comme la population des usagers de drogues (Gower et *al.*, 2014).

#### 2.1. Epidémiologie de l'hépatite C en Algérie

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

D'après l'OMS (2017), les wilayas les plus touchées sont :

- M'Sila, incidence de 11,60 cas pour habitants ;
- A Tamanrasset, le taux d'incidence a chuté, passant de 20,95% à 10,49 % cas pour habitants ;
- Oum El Bouaki a enregistré un taux d'incidence de 9,03% cas pour habitants ;
- A Tébessa, l'incidence enregistrée est de 8,72% cas pour habitants.

### 3. Définition de l'hépatite C

L'hépatite C est une maladie transmissible par le sang et due au virus éponyme qui résulte d'une infection par le VHC, cette infection se caractérise par une atteinte du foie qui dans sa phase aiguë peut se manifester cliniquement par un ictère (ou jaunisse) mais reste souvent asymptomatique (Léon, 2016).

Léon (2016), rajoute qu'une personne peut guérir spontanément de l'infection ou devenir chronique entraînant une hépatite C dite chronique, cette forme chronique de l'infection évolue sur une longue période (environ 20 à 30 ans) de manière silencieuse avant la survenue d'une cirrhose et/ou d'un cancer primitif du foie.

### 4. Structure du VHC

Le VHC est un virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre dont le génome est contenu dans une capsidie protéique icosaédrique renfermant un brin d'ARN monocaténaire de polarité positive, sa réplication est cytoplasmique (Figure 18) (Kaito et *al.*, 1994).

Il est constitué de l'extérieur vers l'intérieur, d'une enveloppe lipidique qui a pour origine les membranes lipidiques des cellules infectées, et dans lesquelles sont insérées deux glycoprotéines E1 et E2 organisées en complexes hétéromériques non covalents (Pawlotsky *al.*, 2004).

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).

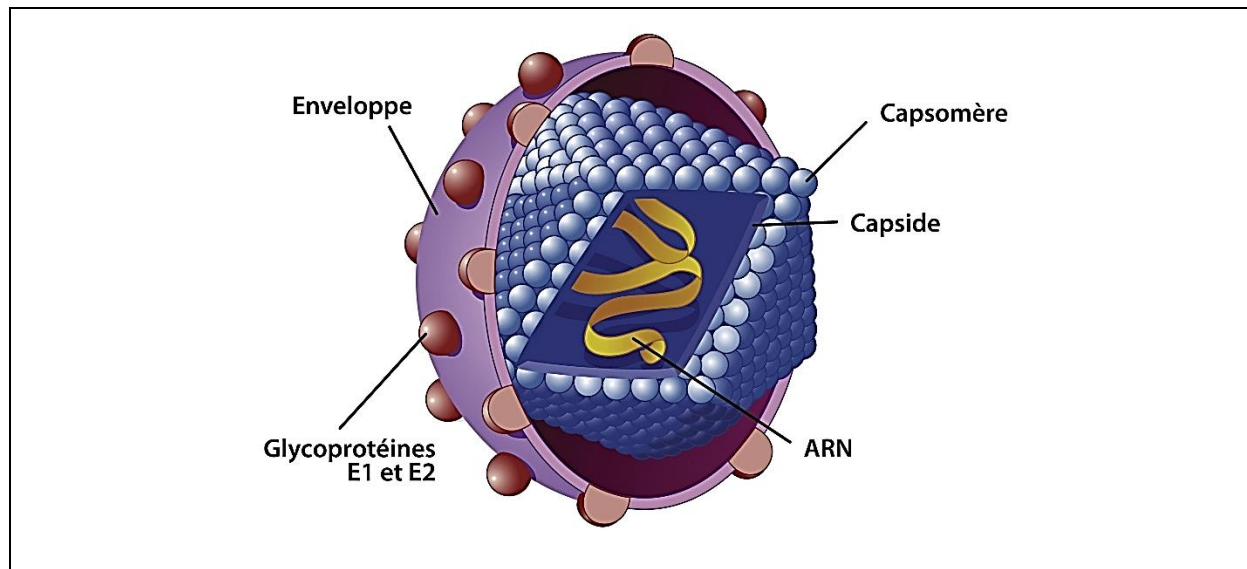


Figure 18: Modèle structurale du VHC (Fénéant et *al.*, 2014)

Chevaliez et *al* (2010), rappellent que le génome du VHC est composé de 3 parties :

- L'extrémité 5' non codante : elle contient 341 nucléotides, n'est pas traduite mais elle contient des sites importants et complexes d'entrée des ribosomes essentiels à l'initiation de la traduction.
- 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 capsidie, glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2, viroporine 7) et protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) ;
- L'extrémité 3' non codante : située avant le Codon stop de la région codante, elle comporte 3 parties distinctes : une première de 28 à 42 nucléotides variable en fonction des souches virales, une deuxième partie nommée région interne polyU/UC de longueur hétérogène, et enfin une troisième région terminale en 3' nommée Région X très conservée contenant 98 nucléotides repliés en 3 Tiges-boucles.

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 nucléocapsidie à l'intérieur de laquelle se trouve la molécule d'ARN simple brin de polarité positive, cette particule virale est associée à des lipoprotéines (Figure 19) (Fénéant et *al.*, 2014)

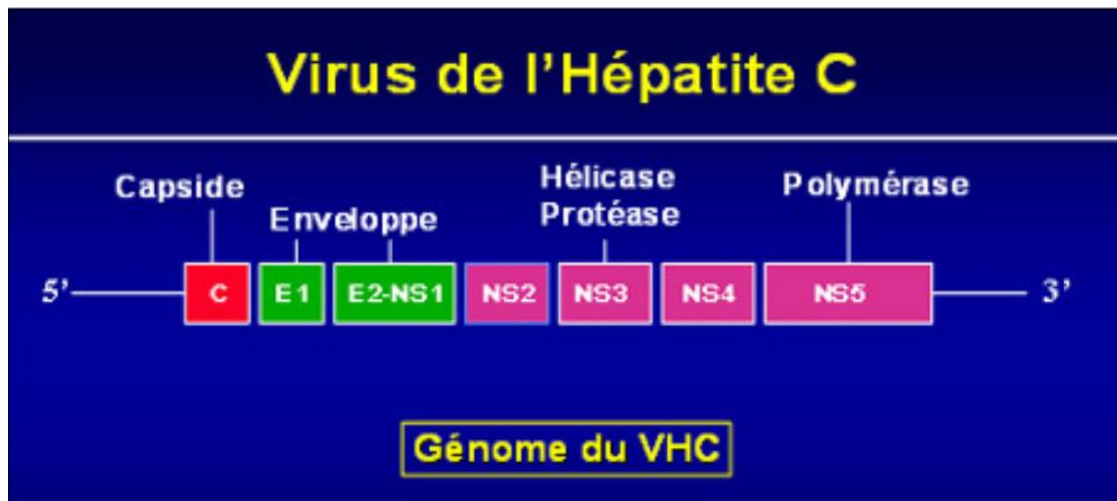


Figure 19: Génotype du VHC (Mammette et *al.*, 2002)

#### 4.1. Protéines structurales

Les protéines structurales sont divisées en deux groupes protéine de capsidite et les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2.

##### 4.1.1. Protéine de capsidite

La protéine de capsidite est une phosphoprotéine conservée, riche en résidus basiques (Santolini et *al.*, 1994), sa fonction principale est de former la nucléocapsidite 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 de capsidite joue un rôle essentiel pour la production de particules virales infectieuses (Marusawa et *al.*, 1999) aussi 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, 2003).

##### 4.1.2. Glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2

Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 sont très hautement glycosylées (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).

#### 4.2. Protéines non structurales

Les protéines non structurales sont constituées de : NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B, la protéine 7 et la protéine F (Figure 20) (Penin et *al.*, 2004).

##### 4.2.1. NS2

NS2 constitue une protéine hydrophobe transmembranaire est retrouvée au niveau du réticulum endoplasmique, il semblerait qu'elle soit impliquée dans la phosphorylation de NS5A (Carrère et *al.*, 2004).

##### 4.2.2. 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 Asselah., 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, 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).

##### 4.2.3. NS4A

NS4A est une protéine transmembranaire de poids moléculaire de 8kDa, localisée sur la poly protéine entre les acides aminés 1658 et 1711 (Lindenbach et *al.*, 2005). Sa seule fonction connue actuellement est son rôle de cofacteur pour la protéine NS3 (Kohlway et *al.*, 2014).

##### 4.2.4. NS4B

NS4B est une protéine transmembranaire intégrale localisée dans la paroi du réticulum endoplasmique et orientée vers le cytoplasme (Pawlotsky, 2004) et impliqué dans l'induction du complexe de réplication (Romero et *al.*, 2012).

#### 4.2.5. NS5A

NS5A constitue une phosphoprotéine contribuant à la réplication, la phosphorylation survient après le clivage protéolytique de NS5A par la sérine protéase NS3/NS4A (Pawlotsky et Dhumaneaux, 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).

#### 4.2.6. NS5B

NS5B 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).

#### 4.2.7. Protéine 7

La protéine 7 est retrouvée au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique située à la jonction entre les protéines structurale E2 et non structurale NS2, les clivages entre p7 et E2 et entre NS2 et p7 sont catalysés par une signalase cellulaire (Mammette et *al.*, 2002).

Elle joue par conséquent un rôle sur la libération des virions ainsi que sur l'assemblage des particules virales (Griffin et *al.*, 2004).

#### 4.2.8. Protéine F

La protéine F a une durée de vie très courte d'environ 10min (Thomas et *al.*, 1995). Sa fonction dans le cycle viral et sa localisation subcellulaire restent à ce jour peu connues (Soussan, 2010). Mais elle ne semble pas nécessaire à la réplication virale en culture cellulaire ainsi qu'*in vivo* chez le chimpanzé (Mcmullan et *al.*, 2007). Une étude suggère que la protéine F pourrait avoir des fonctions immunomodulatrices (Fiorucci et *al.*, 2007).

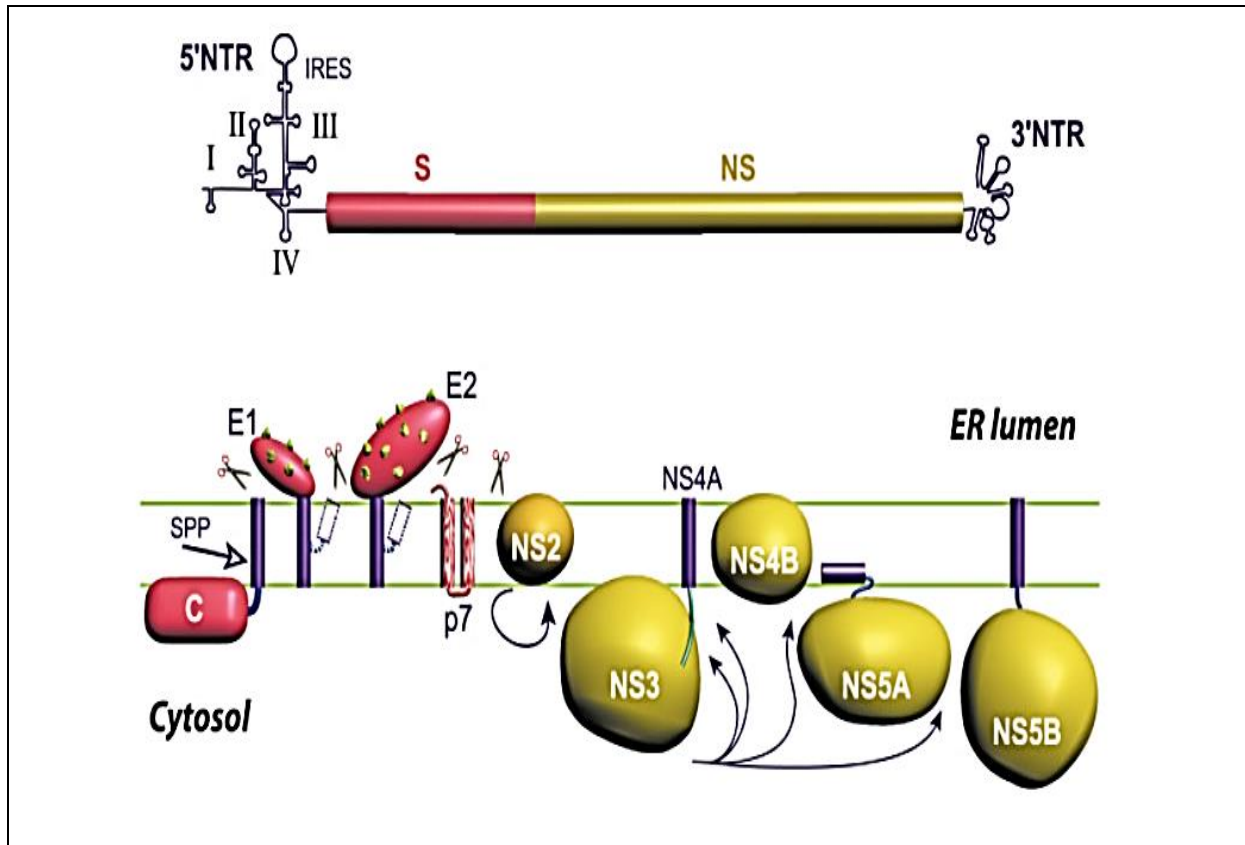


Figure 20 : Le génome et les protéines du VHC (Penin et *al.*, 2004).

## 5. Histoire naturelle de l'infection par le VHC

Selon Chen (2006), Les étapes successives de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC sont bien connues :

- La contamination par le VHC entraîne une hépatite aiguë et la plupart des sujets infectés restent porteurs chronique du virus ;
- La persistance de l'infection virale entraîne l'apparition de lésions d'hépatite chronique et le développement d'une fibrose, aboutissant en général à une cirrhose plusieurs années après ;
- Le carcinome hépatocellulaire survient en général au stade de la cirrhose et est responsable de la mortalité de l'affection (Modi, 2008).

### 5.1. Hépatite aiguë

Dans les pays occidentaux, l'hépatite C représente 15% des hépatites aiguës, cependant elle reste sous-diagnostiquée, en raison principalement des formes asymptomatiques, mais aussi de l'absence de critère diagnostique précis (Nguyen-Khac, 2005).

Le déroulement de l'infection aiguë peut être résumé ainsi (Figure 21) :

- L'ARN du VHC est le premier marqueur détectable dans le sérum, 1 à 2 semaines après la contamination (Hoofnagle, 1997).
- Les transaminases sériques augmentent (pour devenir supérieures à dix fois la normale) au-delà de la deuxième semaine après l'infection (Hoofnagle, 1997).
- Des symptômes cliniques peuvent être observés (dans 16% des cas), le signe clinique le plus identifiable est l'ictère dans près de la moitié des cas en moyenne (Nguyen-Khac, 2005).
- Les anticorps anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination (Nguyen-Khac, 2005).
- En cas de guérison virologique, les transaminases se normalisent en quelques semaines précédées par une négativation de l'ARN-VHC (Hoofnagle, 1997).
- Dans la forme évoluant d'emblée vers une hépatite chronique, les transaminases restent élevées, fluctuantes ainsi que la charge virale (Nguyen-Khac, 2005).
- L'hépatite C aiguë n'est responsable d'une forme fulminante que rarement (Hoofnagle, 1997).

Dans la littérature, le diagnostic est retenu lors d'une séroconversion documentée (surveillance d'un accident d'exposition au sang, d'un usager de drogue par voie veineuse) (Nguyen-Khac, 2005).

La deuxième circonstance est celle d'une contamination datée de moins de 4 à 6 mois, suivie d'une cytolyse hépatique et d'une sérologie et/ou d'une virémie C positive, la troisième circonstance est l'absence de contamination datée associée à une cytolyse hépatique avec une activité des transaminases supérieure à 10 ou 20 fois la limite supérieure de la normale, avec une sérologie et/ou une virémie C positive, et à l'absence d'une autre cause (Nguyen-Khac, 2005).

Enfin, on rappelle que la biopsie hépatique n'est pas utile dans ce contexte d'hépatite virale aiguë (Nguyen-Khac, 2005).

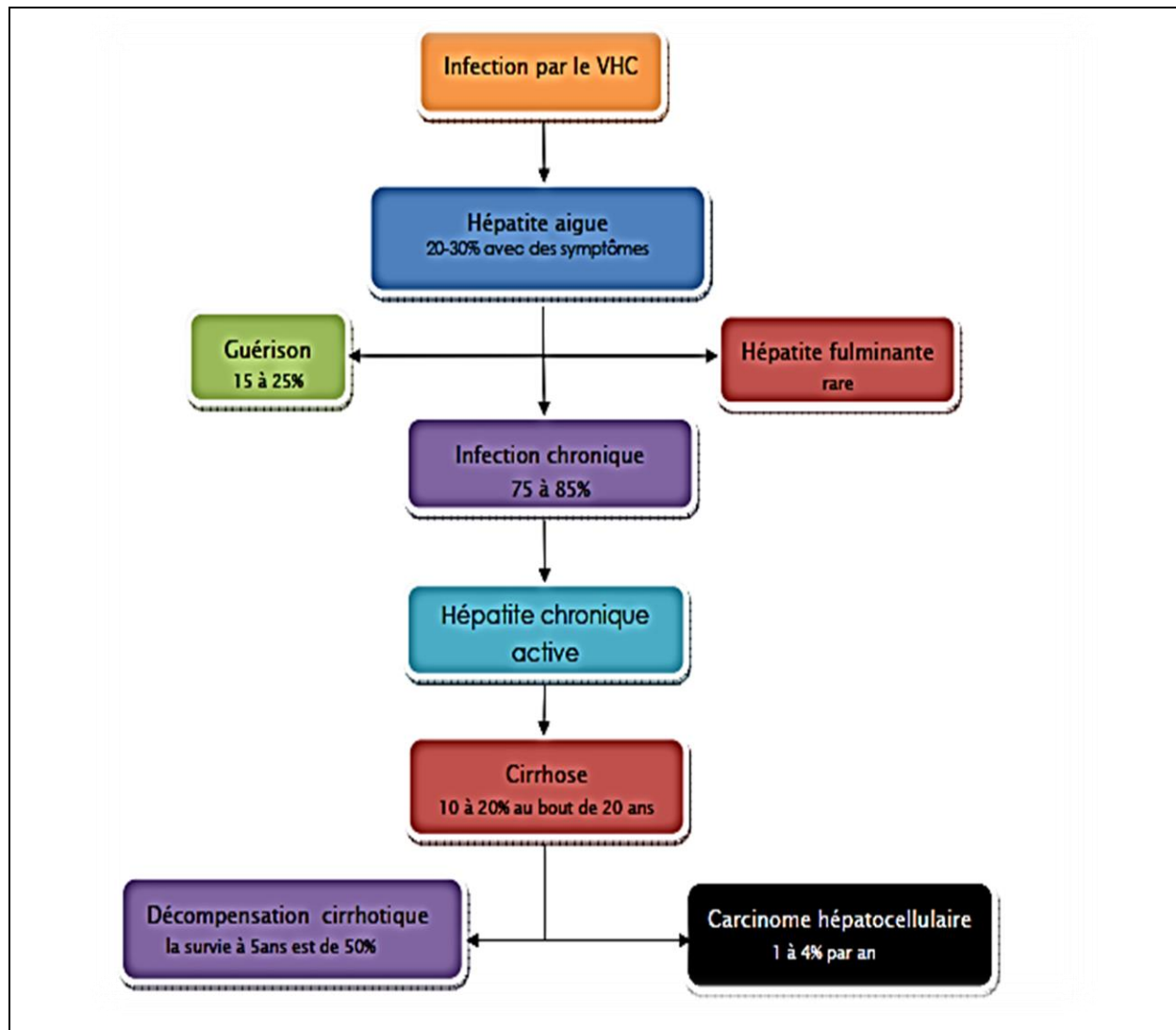


Figure 21 : Schéma de l'évolution d'une infection par le VHC (Chen, 2006).

## 5.2. Hépatite chronique

L'hépatite virale chronique C se définit par la persistance de l'ARN du VHC détectable dans le sérum entre 3 et 6 mois après l'hépatite aiguë, cela est le cas dans 75% à 85% des infections (Chen, 2006).

Chen (2006), rapporte que le passage de l'hépatite aiguë à une maladie chronique dépend d'un certain nombre de facteurs, comme par exemple :

- L'âge au moment de l'infection > 25 ans ;
- Le sexe masculin ;
- Pas d'ictère ni de symptôme lors de l'infection aiguë ;
- La race afro américaine ;
- L'infection par VIH ;

- L'immunosuppression.

L'infection chronique peut rester asymptomatique durant deux à trois décennies, ce qui rend sa découverte aléatoire avant un stade avancé (Miaillhes, 2000).

La symptomatologie n'est pas spécifique, Le plus souvent, l'individu manifeste une fatigue persistante et invalidante (Hoofnagle, 1997).

Hoofnagle (1997), rajoute que le taux des transaminases sont en règle peu élevés et fluctuants, la plupart des porteurs chroniques présentent des anomalies histologiques.

L'évolution de l'hépatite chronique C diffère pour chaque malade (Miaillhes, 2000), les résultats hétérogènes des études concernant l'évolution des malades atteints d'hépatite chronique C ont généré une controverse (Trinchet, 2002).

### 5.3. Fibrose

La sévérité des lésions hépatiques dues à l'infection virale C est liée à la progression de la fibrose, qui aboutit à la perturbation majeure de l'architecture hépatique qu'est la cirrhose (Trinchet, 2002).

Cette fibrose passe par plusieurs stades de F0 à F4 qui correspondent à la cirrhose (Moussalli, 2008).

Les auteurs divisaient la progression de la fibrose en quatre phases successives avec une vitesse très lente, lente, intermédiaire et rapide (Cales, 2004).

#### 5.3.1. Facteurs de risque de la progression de fibrose :

Chen (2006), rapporte les différents facteurs de risque de la progression de fibrose qui sont :

- La consommation d'alcool (30g/j chez les hommes et 20g/j chez les femmes) ;
- L'âge au moment de l'infection > à 40 ans ;
- Le sexe masculin ;
- Le degré d'inflammation et de fibrose lors de la biopsie hépatique ;
- La coinfection VIH ou VHB ;
- La comorbidité.

#### 5.4. Cirrhose

C'est presque exclusivement à ce stade (cirrhose) que surviennent les complications responsables de la morbidité et de la mortalité de la maladie, la décompensation de la cirrhose et le CHC (Trinchet, 2002).

En France, l'hépatite C chronique est la deuxième cause de cirrhose et de CHC, après la consommation excessive d'alcool, ces deux causes étant assez souvent associées (Trinchet, 2002), la prévalence des anticorps anti-VHC chez les malades atteints de cirrhose varie de 20 à 72% (Lédinghen, 2002).

Dans les études avec 10 à 20 ans de suivi réalisées chez des patients transfusés, une cirrhose apparaît dans 15 à 30% des cas (Miaillhes et Trepo, 2000).

#### 5.5. Carcinome hépatocellulaire

L'incidence actuelle du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose est d'environ 3 à 5% par an, une seule étude a étudié les facteurs de risque de CHC sur cirrhose virale C, dans cette étude, trois facteurs étaient, de façon indépendante, liés au risque de développement de CHC : la présence d'une activité nécrotico-inflammatoire selon Métavir, une hypertransaminasémie et un âge > 60 ans (Zarski et *al.*, 2008).

Dans une étude épidémiologique en France, utilisant les certificats de décès, il a été constaté que 2600 décès étaient imputables au VHC en 2001 dont 25% par CHC (Marcellin et *al.*, 2006).

Les mécanismes de la carcinogenèse hépatique associée à l'infection à VHC sont mal connus : l'inflammation chronique associée à l'infection virale, la fibrose hépatique qui en est la conséquence et dont le stade final est la cirrhose, jouent un rôle majeur (Pol et *al.*, 2002).

#### 6. Transmission de l'hépatite C

Le VHC peut se transmettre d'une mère infectée à son bébé, ainsi que par des pratiques sexuelles qui entraînent une exposition au sang (par exemple, les personnes ayant plusieurs partenaires sexuels et chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes). Cependant, ces modes de transmission sont plus rares.

L'hépatite C ne se transmet pas par le lait maternel, les aliments, l'eau ou par un contact occasionnel comme une étreinte ou une embrassade, ou encore par le partage d'aliments ou de boissons avec une personne infectée (OMS 2020).

### 6.1. 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 (Ouzan, 2000).

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. 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).

### 6.2. Transfusion

La transfusion 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).

Selon Marcellin (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.

### 6.4. Tatouages et percement d'oreille

Le virus de l'hépatite C peut profiter de n'importe quelle effraction avec une aiguille contaminée pour infecter un sujet vierge, un tatouage ou un percement d'oreille avec un matériel non stérile représentent un mode de contamination possible. Ceci est à rapprocher des séances d'acupuncture, de la mésothérapie (injections localisées notamment contre les allergies et le tabagisme) lorsque qu'elles ne sont pas réalisées avec du matériel à usage unique (Ouzan 2000).

## 7. Traitement

Une nouvelle infection par le VHC ne doit pas toujours être traitée car chez certaines personnes la réponse immunitaire éliminera l'infection, néanmoins, lorsque l'infection par le VHC devient chronique, le traitement s'impose, celui-ci vise la guérison.

En 2018, l'OMS a actualisé les lignes directrices pour le traitement par des antiviraux à action directe pangénotypiques.

Les antiviraux à action directe sont en mesure de guérir la plupart des personnes présentant une infection par le VHC et le traitement est de courte durée (habituellement 12 à 24 semaines), selon la présence ou non d'une cirrhose.

L'OMS recommande de traiter par AAD pangénotypiques toutes les personnes de plus de 12 ans atteintes d'une infection chronique par le VHC, les AAD pangénotypiques restent onéreux dans de nombreux pays à revenu élevé ou à revenu intermédiaire de la tranche supérieure. Néanmoins, leurs prix ont chuté fortement dans de nombreux pays (principalement à revenu faible ou intermédiaire de la tranche inférieure) grâce à la mise sur le marché de versions génériques de ces médicaments.

L'accès au traitement contre le VHC s'améliore, mais il reste encore trop limité, en 2019, sur les 58 millions de personnes vivant avec une infection à VHC dans le monde, on estimait à 21 % (15,2 millions) la proportion de celles qui connaissaient le diagnostic et parmi celles diagnostiquées comme porteuses d'une infection à VHC chronique, environ 62 % (9,4 millions) avaient été traitées à la fin de l'année. Il reste donc beaucoup à faire pour atteindre la cible consistant à traiter 80 % des personnes atteintes d'une infection à VHC dans le monde d'ici à 2030 (OMS, 2020).

## 8. Prévention

En 2016, la 69<sup>ème</sup> Assemblée mondiale de la Santé a approuvé la Stratégie mondiale du secteur de la santé pour éliminer l'infection à l'hépatite d'ici 2030. L'OMS a introduit des objectifs mondiaux pour la prise en charge du VHC, y compris une réduction de 90% des nouveaux cas d'hépatite C chronique, une réduction de 65% des décès de l'hépatite C et un traitement de 80% des personnes admissibles souffrant d'hépatite C chronique (OMS, 2017).

L'OMS (2017), rajoute que pour atteindre ces objectifs, les pays doivent élaborer des politiques nationales basées sur des preuves épidémiologiques à jour et fiables. Cependant, les données sont souvent dépassées et conflictuelles, ce qui rend difficile l'établissement de politiques fondées sur des données probantes et l'allocation de ressources.

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

Bien que de nombreuses études aient été menées sur la prévalence de l'infection B occulte dans différentes régions du monde et dans différentes catégories d'individus, le manque de standardisation des techniques de laboratoire et les différences dans les critères de sélection des sujets ne permettent pas des comparaisons significatives.

Toutefois, la prévalence de l'infection occulte par le VHB semble être plus élevée chez les sujets à risque élevé d'infection par le VHB, le VHC ou présentant une maladie hépatique que dans la population générale.

L'infection par le virus d'hépatite B et C constitue un problème de santé publique mondial majeur, d'après les derniers chiffres de l'OMS actuellement 2 milliards d'individus dans le monde ont été infectés par le VHB et VHC et environs 350 à 400 millions d'entre eux ont une infection chronique

Les traitements antiviraux utilisés dans les hépatites virales reposent sur deux grands principes: l'interférons et l'inhibition de réplication virale (analogue nucléotidique ou nucléosidique) et antiprotéases du VHC, inhibiteurs des protéines du VHC.

Afin de réduire la fréquence des hépatites virales dont les traitements spécifiques sont difficilement accessibles, la prévention demeure la méthode la plus efficace et rester le meilleur moyen, pour contrôler avec succès l'infection VHB et VHC. Elle se situe à plusieurs niveaux, celui du patient et des gestes de soins, il faut donc s'acharner à encadrer les mesures préventives dans toutes ces directions. Il faudrait de ce fait instaurer et renforcer le dépistage systématique des donneurs de sang

**A**

- **Albert L. 2008.** Award for Clinical Medical Research [archive], The Lasker Foundation. *The astrophysical. J* ; 685 (1), L23.
- **Anonyme. 2015 :** Association Maladies Foie Enfants. Description du foie. AMFE.
- **Asselah T. 2018.** Treatment of HCV. Conférence hépatologie, hôpital Beaujon, Clichy France :31p.
- **Asselah T., Lada O et Boyer N. 2008.** Traitement de l'hépatite chronique B. *Gastroenterol. Clin. biol* ; 32 :749-768.

**B**

- **Barka D et Ben Moussa R. 2018.** Evaluation in vivo de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait aqueux de *Daphne gnidium* L. face à une hépatotoxicité induite par le CCl4. Thèse de magistère université Echahid Hamma Lakhdar -El Oued. Option biochimie appliquée ; 9 :130p.
- **Behrens S., Tomei L et Francesco R. 1996.** Identification and Properties of the Rnadenpendent Rna Polymerase Of Hepatitis C Virus. *Embo. J.* 15 : 12-22.
- **Bekondi C. 2008.** Aspects cliniques et épidémiologiques des infections à virus de l'hépatite B en république centrafricaine : 41p.
- **Belarbi A. 2020.** Le foie. Université Oran 1 Ahmed Benbella, faculté de médecine, service d'Histologie-Embryologie.
- **Belghaouti R et Bendehiba S. 2017.** La prévalence de l'hépatite virale B dans la wilaya de Mostaganem. Thèse de magistère université Abdelhamid Ibn Badis. Option biochimie.1 : 62p.
- **Blouin A., Bolender R.P et Weibel E.R. 1977.** Distribution of organelles and membranes between hepatocytes and non-hepatocytes in the rat liver parenchyma. *The Journal of Cell Biology* 72: 441-455.
- **Blum H.E., Grimm D et Thimme R. 2010.** HBV life cycle and novel drug targets. *Hepatol. Int*; 5: 644–653.
- **Blumberg B.S., Alter H.J et Vinisch S. 1965.** A “new” antigen in leukaemia sera. *J. Amer. Med. Assoc.* 191:541-546.
- **Benhamou J. P et Erlinger S. 2008.** Maladie du foie et des voies biliaires. 5ème édition. Paris : Flammarion médecine science : 220p.

- **Bendjaffer K et Zehani L. 2015.** Etude de l'effet protecteur d'une plante médicinale endémique appartenant au genre *Genista* vis-à-vis la toxicité hépatique provoquée par la gentamicine. Thèse de magistère université des Frères Mentouri Constantine.
- **Bourel M. 1991.** Hépatologie. Paris : Ellipses : 383p.
- **Bruss V. 2007.** Hepatitis B virus morphogenesis. *World J Gastroenterol* ; 13: 65-73.
- **Buffet C., Pelletier G. 1994.** Abrégé d'hépatologie. Paris : Masson ; 59-85.

### C

- **Cales P. 2004.** Mesure de la fibrose hépatique EMC Hépatologie ; 1:99–106.
- **Carrère-Kremer S., Montpellier C et 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.
- **Castaing D et Veilhan. 2008.** Anatomie du foie et voie biliaires. Centre hépatobiliaire, hôpital Paul Brousse, 12-14,avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94804, Ville Juif cedex, France.
- **Chen S.L et Morgan T.R. 2006.** The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection *Int. J. Med. Sci*;3(2):47-52
- **Chevaliez S et Pawlotsky M. 2010.** Hepatitis C virus:v, diagnosis and management of antiviral therapy. *world J. gastroenterol.*; 13(17):2461-24-66.
- **Choo Q., Kuo G., Weiner A., Overby L., Bradley D et Houghton M. 1989.** «Isolation of a c DNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome », *Science*, vol. 244, no 4902;359-62
- **Coulibaly K. 1983.** Contribution à la transmission verticale de l'hépatite B. Prévalence de l'antigène HBs chez 206 couples mères enfants.

### D

- **Dane D.S., Cameron CH et Briggs M. 1970.** Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1 76 49 : 695-698.
- **Dhumeaux D. 2014.** prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou C.
- **Denis C., Daniel A. et Rene A. 2006.** Chirurgie du foie et de l'hypertension portale.

E

- **Émile C. 2008.** Le point sur l'hépatite B. Option Bio. 402 : 10-12.
- **Émile C. 2009.** Actualités sur le VHB. Option Bio. 414 : 16-17.
- **Émile C. 2009.** Les variants du virus de l'hépatite B. Option Bio. 415: 20-21.
- **Eugene C. 2000.** Les hépatites virales. Paris: Masson. 226 p.
- **Encha-Razavi F et Escudier E. 2008.** Elsevier Masson. 4<sup>ème</sup> édition : Embryologie humaine.

F

- **Failla C., Tomei L et Francesco R. 1994.** Both Ns3 and Ns4a are required for proteolytic processing of hepatitis C virus nonstructural proteins. *J virol* 68: 3753-3760.
- **Fattovich G., Olivari N., Pasino M., D'Onofrio M., Martone E et Donato F. 2008.** Long term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 57:84-90.
- **Fazle A., Furukawa S., Yoshida O., Hiasa H., Horiike N et Onji M. 2007.** Induction of anti-HBs in HB vaccine non responders in vivo by hepatitis B surface antigen-pulsed blood dendritic cells. *Journal of Hepatology*, 47: 60-66.
- **Feneant L., Levy S et Cocquerel L 2014.** CD81 and hepatitis C virus (HCV) infection. *Viruses* 6: 535-572.
- **Fiorucci M., Boulant S., Fournillier A., Abraham JD., Lavergne JP., -Baccala G., Inchauspe G et Bain C. 2007.** Expression of the alternative paranthos reading frame protein of hepatitis C virus induces cytokines involved in hepatic injuries. *J Gen Virol*; 88: 1149-62.
- **Flament JB., Delattre JF et Hidden G. 1982.** The Mechanisms Responsible for Stabilising the Liver. *Anatomia Clinica*, 4 (2), 125-135. Doi: 10.1007/BF01800622.
- **Flateau C. 2007.** Prévention de la transmission mère- enfant de l'hépatite B chez les enfants nés de mères Co- infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite B (VHB). Etude dans deux centres de référence parisiens de 2000 à 2005. **Thèse, Med, paris V, 2007.**
- **Friedman S L. 2006.** Transcriptional regulation of stellate cell activation. *Journal of gastroenterology and hepatology* 21: S79-83.

G

- **Gandillet A. 2004.** Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique. Thèse de doctorat en sciences du vivant, Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. l'Université Louis Pasteur Strasbourg I, Strasbourg, France.
- **Ganem D et Prince A.M. 2004.** Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*; 350(11):1118–29.
- **Gerlich W.H., Lu X et Heermann K.H. 1993.** Studies on the attachment and penetration of hepatitis B virus. *J. Hepatol. 17 (Suppl. 3):* S10-S14.
- **Gordien E. 2003.** Virus De L'hépatite C : Dynamique, Réplication Intracellulaire, Elsevier Sas : 77-88.
- **Gosling J.A., Harris P.F., Whitmore I. et Willan P.L.T. 2003.** Anatomie humaine : atlas en couleurs (2eme ed). française : de boeck.P. 377.
- **Gower E., Estes C., Blach S., Razavi-Shearer K., et Razavi H. 2014.** Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 61, S45-S57.
- **Griffin S., Harvey R., Clarke D., Barclay W., Harris M., Rowlands D. 2004.** A Conserved Basic Loop In Hepatitis C Virus P7 Protein Is Required For AmantadineSensitive Ion Channel Activity In Mammalian Cells But Is Dispensable For Localization To Mitochondria. *J Gen Virol* 85: 451-461.
- **Guirlet F. X. 2012.** L'hépatite A virus C. Les stratégies thérapeutiques actuelles et en essais cliniques place du pharmacien d'officine dans le conseil et la prise en charge des patients. Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie pour l'obtention du titre de docteur en Pharmacie. Université de lorraine.

H

- **Henri R et André D. 2002.** Anatomie humaine. Descriptive, topographique et fonctionnelle (éd. XIV). (Masson, Éd.) Paris.
- **Higuchi S., Wu R., Zhou M., Ravikumar T. S et Wang P. 2007.** Downregulation of hepatic cytochrome P-450 isoforms and PPAR-gamma : their role in hepatic injury and proinflammatory responses in a doublehit model of hemorrhage and sepsis. *The Journal of surgical research* 137: 46-52.

- **Hillaire S. 2006.** Infection occulte par le virus de l'hépatite B. *Hépatogastro(13)* : 87-90.
- **Hoofnagle J.H. 1997.** Hepatitis C: The clinical spectrum of disease *Hepatology*; 26(3):15s-20s.

**J**

- **James A. 2002.** Prekins, medical and scientific Représentation d'une particule virale du VHB illustrations.
- **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 épidémiologique (Beh) N° 33 : P. 244- 247.
- **Jean-Marie H. 2001.** Service de virologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
- **Jiang G., Lee C.M.C et Yue H. 2010.** *Journal of Financial economics*, Elsevier

**K**

- **Kaito M., Watanabe S., Tsukiyama-Kohara K., Yamaguchi K., Kobayashi Y., Konishi M., Yokoi M., Ishida S., Suzuki S et Kohara M. 1994.** Hepatitis C Virus Particle Detected By Immunoelectron Microscopic Study. *J Gen Virol 75 (Pt 7)*: 1755-1760.
- **Kohlway A., Pirakitikulr N., Barrera F., Potapova O., Engelman D., Pyle A et Lindenbach B. 2014.** Hepatitis C Virus RNA replication and virus particle assembly require specific dimerization of the ns4a protein transmembrane domain. *J Virol 88*: 628-64.
- **Kuo G., Choo Q., Alter H., Gitnick G., Redeker A., Purcell R., Miyamura T., Dienstag J., Alter M et Stevens C. 1989.** « An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis », *Science*, vol. 244, no 4902, p. 362-4. (PMID 2496467, DOI 10.1126/science.2496467).

**L**

- **Lan K., Sheu M., Hwang S., Yen H et Chen S. 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.

- **Lecluyse E.L., Witek R.P., Andersen M.E et Powers M.J. 2012.** Organotypic liver culture models: meeting current challenges in toxicity testing. *Critical reviews in toxicology* 42: 501-48.
- **Lédinghen V. 2002.** Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C *Gastroentérologie Clin Biol* ; 26 : B9-B22.
- **Léon L. 2016.** Estimation de prévalences et d'incidences à partir d'enquêtes épidémiologiques transversales répétées auprès de populations difficiles d'accès. Application au virus de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France. Thèse de doctorat université Paris-Saclay ; 235p.
- **Liang T.J. 2009.** Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology* 49(5 Suppl):S13–21.
- **Liang X., Bi S., Yang W., Wang L., Cui G et Cui F. 2009.** Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 27(47):6550–7.
- **Lillemoe. 2008.** *Journal of british surgery* 95 (4), 403-405.
- **Lindenbach B et Rice C. 2005.** Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function *Nature* 436: 933-938.
- **Lok A.S., Heathcote E.J et Hoofnagle J.H. 2001.** Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology*. 120(7):1828–53.
- **Lok A.S et McMahon B.J. 2007.** Chronic hepatitis B. *Hepatology*; 45:507–539.
- **L'organisation Mondiale De La Santé (OMS). 2017.** Global hepatitis report. Geneva.2017.<http://www.who.int/>.
- **L'organisation Mondiale De La Santé (OMS). 2020.** Les principaux repères sur l'hépatite C.
- **Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V et Abraham J. 2012.** Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010 : a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *The Lancet* 380; 2095-2128.

## M

- **Mammette A. 2002.** Virologie Médicale : Lyon : Presses Universitaires De Lyon, 798p.
- **Marc D. 2012.** Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation. thèse de doctorat en médecine. Université de Lorraine.
- **Marcellin P., Pequignot E., Delarocque-Astagneau E., Ganne N., Hillon P et Bovet M. 2006.** Evidence for high rates of HCV and HBV related mortality in FRANCE: A large-scale national survey *Journal of Hepatology*; 44; 2:S174.
- **Marcellin P et Asselah T. 2008.** Hépatites Virales : 118-123.
- **Markland W., Mcquaid T., Jain J et 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 et Shimotohno K. 1999.** Hepatitis C virus core protein inhibits fas- and tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis via NfKappab activation. *J Virol* 73: 4713-4720.
- **Maupas P., Goudeau A., coursaget P., Drucker J et Bagros P. 1976.** Immunisation against hepatitis B in man. *Lancet* I: 1367-1370.
- **Mellal A. 2010.** Application pratique de l'anatomie humaine. Publibook. 174-181.
- **Meredith L.W., Hu K., Cheng X., Howard C.R., Baumert T.F et Balfe P. 2016.** Lentiviral hepatitis B pseudotype entry requires sodium taurocholate co-transporting polypeptide and additional hepatocytespecific factors. *J Gen Virol.* 97(1):121-7.
- **Messina J.P., Humphreys I., Flaxman A., Brown A., Cooke G.S., Pybus O.G et Barnes E. 2015.** Gobal distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 61, 77-87.
- **Meylan E., Curran K., Hofmann D., Moradpour M., Binder R., Bartenschlager R et 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.
- **Mcmullan L, Grakoui K, Evans M, Mihalik K, Puig M, Branch A, Feinstone S et Rice M. 2007:** Evidence for a functional rna element in the hepatitis c virus core gene. *Proc Natl Acad Sci Usa* 104: 2879-2884.
- **Miaillhes P et Trepo C. 2000.** L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Méd Mal Infect ; 30(I) :* 8-13.

- **Modi A.A et Liang T.J.2008.** Hepatitis C: a clinical review *Oral Diseases*; 14:10–4.
- **Morgan E.T. 2009.** Impact of infectious and inflammatory disease on cytochromeP450-mediated drugmetabolism and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 85: 434-438.
- **Mouad A. 2013.** Actualités chirurgicales dans la transplantation hépatique chez l'enfant : revue de séries de littérature. Thèse de doctorat université Mohammed V – Souissi – Rabat ; 252p.
- **Moussalli J et Ratziu V. 2008.** Prise en charge des hépatites virales en ville. EMC Traité de Médecine Akos; 4-1271.

N

- **Nakeeb A et Pitt H A. 2008.** Cancers of the biliary tree: anatomy and staging. Kelsen, D. P., Daly, J. M., Kern, S. E., Levin, B., Tepper, J. E., & Van Cutsem, E. (Eds.). Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; Chapter 36: pp. 483-491.
- **Nassal M. 2008.** Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. *Virus Res*; 134: 235–249. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar].
- **Nguyen-Khac E. 2005.** L'hépatite C aiguë en 2005. *Gastroenterol Clin Biol* ; 29:1149-56.

O

- **Oriana C et Denis C. 2015.** Le Foie et les Voies Biliaires : Anatomie. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse.
- **OMS. 2016.** Hépatite B Aide-mémoire N°204, Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, Rapport de recommandations 2014 Sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux.
- **OMS. 2012.** Epidémiologie du virus de l'hépatite B.
- **Ouattara Y. 1999.** Etude de l'activité des extraits aqueux de plantes hepatotropes sur le foie de souris soumises à une intoxication" algue au tétrachlorure de carbone. Thèse de 3<sup>ème</sup> cycle en sciences biologiques appliquées, option physiologie animale. Université d'Ouagadougou.
- **Ouzan D. 2000.** Les hépatites et leurs virus. Elipes, Editions Marketing S. A, Paris: 95p.

**P**

- **Pastor C. M et Suter P. M. 1999.** Hepatic hemodynamics and cell functions in human and experimental sepsis. *Anesthesia and analgesia*, 89: 344-52.
- **Patient R et Hourieux C. 2008.** Morphogenesis of hepatitis B virus and its subviral envelope particles. *Cell Microbiol*, 11(11):1561–70.
- **Patient R., Hourieux C., Roingeard P. 2008.** Morphogénèse du virus de l'hépatite B. *Virologie*, 12: 453-464. 9.
- **Pawlotsky J. 2004.** Hépatite C: 1-479.
- **Pawlotsky J. M et Dhumeaux D. 2004.** Hépatite C., 2004. Paris, France : EDK ; 2004. 479 p.
- **Penin F., Dubuisson J., Rey F.A, Moradpour D et Pawlotsky J.M. 2004.** Structural biology of hepatitis C virus *Hepatology*, 39:5–19.
- **Pequignot H., Delaye J., Dormont J., Etienne J., Fréjavilie J., Laurent D et Massias p. 1979.** pathologie médicale (éd. 2). (MASSON, Éd.) Paris.P1202.
- **Poirier J., Coujard R et Racadot J. 1980.** Précis d'histologie humain. Presses Université - Gandillet, A. (2004). Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique. Thèse de doctorat en sciences du vivant, Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. L'université Louis Pasteur strasbourg I, strasbourg, France.Lava.
- **Pol S., VALLET-PICHARD A et FONTAINE H. 2002.** Rôle des virus dans l'hépatocarcinogénèse EMC hépatologie 2002 ; 7-005-A-50.
- **Pol S. 2006.** Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Presse Med*(35), 308-316.
- **Previsani N et Lavanchy D. 2002.** Hepatitis B. Geneva: Department of Communicable Diseases Surveillance and Response. Ed Organ WH World Health Organ.
- **Prince A.M. 1968.** An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 60: 814-821.

**R**

- **Rachelle D. 2011.** Profil épidémiologique et Sérologique du virus de l'hépatite b dans un milieu urbain Bamako. 12-17. Mali.

- **Rajib A., Monirul M.D., Ashik M et Ekramul H. 2009.** Hepatoprotective Activity of Methanol Extract of Some Medicinal Plants Against Carbon
- **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.
- **Rosenbaum J., Mavier P et Dhumeaux D. 1991.** médecine/sciences, 7 : 1 10-7.
- **Roussel S. 1984.** Characterization of the expression of the hepatitis C virus F protein. *J Gen. Viro.l* 84: 1751-59.
- **Roque-Afonso A., Férey M.P., Ly T.D., Graube A., Costa-Faria L. 2007.** Viral and clinical factirs associated with surface gene variants among hepatitis B virus carriers. *Antivir. J. Clin. Microbiol;* 12: 1255-1263.
- **Rydell G.E., Prakash K., Norder H et Lindh M. 2017.** Hepatitis B surface antigen on subviral particles reduces the neutralizing effect of anti-HBs antibodies on hepatitis B viral particles in vitro. *Virology;* 509: 67–70.

S

- **Santolini E., Migliaccio G et Monica N. 1994.** Biosynthesis and biochemical properties of the hepatitis C virus core protein. *J Virol* 68: 3631-3641.
- **Schinazi RF., Ehteshami M., Bassit L et Asselah T. 2018.** Towards HBV curative therapies. *Liver int off J Int Assoc Study Liver,* 38 *Suppl 1:*102–14.
- **Seitz S., Urban S et Antoni C. 2007.** Cryo-electron microscopy of hepatitis B virions reveals variability in envelope capsid interactions. *EMBO J;* 26: 4160-4167.
- **Siegel R., Desantis C., Virgo K., Stein K et Mariotto A. 2012.** CA:a cancer journal for clinicians.
- **Soussan P et Pendeven C. 2010.** Virus de l'hépatite C. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie clinique, 90-55-0115.
- **Stephenne Jean. 1990.** Development and production aspects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine. Suppl:* S69-73; discussion S79-80.
- **Sunman J.A., Hawke R.L., Cluyse E.L et Kashuba A.D.2004.** Kupffer cell-mediated IL-2 suppression of CYP3A activity in humanhepatocytes. *Drug Metab Dispos,* 32: 359-363.

T

- **Takkenberg R.B., Weegink C.J., Zaaier H.L et Reesink H.W. 2010.** New developments in antiviral therapy for chronic hepatitis B. *Vox Sang* 2010; 98:481-94.
- **Thomas D., Zenilman M., Alter T., Shih J., Galai N., Carella N et 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.
- **Trinchet J.C .2002.** Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C *Gastroenterol. Clin. Biol;* 26: B144-B153.
- **Trépo C., Zoulim F., Alonso C., Petit M.A., Pichoud C et Vitvitski L. 1993.** Diagnostic markers of viral hepatitis B and C. *Hepatol. J;* 34: 20-25.

V

- **Vauloup-Fellous C et Penne V. 2006.** Signal peptide petidase-catalyzed cleavage of hepatitis C virus core protein is dispensable for virus budding but destabilizes the viral capsid », 281; 27679-92.

W

- **Wolfram H., Gerlich et Reiner T. 2002.** « Hépatologie Clinique », Paris: Flammarion, Edition 2 ; 2148p.
- **Wu R., Cui X., Dong W., Zhou M., Simms H.H et Wang P. 2006.** Suppression of hepatocyte CYP1A2 expression by Kupffer cells via AhR pathway: the central role of proinflammatory cytokines. *Int. J. Mol. Med. 18 :* 339-46.

Y

- **Yao N., Reichert P., Taremi S., Prosis W et 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.
- **Yang C.C., Huang E.Y., Li H-C., Su P-Y et Shih C. 2014.** Nuclear export of human hepatitis B virus core protein and pregenomic RNA depends on the cellular nxf1-p15 machinery. E10-66-83 p.

**Z**

- **Zarski Jp., Doffoel M., Filoche B., Marcellin P., Samuel D et Bedossa B. 2008.** Hépatite C, cirrhose et carcinome hépatocellulaire. *Gastroentérol. Clin et biol*;32: S117–S120.
- **Zhang X., Lu W et Zheng Y. 2016.** In situ analysis of intrahepatic virological events in chronic hepatitis B virus infection. *J. Clin. Invest*, 126: 1079–1092.
- **Zoulim F et Locarnini S. 2009.** Hepatitis B virus resistance to nucleosotide analogues. *Gastroenterology*; 137:1593-608 e1-2.

## **Résumé**

Les hépatites virales constituent un problème mondial de santé publique, qui cause chaque année 1,64 millions de décès. Les plus graves des hépatites est hépatite B et C du fait de son évolution vers la cirrhose et le carcinome. Dans le monde plus de 2 milliards des personnes ont été infectées par le VHB et VHC et plus de 325 millions d'entre elle ont une infection chronique. L'hépatite B et C sont transmises par voie sanguine, essentiellement par usage de matériel contaminé. Le traitement de l'infection chronique par le VHB et VHC a fait progrès au cours de la dernière décennie, mais son efficacité restée insuffisante.

Finalement les préventions restent toujours les meilleurs moyens pour lutte contre cette maladie infectieuse tels que la sensibilisation de population pour réduire les risques de transmission.

**Mots clés :** Hépatite, Virus, VHB, VHC, AgHBs,

## **Abstract**

Viral hepatitis is a worldwide public health problem, which causes 1.64 million deaths each year. The most serious forms of hepatitis are B and C, due to their evolution towards cirrhosis and carcinoma. Worldwide more than 2 billion people have been infected with HBV and HCV and more than 325 million of them have a chronic infection. Hepatitis B and C are transmitted through the use of contaminated material. The treatment of chronic infection by HBV and HCV has made progress over the last decade, but its effectiveness has remained insufficient.

Finally, prevention is still the best way to fight this infectious disease, such as raising public awareness to reduce the risk of transmission.

**Key words:** Hepatitis, Virus, HBV, HCV, AgHBs.