

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**Université Constantine I  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale**



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Biologie Animale**

**Spécialité : Immunologie et Oncologie**

**Intitulé :**

---

**ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA FIBROSE CHEZ DES  
PORTEURS CHRONIQUES DE L'HÉPATITE B ET C**

---

**Présenté et soutenu par : MOHAMMED CHERIF Férial**

**Le :**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** M<sup>me</sup>. NAIMI Dalila : Professeur au Département de Biologie Animale.  
Université Mentouri Constantine.

**Encadreur :** Mr. BOUDAH Abdennacer : MCA à l'Ecole Nationale Supérieure de Bio-  
technologie. Constantine.

**Co-encadreur :** Dr. BOUDERSA Farid : Infectiologue à l'Etablissement Hospitalier d'Ain  
M'Lila (Médecine Interne).

**Examineur :** M<sup>elle</sup> ELOUAR Ibtissem : Docteur au Département de Biologie Animale.  
Université Mentouri Constantine.

**Année universitaire  
2014 - 2015**

## *Remerciements*

*Premier et grand remerciement à ALLAH qui nous a donné la force, la patience, la volonté et par sa grâce on a réussi à achever ce travail.*

*J'exprime ma sincère gratitude à Mr Berghisse Slim pour sa précieuse et honorable aide dans l'orientation de ce travail.*

*Je remercie infiniment Ma cousine Lounici Lamia pour son humble et précieuse orientation.*

*J'adresse mes respectueux remerciements à Madame le Professeur NAIMI DALILA qui m'a fait l'honneur d'avoir accepté de présider le jury de ce mémoire.*

*Mes profonds remerciements aux respectueux Dames et Messieurs les membres du jury : Madame NAIMI, M<sup>elle</sup> ELOUAR, Monsieur BOUDAH et Docteur DOUDARSA d'avoir accepté de faire partie du jury et pour leur attention.*

*Je suis reconnaissante à l'égard du directeur d'Hôpital d'Ain M'Lila Monsieur ZARROKI LAARBI, ainsi que tous les responsables et employés du laboratoire qui m'ont accordé leur aide et encouragement.*

*Je tiens sincèrement à remercier toute personne ayant collaboré de loin ou de près a réalisé ce travail.*

## *Dédicaces*

Je dédie ce travail premièrement  
à toute personne souffrant d'une Hépatite chronique

A la mémoire de mon père

La mort a arraché précocement à notre affection juste avant  
l'aboutissement de mes études. Les mots me manquent pour dire  
à quel point je regrette ton absence à mes côtés en ce jour solennel.  
Ce travail t'est dédié en témoignage de ma plus grande affection.

A ma mère

Vous avez consenti d'énormes sacrifices pour le succès de mes études.  
Grâce à vos prières et à vos bénédictions, à votre soutien constant et  
multiforme, votre fille voit aujourd'hui le couronnement de ses efforts.  
Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance filiale.

A mes Frères, la femme de mon frère, mes sœurs, leurs maris, ces enfants  
et à toute ma grande famille. Merci pour votre soutien moral et pour vos  
encouragements tout au long de ces années. Mon succès et aussi le vôtre.

A mes maîtres du primaire, du secondaire, ainsi qu'à mes guides spirituels en  
reconnaissance pour leurs dévouements et pour leurs conseils avisés qui ont  
constamment éclairé ma route.

A mes amies **Fatima** et **khawla**. Merci beaucoup pour vos aides et soutien.

A tous mes collègues, merci pour les moments agréables que nous avons  
passés tout au long de notre cursus.

A mes amies : Hanane, Oumayma, Nadia, Nabila, Nassima, Imène, Wafa, . . . .  
Amies d'hier, d'aujourd'hui et pour toujours. En souvenir des moments  
passés ensemble, je vous dédie ce travail en signe de reconnaissance, de  
respect et d'amour. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A tous ceux, qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à  
l'aboutissement de ce travail.

## *Table des matières*

Liste des figures.....	08
Liste des photographies.....	09
Liste des tableaux.....	10
Liste des abréviations.....	(11-12)
Introduction.....	13
 <b>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>Chapitre I : La Fibrose Hépatique</b>	
<b>I. Rôles et particularités générales du foie.....</b>	<b>14</b>
<b>II. La fibrogenèse hépatique.....</b>	<b>16</b>
<b>II.1. Introduction.....</b>	<b>16</b>
<b>II.2. Définition.....</b>	<b>16</b>
<b>II.2.1. La matrice extracellulaire.....</b>	<b>17</b>
<b>II.2.2. Les cellules fibrogéniques du foie.....</b>	<b>17</b>
<b>II.2.2.1 Origine et types des cellules fibrogéniques .....</b>	<b>17</b>
<b>II.2.2.2. Propriétés des cellules fibrogéniques.....</b>	<b>19</b>
<b>II.3. Stratégie antifibrosante.....</b>	<b>19</b>
<b>II.3.1. Prévention de l'activation des cellules fibrogéniques par des agents anti-                 inflammatoires.....</b>	<b>19</b>
<b>II.3.2 Antioxydants.....</b>	<b>20</b>
<b>II.3.3. Inactivation des propriétés fibrogéniques des myofibroblastes hépatiques.....</b>	<b>20</b>
<b>II.3.4. Stimulation de l'apoptose des cellules fibrogéniques et restauration de la                 fibrolyse.....</b>	<b>20</b>
<b>II.3.5. Antagonistes du système rénine-angiotensine (SRA).....</b>	<b>20</b>

II.3.6. Modulation du système cannabinoïde.....	20
<b>Chapitre II : Fibrose d’origine virale : Hépatite B et C</b>	
<b>III. Fibrose d’origine virale : Hépatite B et C.....</b>	<b>21</b>
<b>III.1. Les hépatites chroniques virales.....</b>	<b>21</b>
<b>III.1.1. L’hépatite chronique virale.....</b>	<b>21</b>
<b>III.1.1.1. Introduction.....</b>	<b>21</b>
<b>III.1.1.2. Historique.....</b>	<b>21</b>
<b>III.1.1.3. Epidémiologie du VHB.....</b>	<b>22</b>
<b>III.1.1.4. Mode de transmission.....</b>	<b>22</b>
<b>III.1.1.5. Aspects virologiques.....</b>	<b>23</b>
<b>III.1.1.6. Aspects sérologiques.....</b>	<b>25</b>
<b>III.1.1.7. Physiopathogénie.....</b>	<b>26</b>
<b>III.1.1.8. Histoire naturelle de l’infection virale B.....</b>	<b>27</b>
<b>III.1.1.9. Etude clinique.....</b>	<b>29</b>
<b>III.1.1.10. Circonstances diagnostiques multiples.....</b>	<b>30</b>
<b>III.1.1.11. Syndromes cliniques associés.....</b>	<b>33</b>
<b>III.1.1.12. Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>35</b>
<b>III.1.2. L’hépatite virale C.....</b>	<b>36</b>
<b>III.1.2.1. Introduction.....</b>	<b>36</b>
<b>III.1.2.2. Historique.....</b>	<b>36</b>
<b>III.1.2.3. Epidémiologie du VHB.....</b>	<b>36</b>
<b>III.1.2.4. Mode de transmission.....</b>	<b>36</b>
<b>III.1.2.5. Virologie.....</b>	<b>36</b>
<b>III.1.2.6. Physiopathogénie.....</b>	<b>37</b>

III.1.2.7. Etude clinique.....	39
III.1.2.8. Manifestations extra-hépatiques.....	42
III.1.2.9. Co infections virales.....	42
III.1.2.10. Histopathologie.....	43
III.1.2.11. Prise en charge thérapeutique.....	46
III.1.2.12. La transplantation hépatique.....	46
III.1.2.13. Hépatite C : une nouvelle piste vaccinale.....	46
IV. La progression et régression de la fibrose hépatique .....	47
IV.1. La progression de la fibrose.....	47
IV.2. La Régression de la fibrose hépatique.....	47
V. Les complications de la fibrose : stade cirrhose.....	48
V.1. Définition et physiopathologie.....	48
V.2. Décompensation de la cirrhose.....	49
V.2.1. L'hypertension portale et varices œsogastriques.....	49
V.2.2. L'ascite et syndrome hépatorénale.....	50
V.2.3. Le carcinome hépatocellulaire.....	51
<b>Chapitre III : Evaluation de la fibrose</b>	
VI. Evaluation invasive de la fibrose : la ponction biopsie hépatique (PBH).....	52
VI.1. Introduction.....	52
VI.2. Voies de ponction biopsie hépatique.....	52
VI.2.1. Ponction biopsie hépatique transpariétale.....	52
VI.2.2. Ponction biopsie hépatique transveineuse.....	53
VI.3. Les principales indications de ponction biopsie hépatique.....	53
VI.4. Bilan pré-biopsie et contre-indication.....	54
VI.5. Risques et limites de la biopsie.....	55

<b>VI.5.1. Complications majeures.....</b>	<b>55</b>
<b>VI.5.2. Complications mineures.....</b>	<b>55</b>
<b>VI.5.2.1. Erreur d'échantillonnage.....</b>	<b>55</b>
<b>VI.5.2.2. Variabilité entre anatomo-pathologistes.....</b>	<b>55</b>
<b>VI.5.2.3. Cout important.....</b>	<b>56</b>

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

### **Matériels et Méthodes**

<b>I. Matériels.....</b>	<b>57</b>
<b>I.1. Population d'étude.....</b>	<b>57</b>
<b>I.2. Matériels techniques.....</b>	<b>57</b>
<b>I.3. Produits et réactifs.....</b>	<b>58</b>
<b>II. Méthodes.....</b>	<b>(69-60)</b>

### **Résultats et Discussion**

<b>I. Résultats.....</b>	<b>61</b>
<b>I.1. Etude de l'hépatite chronique virale B et C.....</b>	<b>61</b>
<b>I.1.1. Nombre de cas d'hépatites chroniques virales recrutés par années.....</b>	<b>61</b>
<b>I.1.2. Répartition de l'hépatite chronique virale B selon l'âge et le sexe.....</b>	<b>62</b>
<b>I.1.3. Répartition de l'hépatite chronique virale C selon l'âge et le sexe.....</b>	<b>63</b>
<b>I.2. Etude de la fibrose chez des porteurs chroniques de l'hépatite B et C.....</b>	<b>64</b>
<b>I.2.1. Répartition du stade de fibrose selon le sexe chez des porteurs chroniques de l'hépatite B.....</b>	<b>64</b>
<b>I.2.2. Répartition du stade de fibrose selon l'âge chez des porteurs chroniques de l'hépatite B.....</b>	<b>65</b>
<b>I.2. Echantillonnage des porteurs chroniques de l'hépatite C.....</b>	<b>66</b>

1.1.1. Répartition du stade de fibrose selon le sexe.....	66
1.1.2. Répartition du stade de fibrose selon l'âge.....	67
I.3. Etude anatomopathologique.....	69
I.3.1. Activité et stade de fibroses des hépatites chroniques virales B.....	71
I.3.2. Activité et stade de fibroses des hépatites chroniques virales C.....	71
I.3.3. Observation microscopique.....	72
I.3.3.1. Etude histologique de l'hépatite chronique C.....	(72-73)
I.3.3.2. Etude histologique de l'hépatite chronique B.....	(74-75)
II. Discussion.....	(76-77)
Conclusion et Perspectives.....	(78-79)
<b>Références Bibliographiques</b>	
<b>Résumé en Arabe</b>	
<b>Résumé en Anglais</b>	
<b>Résumé en Français</b>	

---

*Liste des figures*

<b>Figure 01:</b> L'unité fonctionnelle hépatique : Le lobule.....	14
<b>Figure 02:</b> Modifications de l'espace de Disse au cours de la fibrogenèse hépatique.....	16
<b>Figure 03:</b> Origine et principales propriétés des cellules fibrogéniques.....	18
<b>Figure 04:</b> Histoire naturelle de l'infection virale B.....	29
<b>Figure 05:</b> Mécanismes de régression de la fibrose.....	48
<b>Figure 06:</b> Fréquence de recrutement des hépatites chroniques.....	61
<b>Figure 07:</b> Répartition de l'hépatite chronique virale B selon l'âge et le sexe durant 5 ans (2009-2013).....	62
<b>Figure 08:</b> Répartition de l'hépatite chronique virale C selon l'âge et le sexe durant 5 ans (2009-2013).....	63
<b>Figure 09:</b> Répartition de la fibrose chez des porteurs chroniques de l'hépatite B selon le sexe.....	64
<b>Figure 10:</b> Répartition de la fibrose chez des porteurs chroniques de l'hépatite B selon l'âge.....	65
<b>Figure 11:</b> Répartition de la fibrose chez des porteurs chroniques de l'hépatite C selon le sexe.....	66
<b>Figure 12:</b> Répartition de la fibrose chez des porteurs chroniques de l'hépatite C selon l'âge.....	67
<b>Figure 13:</b> Aspect histologique des stades de score METAVIR.....	70

*Liste des photographies*

**Photo 01 :** Image d'un foie cirrhotique .....49

**Photo 02:** Image du foie atteint d'un carcinome hépatocellulaire .....51

**Photo 03:** Ponction biopsie hépatique transpariétale.....52

**Photo 04:** Une automate (Appareil de déshydratation).....57

**Photo 05:** Appareille d'inclusion (ou d'enrobage).....58

**Photo 06:** Un microtome.....58

**Photo 07:** Hépatite chronique C modérée F2.....72

**Photo 08:** Hépatite chronique C d'activité marquée A3.....72

**Photo 09:** Hépatite chronique C d'activité marquée A3 et fibrose sévère F3.....73

**Photo 10:** Hépatite chronique C d'activité marquée A3 et fibrose sévère F3: fibrose réalisant un pont porto-porte.....73

**Photo 11:** Hépatite chronique B d'activité histologique modérée A2 et fibrose absente F0...74

**Photo 12:** Hépatite chronique B d'activité et fibrose modérée A2F2.....74

**Photo 13:** Hépatite chronique cirrhogène d'étiologie B.....75

---

*Liste des tableaux*

<b>Tableau 01:</b> Utilité de la ponction biopsie hépatique en pratique clinique .....	<b>(53-54)</b>
<b>Tableau 02:</b> Résultats des hépatites chroniques virales par années.....	<b>61</b>
<b>Tableau 03:</b> Résultats de l'hépatite chronique B selon l'âge et le sexe par années.....	<b>62</b>
<b>Tableau 04:</b> Résultats de l'hépatite chronique C selon l'âge et le sexe durant 5 ans (2009-2013).....	<b>63</b>
<b>Tableau 05:</b> Résultats du stade de fibrose selon le sexe (Hépatite B).....	<b>64</b>
<b>Tableau 06:</b> Résultats du stade de fibrose selon l'âge (Hépatite B).....	<b>65</b>
<b>Tableau 07:</b> Pourcentage du stade de fibrose selon l'âge (Hépatite B).....	<b>65</b>
<b>Tableau 08:</b> Résultats du stade de fibrose selon le sexe (Hépatite C).....	<b>66</b>
<b>Tableau 09:</b> Résultats du stade de fibrose selon l'âge (Hépatite C).....	<b>67</b>
<b>Tableau 10:</b> Pourcentage du stade de fibrose selon l'âge (Hépatite C).....	<b>67</b>
<b>Tableau 11:</b> Score de METAVIR.....	<b>69</b>
<b>Tableau 12:</b> Activités et stades de fibrose des hépatites chroniques virales B.....	<b>71</b>
<b>Tableau 13:</b> Activités et stades de fibrose des hépatites chroniques virales C.....	<b>71</b>

## *Liste des abréviations*

**A** : Activité

**Ac** : Anti-corps

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AFEF** : Association française pour l'étude du foie

**Ag HBc** : Antigène de capsid de l'hépatite B

**Ag HBe** : Antigène e de l'hépatite B

**Ag HBs** : Antigène de surface de l'Hépatite B

**ALAT** : Alanine amino transférase

**ARN**: Acide ribonucléique

**AT1**: Angiotensine Receptor 1

**BMI**: Body mass index

**CB1/2**: Cannabinoïde Receptor type 1

**CD** : Marqueur de Différenciation (Cluster of Differentiation)

**CEF** : Cellules étoilées du foie

**CHC**: Carcinome hépatocellulaire

**CTGF**: Connective tissue growth factor

**CTL** : Cytotoxic T Lymphocytes

**F**: Fibrose

**Fas** : Récepteur de Fas ligand

**GPH**: Gradient de la pression hépatique

**HTP**: Hypertension portale

**IFN $\alpha/\beta$**  : Interféron alpha/béta

**IFN $\gamma$**  : Interféron gamma

- MEC** : Matrice extracellulaire
- MMP** : Métalloprotéinases
- NA**: non adapté
- NAFLD**: Non alcoholic fatty liver disease
- NK**: Natural Killer cell
- NKT**: Natural Killer T cell
- OMS** : Organisation mondiale de la santé
- PBH** : Ponction biopsie hépatique
- PCR** : Polymerase chain reaction
- PDGF**: Platelet- derived growth factor
- PEG-IFN $\alpha$**  : L'interféron alpha pégylé
- SNFGE** : Société nationale française de gastro-entérologie
- SOS** :
- SRA**: System Renine Angiotensine
- TGF**: Transforming growth factor
- Th1**: T cell Helper type 1
- TIMP**: Tissue of métalloprotéinases
- TNF** : Tumour Necrosis Factor
- VEGF**: Vascular endothelial growth factor
- VG**: Varices gastriques
- VHB** : Virus de l'hépatite B
- VHC**: Virus de l'hépatite C
- VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine
- VO**: Varices œsophagiennes

# Introduction

La fibrose hépatique est la principale conséquence lésionnelle de toute agression chronique du foie. Le stade de fibrose est important à préciser dès le diagnostic d'une hépatopathie chronique et même au cours de l'évolution du fait de son impact sur l'incidence des complications et sur le suivi médical [1].

Elle est due à un processus de cicatrisation exagérée, qui se caractérise par l'accumulation progressive dans le foie d'une matrice extracellulaire de composition altérée, résultant d'un déséquilibre entre synthèse, dépôt et dégradation de ces constituants [2].

Les principales causes de la fibrose hépatique sont : les hépatites virales chroniques B et C, l'intoxication alcoolique, les stéatopathies non alcooliques et l'hémochromatose génétique [3]. La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie. Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves [3].

L'examen histologique des pièces de ponction biopsie hépatique (PBH) reste l'examen de référence pour évaluation de la fibrose. Cependant, ses limites ont incité à développer des tests non invasifs de diagnostic [1].

Le but de notre travail est de déterminer les caractéristiques cliniques, et anatomopathologiques de la fibrose du foie à travers une étude au niveau du Laboratoire d'Anatomie Pathogène d'Etablissement Hospitalier « AMIRAT SLIMENE » AIN M'LILA durant l'année 2013/2014.

Notre mémoire comporte trois parties ; la 1<sup>ère</sup> synthétisant les éléments fondamentaux du foie, de la fibrose hépatique et de l'hépatite B et C, dans la 2<sup>ème</sup> partie présentant l'évaluation de cette pathologie, du matériel et des méthodes utilisés, les résultats obtenus et leur discussion forme la 3<sup>ème</sup> partie.

Ce travail est le premier du genre réalisé au niveau du Laboratoire d'Anatomie Pathogène à AIN M'LILA.

Son intérêt réside:

L'évaluation de la fibrose hépatique est également essentielle à préciser avant que la situation ne s'aggrave dans les hépatites chroniques virales B et C permettant d'espérer une réduction des complications responsables de la mortalité de ces affections.

# PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

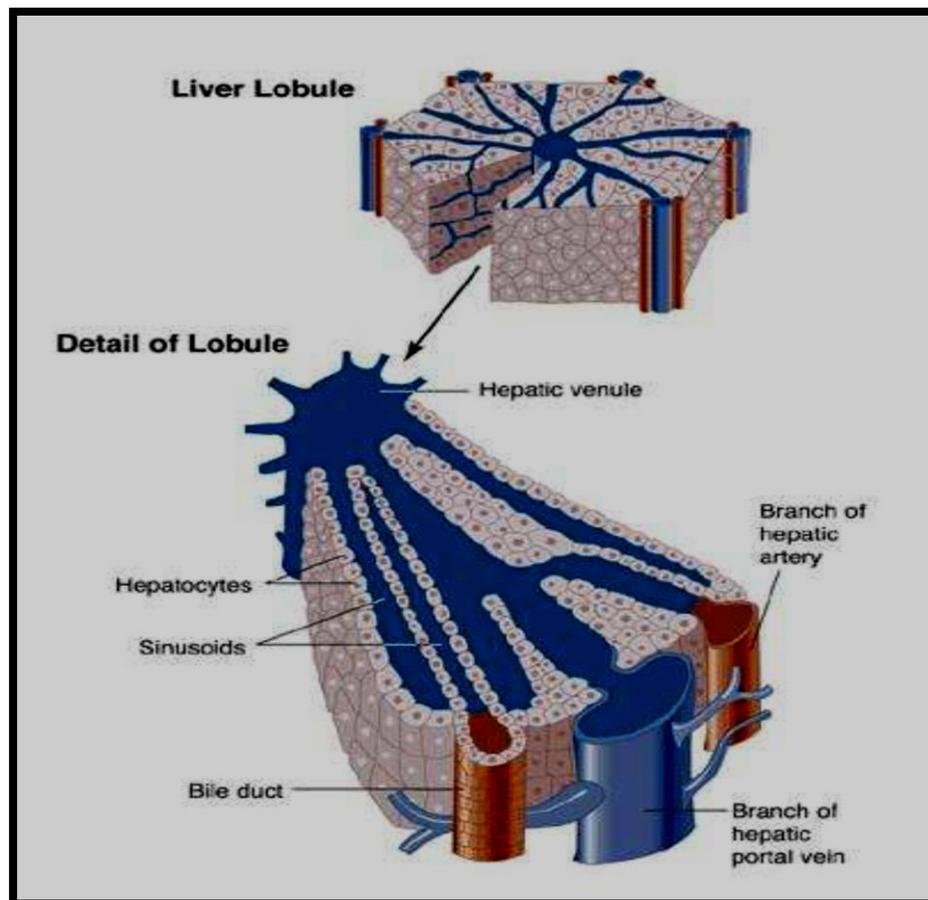
**CHAPITRE I :**  
**LA FIBROSE HÉPATIQUE**

### I. Rôles et particularités générales du foie

En plus d'être l'organe le plus volumineux du corps humain, dont il représente 2% du poids total, le foie est aussi l'un des plus importants. Il est l'organe réalisant le plus de transformations chimiques et possède des fonctions d'épuration, de synthèse, de stockage et immunologiques.

Le foie est un organe constitué de deux lobes asymétriques, gauche et droite, n'est pas innervé mais abondamment vascularisé. Le sang oxygéné lui parvient via l'artère hépatique et le sang riche en nutriments en période postprandiale du tube digestif via la veine porte. Ceux-ci se mélangent au niveau des sinusoides. Le retour veineux est assuré par les veines hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure.

Il est constitué à 80% de cellules hépatiques (hépatocytes) organisées en travées autour des sinusoides. L'unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique (figure 01) [04].



**Figure 01 :** L'unité fonctionnelle hépatique : le lobule [04]

Ses échanges avec le reste du corps se font pour la plupart à travers sa double irrigation sanguine qui se termine par une multitude de capillaires jusqu'à l'intérieur du foie. D'autres types cellulaires sont présents tels que les cellules des canaux biliaires, endothéliales, de

Küppfer (macrophages), de Ito (fonction métabolique de la vitamine A et des lipides et qui fabriquent aussi la matrice extracellulaire autour de cellules endothéliales), ovales (cellules pluripotentes permettant la régénération du foie) et des lymphocytes intra-hépatiques [04].

Il joue un rôle important au niveau du métabolisme des glucides puisqu'il décompose l'insuline, il s'y produit la néoglucogenèse (transformation d'acides aminés en glucose), la glycogénolyse (transformation du glycogène en glucose) et son opposé, la glyconéogenèse.

Le foie est aussi le plus important régulateur de glycémie sanguine (et plus précisément plasmatique). Il est le seul organe à passer de producteur à stockeur de glucose. On dit qu'il est hypoglycémiant (stockage de glucose sous forme de glycogène) ainsi qu'hyperglycémiant (libère du glucose dans le sang après avoir fait une glycogénolyse) en période de jeûne. Le foie est donc le seul organe hyperglycémiant, bien que le glycogène puisse être stocké ailleurs dans l'organisme (myocytes, adipocytes,...) [04].

Pour ce qui est du métabolisme lipidique, il s'y déroule la synthèse des triglycérides, des lipoprotéines, du cholestérol mais surtout il s'agit du seul lieu de dégradation de ce dernier, via les acides biliaires.

C'est aussi le lieu de recyclage des hématies et des leucocytes, il s'y produit la synthèse de facteurs de coagulation (les fibrinogènes). Il transforme également la bilirubine libre (qui est toxique) due à la dégradation splénique des hématies en bilirubine conjuguée (qui est non toxique).

La fonction la plus connue du foie est celle de détoxification. La clairance hépatique permet la transformation de l'ammoniac en urée et la destruction de nombreuses toxines. Cette clairance peut aussi poser problème puisqu'elle peut éliminer les molécules présentes dans les médicaments durant les traitements, ce qui peut limiter leur efficacité.

Enfin, la particularité du foie qui en fait un organe à part est sa capacité de régénération spontanée. En effet, il est capable de reconstituer jusqu'à 30% de son volume. Ceci est dû aux cellules ovales, cellules souches hépatiques, et aux hépatocytes dormants (en phase G0 du cycle), qui sont capables, en cas de lésion, de retourner en phase G1 et de se multiplier afin de régénérer le tissu [04].

## II. La fibrogenèse hépatique

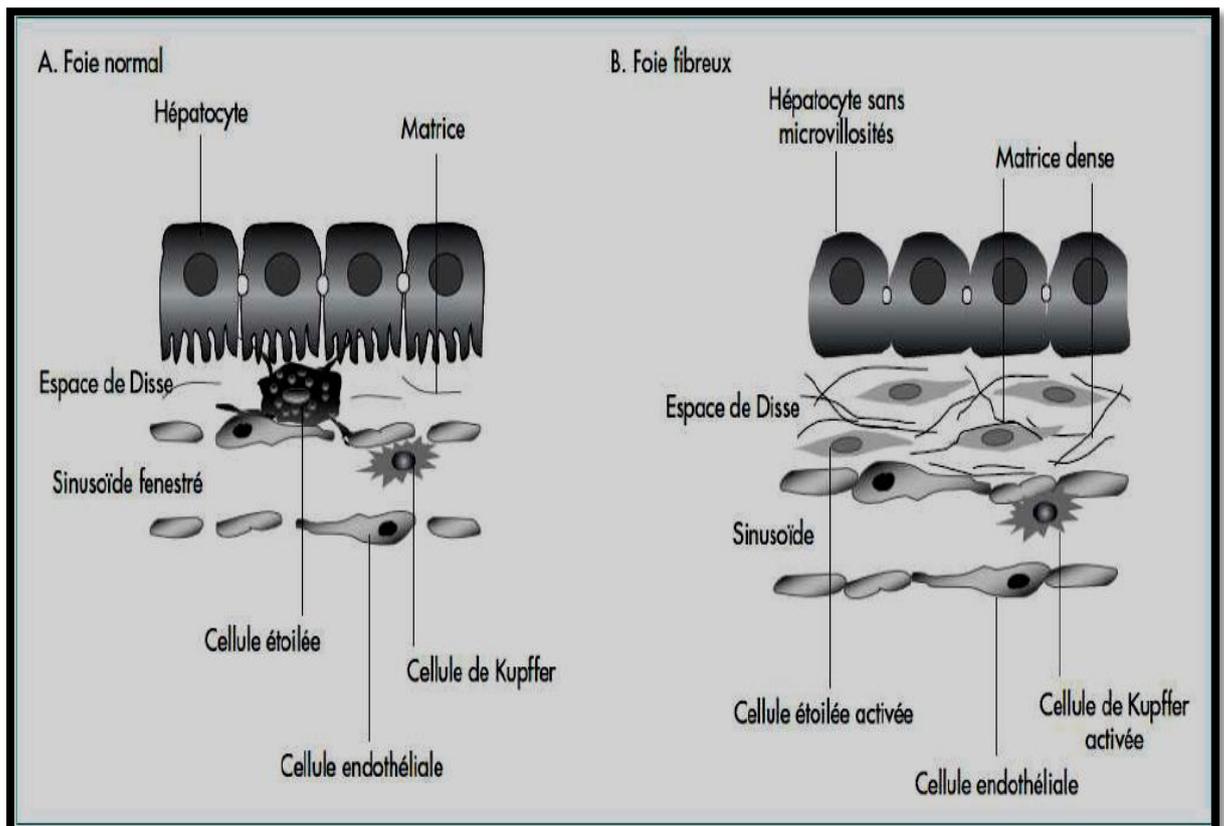
### II.1. Introduction

La fibrose est la conséquence tissulaire d'un mécanisme de fibrogenèse prolongé : c'est le dépôt en excès de tissu fibreux dans le foie. Elle aboutit progressivement à la destruction de l'architecture tissulaire normale où le tissu parenchymateux est progressivement remplacé par du tissu fibreux (matrice extracellulaire) [5].

Il s'agit d'une complication commune à toutes les maladies chroniques du foie essentiellement d'origine virale et alcoolique. La progression de la fibrose, le plus souvent sur 10 à 20 ans, conduit à la cirrhose et à ses complications sévères [2].

### II.2. Définition

La fibrogenèse est un processus dynamique, réactionnel et précoce, caractérisé par la synthèse de molécules constitutives de la matrice extracellulaire (MEC) après «remodelage» de la MEC existante [5]. Ce phénomène est étroitement lié à l'activation des cellules fibrocompétentes dont les principales sont les cellules étoilées du foie (CEF), localisées dans l'espace de Disse entre les hépatocytes et la paroi sinusoidale [5]. Les modifications de l'espace de Disse au cours de la fibrogenèse sont illustrées dans la (figure 02).



**Figure 02 :** Modifications de l'espace de Disse au cours de la fibrogenèse hépatique [5].

### II.2.1. La matrice extracellulaire

La MEC est le tissu d'échafaudage du foie normal et du foie fibrotique. Elle provient de l'assemblage de macromolécules appartenant à plusieurs familles :

- ❖ les collagènes (les collagènes I et III constituent 80 % du collagène total)
- ❖ les glycoprotéines (fibronectine, laminine)
- ❖ l'élastine
- ❖ les protéoglycanes et les glycosaminoglycanes (acide hyaluronique).

La MEC est impliquée dans différents mécanismes : communication intercellulaire, adhésion des cellules, leur migration, leur différenciation, leur croissance et la régulation de leurs gènes. Dans le foie normal, la MEC est surtout limitée à la capsule, autour des gros vaisseaux et dans les espaces portes.

Au cours des hépatopathies chroniques, sous l'effet des agressions, la fibrogenèse dépasse la fibrolyse ce qui conduit à une fibrose pathologique avec des modifications quantitatives et qualitatives, responsables d'une désorganisation de l'architecture hépatique à la fois sur le plan anatomique et fonctionnel. Au cours des hépatopathies virales et biliaires, la fibrose hépatique est à point de départ portal, tandis qu'elle est centrolobulaire au cours des hépatopathies alcooliques [3].

Au cours des atteintes hépatiques aiguës, la lésion initiale, déclenche une réaction inflammatoire, suivie d'une régénération et d'une synthèse de composants matriciels [6,7]. Ce processus permet la cicatrisation de la lésion en restaurant l'architecture normale. En revanche, si la maladie causale se prolonge, l'inflammation devient chronique, et le déséquilibre entre la synthèse et la dégradation s'aggrave et devient irréversible [8].

### II.2.2. Les cellules fibrogéniques du foie

#### II.2.2.1. Origine et types des cellules fibrogéniques

Les cellules à l'origine de la fibrose hépatique sont constituées d'une population myofibroblastiques hétérogènes, d'origine intra- et extra-hépatique.

La contribution de ces différentes populations à la fibrose semble variée au cours du temps et selon les étiologies. Cette notion ouvre des voies nouvelles, notamment en termes de thérapie cellulaire [9].

#### ❖ Cellules étoilées du foie

Les cellules étoilées du foie (CEF) jouent un rôle prépondérant et restent aujourd'hui les cellules fibrogéniques les mieux caractérisées [9]. Dans le foie normal, elles sont localisées dans l'espace sous-endothélial, elles ont un phénotype quiescent et sont principalement impliquées dans le stockage des rétinoïdes. En réponse à une atteinte hépatique aiguë ou

prolongée, les CEF subissent un processus d'activation caractérisé par l'acquisition d'un phénotype fibrogénique myofibroblastique, associant d'importants remaniements morphologiques et fonctionnels (figure 03).

❖ **Autres cellules fibrogéniques d'origine intra-hépatique**

Les fibroblastes portaux sont également des cellules fibrogéniques, notamment au cours de la fibrose d'origine biliaire ou ischémique (Figure 03) [10]. L'acquisition du phénotype myofibroblastique fait intervenir le TGF (Transforming growth Factor) et des signaux mécaniques transmis par les intégrines, liés aux modifications de la tension de la matrice extracellulaire [9].

❖ **Cellules fibrogéniques d'origine extra-hépatique**

Des études expérimentales ont clairement montré que des cellules souches médullaires mésenchymateuses contribuent significativement à la population de myofibroblastes hépatiques associés aux travées de fibrose (Figure 03) [9]. Ces travaux ont également montré que ces myofibroblastes d'origine médullaire jouent un rôle fonctionnel dans la progression de la fibrose [11].

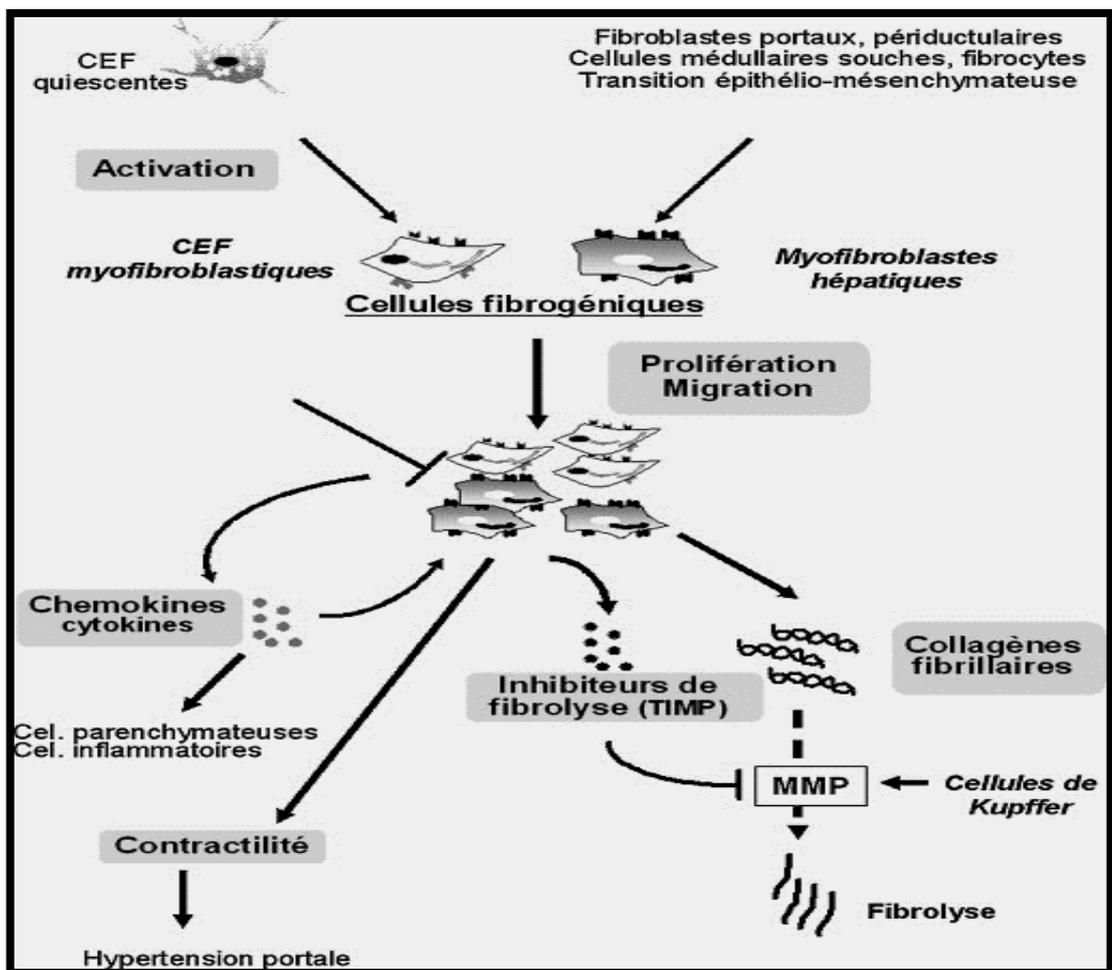


Figure 03 : Origine et principales propriétés des cellules fibrogéniques [9].

CEF : Cellules étoilées du foie.

MMP : Métalloprotéinases matricielles.

TIMP : Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases.

### **II.2.2.2. Propriétés des cellules fibrogéniques**

Sous l'effet de cytokines mitogéniques (PDGF ; VEGF) et de chémokines (PDGF, CXCR3), les CEF myofibroblastiques et les myofibroblastes hépatiques prolifèrent, migrent et s'accumulent dans les zones lésées. Elles produisent des chémokines et des cytokines qui amplifient le recrutement de macrophages ou de polynucléaires. En réponse aux produits de la peroxydation lipidique et aux cytokines fibrogéniques, telles que le TGF ou le CTGF, elles sécrètent un large répertoire de molécules matricielles enrichi en collagènes fibrillaires qui constituent les composants des septa fibreux [9].

A un stade précoce, elles produisent la gélatinase A et la stromélysine qui dégradent la matrice sous-endothéliale normale riche en collagène IV, favorisant ainsi son remplacement par une matrice enrichie en collagènes fibrillaires. De plus, elles sécrètent des inhibiteurs de métalloprotéinases, les TIMP-1 et TIMP-2, qui favorisent leur survie et inactivent les collagénases impliquées dans le turnover des collagènes fibrillaires. L'accumulation de la fibrose résulte donc d'un processus synergique associant la production excessive d'une matrice extracellulaire riche en collagènes fibrillaires et l'inhibition de sa dégradation [12].

### **II.3. Stratégie anti-fibrosante**

Une molécule à visée anti-fibrosante doit impérativement être dotée d'un excellent profil de tolérance autorisant une administration prolongée. Idéalement, ces molécules devraient réduire la progression de la fibrose, mais également favoriser sa régression. Cet objectif suppose inactiver une ou plusieurs étapes de la cascade de la fibrogenèse. L'éradication ou l'inactivation de la cause de l'hépatopathie reste dans tous les cas un objectif prioritaire [9].

La plupart des essais thérapeutiques effectués aboutissaient à des résultats décevants ou non reproductibles. Ces résultats négatifs sont sans doute pour partie liés à des défauts de puissance, des durées de traitement insuffisantes etc....

Parmi les approches thérapeutiques on trouve :

#### **II.3.1. Prévention de l'activation des cellules fibrogéniques par des agents anti-inflammatoires**

L'effet bénéfique des corticoïdes est bien documenté au cours de l'hépatite auto-immune [13]. Les propriétés anti-inflammatoires de l'acide ursodésoxycholique pourraient, en partie, expliquer le bénéfice observé au cours de la cirrhose biliaire primitive.

### **II.3.2. Anti-oxydants**

Les molécules anti-oxydantes telles que la vitamine E, la sylimarine, le resvératrol ou une herbe médicinale « Sho-Saiko-to », préviennent l'activation des cellules fibrogéniques et réduisent la fibrose dans différents modèles [9].

### **II.3.3. Inactivation des propriétés fibrogéniques des myofibroblastes hépatiques**

Des avancées significatives sont apportées par le développement d'antagonistes des cytokines fibrogéniques et de leurs récepteurs. On cite deux exemples :

- ❖ Antagonistes du TGF.
- ❖ Inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinases – antiangiogéniques [9].

### **II.3.4. Stimulation de l'apoptose des cellules fibrogéniques et restauration de la fibrolyse**

Les antagonistes des TIMP (anticorps monoclonaux ou MMP-9 mutante inactive) restaurent la fibrolyse [14]. Il en est de même de la surexpression de métalloprotéinases-1 par thérapie génique [14].

### **II.3.5. Antagonistes du système rénine-angiotensine (SRA)**

Les myofibroblastes hépatiques expriment les récepteurs AT1 et produisent de l'angiotensine II. Celle-ci favorise l'activation du TGF et induit des effets pro-inflammatoires [15].

### **II.3.6. Modulation du système cannabinoïde**

Dans un travail sur des biopsies chirurgicales, il a été montré qu'il existe une induction marquée de l'expression des récepteurs CB1 et CB2 (les récepteurs des cannabinoïdes) dans le foie cirrhotique [16]. Cette observation suggérerait un rôle du système cannabinoïde dans la fibrogenèse.

### III. Fibrose d'origine virale : Hépatite B et C

#### III.1. Les hépatites chroniques virales

L'hépatite chronique signifie un ensemble de maladies hépatiques associant un processus nécro-inflammatoire chronique, qui diffèrent par leur étiologie, leur évolution clinique et leur réponse au traitement.

Le diagnostic est habituellement porté lorsque l'inflammation et la nécrose hépatocyttaire persistent pendant plus de 6 mois.

Les 2 sexes sont atteints et l'infection peut s'observer à tout âge. Les manifestations cliniques varient de formes asymptomatiques à une insuffisance hépatique sévère.

La ponction biopsie hépatique constitue un examen-clé dans le diagnostic et la prise en charge. Elle permet de préciser l'intensité des lésions dont dépendent les modalités thérapeutiques, de juger de l'efficacité des traitements, et de dépister des lésions associées.

L'hépatite chronique est le plus souvent une séquelle d'une infection virale B ou C qui en constitue la principale étiologie. Les 2 affections sont traitables et requièrent un diagnostic précoce et précis [17].

##### III.1.1. L'hépatite chronique virale B

La fibrose est une complication fréquente de l'agression chronique du foie par le virus d'hépatite B.

###### III.1.1.1. Introduction

L'hépatite B représente la principale cause de pathologie hépatique aiguë ou chronique dans le monde, comme par exemple les cirrhoses ou le carcinome hépatocellulaire. L'OMS estime à deux milliards le nombre de personnes ayant été exposé à ce virus, soit une personne sur trois, et près de 10 à 30 millions de nouvelles contaminations par an. Le nombre de porteurs chronique est estimé à plus de 350 millions, avec près de 1 million de décès chaque année [18, 19].

###### III.1.1.2. Historique

Blumberg, en 1964, découvre dans le sang d'un aborigène Australien un antigène « l'antigène australia » en utilisant pour réactif le sérum d'un hémophile Américain polytransfusé. Ce n'est qu'en 1967, que la relation effective entre « l'antigène australia » et l'hépatite B est établie [20].

Les autres systèmes antigène-anticorps (HBs Ag/ anti HBc, HBe Ag/ anti HBe) sont découverts ultérieurement [17].

### III.1.1.3. Epidémiologie du VHB

La prévalence du VHB est de 5,4 % à l'échelle mondiale contre 1 % pour celle du VIH et 3 % pour celle du virus de l'hépatite C [21]. L'Algérie appartient à la zone de moyenne endémicité, avec une prévalence de L'AgHBs de 2,16%, dans la population générale, 1,09% chez le donneur de sang 1,8% à 2,2% chez la femme enceinte et 10,5% chez les hémodialyses. Elle est trois fois plus fréquente que l'hépatite C en pratique hospitalière [22]. Le nombre de cas des hépatites B en Algérie enregistré en 2007 est de 1400 cas [23].

### III.1.1.4. Mode de transmission

Le virus de l'hépatite B est un virus extrêmement contagieux, il est cent fois plus contagieux que le VIH (Virus de l'immunodéficience humaine), et peut rester stable à 25°C pendant sept jours dans du sang séché. Le HBV est effectivement très résistant ; pour l'inactiver dans le sérum il faut une concentration d'hypochlorite de soude de 5 % (eau de Javel pure) [21,24]. Le HBV se transmet par effraction cutanée ou par contact des muqueuses avec du sang ou d'autres liquides organiques contaminés [25].

Les concentrations les plus élevées du virus se retrouvent dans le sang et les lésions suintantes, alors qu'on relève des concentrations modérées dans le sperme et les sécrétions vaginales et faibles dans la salive. Le HBV ne se transmet pas par l'air, l'eau ou les aliments [26].

Les principales voies d'administration sont :

- Transmission par voie parentérale.
- Transmission de la personne à la personne
- Transmission de la mère à l'enfant au cours de la période périnatale.

#### ❖ Transmission parentérale

Le virus de l'hépatite B peut être transmis par transfusion de sang ou de produits sanguins provenant de porteurs de l'HBV; surtout après transfusions répétées. Mais, cette transmission est devenue rare depuis l'introduction obligatoire du dépistage de l'Ag HBs dans le sang des donneurs en 1971 [27,28].

La transmission parentérale est aussi représentée par la toxicomanie par voie veineuse, ainsi que la manipulation par le personnel soignant de seringues, aiguilles ou autres instruments ayant pu être contaminés et mal stérilisés, sans oublier toutes les interventions chirurgicales même sans transfusion de sang [29], interventions dentaires, examens médicaux exigeant un cathéter, acupuncture, tatouage et " body piercing " [30].

### ❖ Transmission de personne à personne

La contagiosité de l'HBV est liée à la présence du virus dans la plupart des liquides biologiques, notamment salive [31] et sécrétions génitales [32], et ce à des titres infectieux souvent très élevés, pouvant atteindre  $10^9$  virus/ml [33].

Etant donnée la résistance du virus en milieu extérieur, les transmissions intra-familiales sont assez fréquentes et favorisées dans des situations aussi bénignes que l'échange de coupe ongles, de brosses à dents ou de rasoirs.

Il faut noter que la transmission de l' HBV d'un enfant à un autre est le cas le plus fréquent [34].

### ❖ Transmission périnatale

Le principal mode de contamination de l'enfant se fait par transmission verticale au moment de l'accouchement par micro-transfusions materno-fœtales, ou par contact avec des liquides biologiques porteurs de virus. La transmission in utero est très rare, hormis dans le contexte d'une infection aiguë de la mère au cours du troisième trimestre, mais quand elle existe elle se ferait selon deux modes : par voie hématogène par infection des cellules endothéliales des capillaires du placenta, ou par voie cellulaire par transmission trans-placentaire de cellule à cellule [35].

### III.1.1.5. Aspects virologiques

#### ❖ Structure du virus

Le virus de l'hépatite B est un petit virus ADN, du groupe des hépadnavirus, de  $2 \times 10^6$  de poids moléculaire, enveloppé, de 42 nm, avec une structure particulière ; il est circulaire, bicatenaire, mais seulement sur 50 à 80% de sa longueur. Il comporte une longue chaîne de 3200 nucléotides et une chaîne courte de 2700 à 2800 nucléotides contenant 4 brins de lecture ouverts codant des protéines structurales et non structurales. Le DNA viral et la DNA polymérase sont entourés par l'Ag B du corps (Ag HBc), lui-même entouré par une enveloppe lipoprotéique contenant l'Ag B de surface (Ag HBs) [36].

L'ADN présente 4 régions codantes : la région pré-S/S code les protéines de l'enveloppe, la région pré-C/C code pour les protéines de la capsid (gène C) et l'Ag HBe.

La région P code la DNA polymérase, qui sert également de fonction de transcriptase reverse, et la région X code pour une protéine trans-activatrice [37].

#### ❖ Géotypes et sous types

Les déterminants antigéniques spécifiques incluant le déterminant commun à tous les Ag HBs «a», auquel s'ajoute des déterminants spécifiques de sous-types diversement associés adw, adr, ayw, ayr, ont une importance épidémiologique essentielle.

Le VHB présente une variabilité génétique et de sous types antigéniques considérable. 7 génotypes sont connus, désignés par des lettres capitales de A à G [38, 39]. Leur distribution géographique est distincte [40, 41]; le B et le C sont fréquents en Asie et en Orient ; le A et le D sont ubiquitaires et prédominent en Occident ; le E est limité à l'Afrique de l'Ouest ; le F prédomine en Amérique Centrale et du Sud [42, 43]. Le génotype G a été récemment rajouté à la liste de l'alphabet ; sa distribution reste à déterminer [39].

Il a été suggéré que le génotype B est associé au développement du carcinome hépatocellulaire chez les sujets jeunes, alors que le génotype C est associé à une hépatopathie sévère, une fréquence élevée de mutations et un faible taux de réponse à l'interféron alpha [44, 45].

### ❖ Variants VHB

A côté du virus rencontré le plus fréquemment, dit virus "sauvage", des mutations du VHB ont été décrites au niveau des différents brins de lectures. Le passage par une rétrotranscription pour sa répllication avec une DNA polymérase ne corrige pas ces erreurs ; 3 catégories de mutations sont possibles.

➤ **Variants sélectionnés par l'immunoprophylaxie :** Variants B par mutations du gène S, principalement localisées au sein de la protéine de l'enveloppe portant le déterminant «a» [46].

La perte du déterminant immunitaire commun «a» de l'Ag Hbs empêche toute protection, entraînant une infection VHB chez des personnes vaccinées [47].

Ces variants peuvent également échapper à la reconnaissance par les kits commerciaux utilisés dans les tests sérologiques pour la détection de l'Ag Hbs. Les sujets restent asymptomatiques, longtemps porteurs du seul Ac anti-Hbc [48, 49].

➤ **Mutants pré-core sélectionnés par la réponse immunitaire anti-Hbe :** Il est possible de détecter simultanément dans le sérum le DNA VHB et l'anticorps anti-Hbe [50, 51]. La proportion de cette forme est croissante, particulièrement dans les pays Méditerranéens et en Asie [52, 53].

Cette situation, est liée à l'apparition d'une modification nucléotidique en position 1896 (G à A) entraînant l'apparition d'un codon stop (TGG à TAG), qui empêche la formation de la protéine pré-C, rendue incapable de synthétiser l'Ag Hbe [54, 55]. Elle représente une phase tardive de l'histoire naturelle de l'infection VHB chronique qui se développe après la séroconversion anti-HBe.

Le diagnostic repose sur la présence de l'Ag HBs, la négativité de l'Ag HBe, des ALAT élevées et la présence du DNA B sérique après exclusion des autres causes d'hépatopathies.

Le diagnostic différentiel avec les porteurs inactifs de l'Ag HBs repose sur le suivi de près des ALAT et de la virémie ; l'histopathologie confirme le diagnostic et évalue la sévérité de l'hépatopathie [56]. L'évolution clinique diffère de la forme classique ; elle est habituellement plus sévère [51, 57].

➤ **Variants sélectionnés par les inhibiteurs de la polymérase :** Il s'agit de mutations de résistance à la 3TC, sous traitement prolongé aux analogues nucléotidiques, portant sur le gène P de la DNA polymérase [58].

### III.1.1.6. Aspects sérologiques

La sérologie virale B s'est extrêmement raffinée grâce aux progrès significatifs de la biologie moléculaire et de la technologie d'anticorps monoclonaux. Le système Ag / Ac Hbs, Anti-Hbc et Ag Hbe est spécifique, sensible et a une grande importance clinique.

**L'Ag HBs** est le principal marqueur sérique d'infection ; il est présent dans le cytoplasme des hépatocytes.

**L'Ag HBc** est la nucléocapside contenant le DNA viral, codé par la région pré-C.

Les Ag HBc exprimés à la surface des hépatocytes, induisent une immunité cellulaire cruciale pour l'élimination des cellules infectées. Il est présent dans le noyau des hépatocytes infectés et n'apparaît pas libre dans le sérum.

**L'Ag HBe** sert de marqueur de la réplication virale. On ne le trouve que lorsque le sérum contient de l'Ag HBs. A un stade ultérieur, contemporain de l'intégration virale, l'Ag HBe fait place à l'Ac anti-HBe, tandis que disparaissent les marqueurs de réplication [59].

La clairance de l'Ag Hbe et du DNA viral B sérique ne reflète cependant pas nécessairement l'éradication de la réplication [60].

**L'anticorps anti-HBc** est détecté chez tous les patients exposés au VHB.

Les immunoglobulines type IgM anti HBc, associées à une infection aiguë, disparaissent habituellement 4 à 6 mois après. Elles se repositivent en cas de réactivation d'une forme chronique [61]. On distingue une infection récente d'une exacerbation aiguë chez un porteur chronique grâce aux titres très élevés des IgM anti-HBc.

**La positivité isolée des anticorps anti-HBc n'est pas spécifique;** il peut s'agir soit d'une infection B ancienne résolue avec disparition des Ac anti-HBs, soit de la phase fenêtre de l'infection VHB ou d'un stade tardif de la séroconversion. Chez la majorité, il s'agit au contraire, d'une infection B occulte non résolue ou d'une infection chronique à un état réplcatif tardif ou faible [62, 63].

Les porteurs chroniques du VHB sont habituellement Ag HBs sérique positif ; chez quelques sujets cependant, cet Ag ne peut être détecté par les tests sérologiques de routine. La

coexistence d'une hépatopathie chronique DNA VHB positif à la PCR et Ag HBs négatif est documentée ; elle compte pour une proportion importante des étiologies des hépatopathies chroniques d'étiologie indéterminée [64].

**Les Ac anti-HBe** apparaissent après la disparition des Ag HBe et la fin de la réplication virale.

**L'Ac anti-Hbs** confère une immunité protectrice. Il est détectable chez les patients guéris d'une hépatite aiguë et ceux immunisés par la vaccination. Il peut devenir indétectable chez les patients complètement guéris de l'infection. Sa disparition spontanée au cours des formes chroniques est largement attribuée à la clairance de la virémie ; elle est dépendante de l'âge des porteurs chroniques [65].

La présence du DNA viral B sérique est la meilleure indication de la réplication virale active. Sa détection est indispensable avant le traitement et le suivi thérapeutique. Cependant, les différents seuils des tests disponibles ( $10^2$  à  $10^5$  copies/ml), l'absence de standardisation des différents tests, et l'inexistence d'équivalence entre les résultats de quantification limitent la portée d'éventuelles recommandations [66, 67].

### **III.1.1.7. Physiopathogénie**

Le virus de l'hépatite B n'est pas cytopathogène ; les lésions hépatiques au cours des hépatites chroniques sont secondaires à une médiation immunitaire. Un système immunitaire intact est vital dans la détermination de lésions hépatocellulaires et de la clairance virale [68, 69].

La réponse immune complète est associée à une grande possibilité de clairance virale et à des lésions hépatiques plus sévères.

Les mécanismes d'élimination virale impliquent une destruction des hépatocytes infectés par les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et ou les cellules NK, qui reconnaissent le core viral et les antigènes e membranaires associés aux molécules MHC-I à la surface hépatocytaire, via le système Fas/Perforine [69, 70].

Les lymphocytes CD4+ liés au complexe MHC-II reconnaissent les fragments peptidiques dérivés des protéines virales présentés principalement par les macrophages. Leur identification conduit à la stimulation de la prolifération cellulaire et de la synthèse des cytokines aidant la réponse cellulaire B.

Le type de réponse immunitaire dépend de la réaction entre les peptides du VHB présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité et les récepteurs cellulaire T. Si une reconnaissance suffisante et une activation s'observent, la réponse immune est entamée et toutes les cellules infectées sont détruites ; la réplication virale est abolie.

La réponse humorale (AC neutralisants) va neutraliser les virus circulants et empêcher l'infection de nouveaux hépatocytes.

Les lymphocytes T cytotoxiques peuvent directement inhiber la réplication virale et inactiver le VHB sans lyser les cellules infectées [71].

Il est vraisemblable qu'une quantité minimale de virus persiste indéfiniment, même quand l'Ag HBs et le DNA VHB sérique ne sont plus détectables [72].

Des différences génétiques, modifiant la réponse immune, incluant le type de liaison protéique et l'opsonisation virale, jouent un rôle dans la détermination du pronostic [73].

Le déterminant clé de la persistance du VHB dans l'hépatocyte est la persistance du DNA viral circulaire covalent fermé (cccDNA) dans le nucléole, avec maintien de la chronicité [74]. Les facteurs génétiques - allèles du complexe MHC class II et promoteurs des interleukines 10- jouent un rôle majeur dans la détermination de l'évolution de l'infection [75].

### III.1.1.8. Histoire naturelle de l'infection virale B

Elle est déterminée par la persistance de la réplication virale et la vigueur de la réponse immune de l'hôte vis-à-vis des hépatocytes infectés. L'évolution d'une hépatite B vers la chronicité est influencée par l'âge de l'acquisition de l'infection et le degré d'immunocompétence [76].

Après une infection virale B, 5 à 10% des sujets adultes deviennent porteurs chroniques, dont:

- 2/3 de « porteurs sains » avec des lésions histologiques minimales ou absentes, sans réplication virale (Ag HBs + / Ag HBe - / ALAT NL / ADN VHB -), n'évoluent pas vers la cirrhose,
- et 1/3 avec des lésions d'hépatite chronique, une réplication virale (Ag HBs + / Ag HBe + / ADN VHB +) et des ALAT sériques élevées, traduisant une réponse immunologique [77].

L'évolution naturelle de l'hépatite B présente 3 phases, toutes Ag HBs positif :

❖ **Phase I dite «de tolérance immunitaire»** : l'Ag HBe est positif avec un taux de DNA VHB sérique élevé, chez des patients asymptomatiques avec un taux d'ALAT normal et une activité histologique minimale (peu de nécrose et d'inflammation).

Le système immunitaire est paralysé et les CTL ne détruisent pas les hépatocytes infectés. Cette phase dure 1 à plusieurs années. Le patient est contagieux.

A ce stade, il n'y a virtuellement aucun risque de progression vers la cirrhose.

❖ **Phase II dite «de clairance immunitaire» ou de "séroconversion "** : déterminée par l'exagération de la réponse immunitaire conduisant à la constitution de lésions hépatiques sévères. Des poussées hépatitiques peuvent s'observer, compliquées parfois de décompensation hépatique, résultant de la lyse des hépatocytes infectés par les lymphocytes T cytotoxiques. Elle conduit, après un délai plus ou moins long, vers la séroconversion Ac anti-Hbe et l'arrêt de la réplication du VHB (Ag HBe - / Ac HBe + / ADN HBV -) ; l'activité biochimique est élevée et l'activité histologique marquée ; les lésions sont sévères avec fibrose voire cirrhose; c'est le verrou immunologique.

Cette phase peut durer des semaines, des mois, voire 1 à 2 ans. Si elle est prolongée, de nombreuses séroconversions abortives surviennent, caractérisées par l'exagération de l'activité, pouvant induire parfois des manifestations similaires à celles d'une hépatite aiguë, voire même une hépatite fulminante.

Lorsque le système immunitaire est suffisamment efficace pour éradiquer l'ensemble des hépatocytes répliquant le VHB, la séroconversion spontanée Ac HBe s'observe ; celle-ci peut cependant survenir tardivement, au stade de cirrhose.

La séroconversion Ag Hbe spontanée est un événement constant ; son incidence annuelle est de 5 à 10%, ce qu'il faut prendre en compte lors du traitement.

En général, il persiste des hépatocytes avec un génome viral intégré dans le génome de l'hôte. Les antigènes « c » et « e » n'étant plus exprimés à la membrane des hépatocytes, le système immunitaire cellulaire ne trouvant plus de cible virale, les lésions hépatocytaires s'amendent - Ac HBe +, DNA VHB négatif, ALAT normalisées, rémission des lésions à la ponction biopsie du foie.

C'est la perpétuation de la réplication virale malgré une réponse immunitaire suffisante pour détruire une partie des hépatocytes infectés qui est à l'origine des lésions d'hépatite chronique.

L'absence de réplication virale n'est pas forcément synonyme d'absence de lésions hépatiques [78]. La réactivation reste possible, liée à une réversion de l'Ag HBe ou à une évolution vers la forme mutante Ag HBe négatifs.

❖ **Phase III dite «de faible réplication»** : l'Ag HBs sérique persiste, mais l'Ag HBe n'est plus détectable et le DNA VHB est seulement détecté par les tests PCR. Les patients sont asymptomatiques sans activité biologique ni histologique (lésions limitées ou absentes). Certains patients cependant, peuvent progresser vers la cirrhose et le CHC.

Le devenir de l'infection chronique B dépend de la durée, de la sévérité et de l'étendue des lésions hépatiques durant la phase «clairance immunitaire». La probabilité annuelle de

développement d'une cirrhose varie de 2 à 4,5% [79]. Le risque est plus grand en cas d'exacerbations aiguës sévères et/ou de « bridging necrosis ». Une proportion de sujets Ag HBs + développeront éventuellement un cancer hépatique; le risque est 100 fois plus élevé que chez les sujets Ag HBs négatif. Finalement, l'Ag HBs sérique disparaît dans 1% des cas par an. Il y a peu d'intérêt à traiter le stade 1 de l'infection du fait de la tolérance immunitaire, de la paralysie des CTL CD8+, de la faible réponse au traitement [80]. Il n'est pas nécessaire non plus de traiter le stade 3 [81, 82]. Le but du traitement est de hâter la progression du stade 2 au stade 3, avec clairance des hépatocytes répliquant les virus [83].

Le taux de progression vers la cirrhose et le cancer hépatocellulaire varie selon l'état du système immunitaire, l'âge du patient au moment de l'infection, et le stade sérologique de l'infection [84, 85].

Le résumé de l'histoire naturelle de l'infection par le VHB est représenté dans la figure suivante :

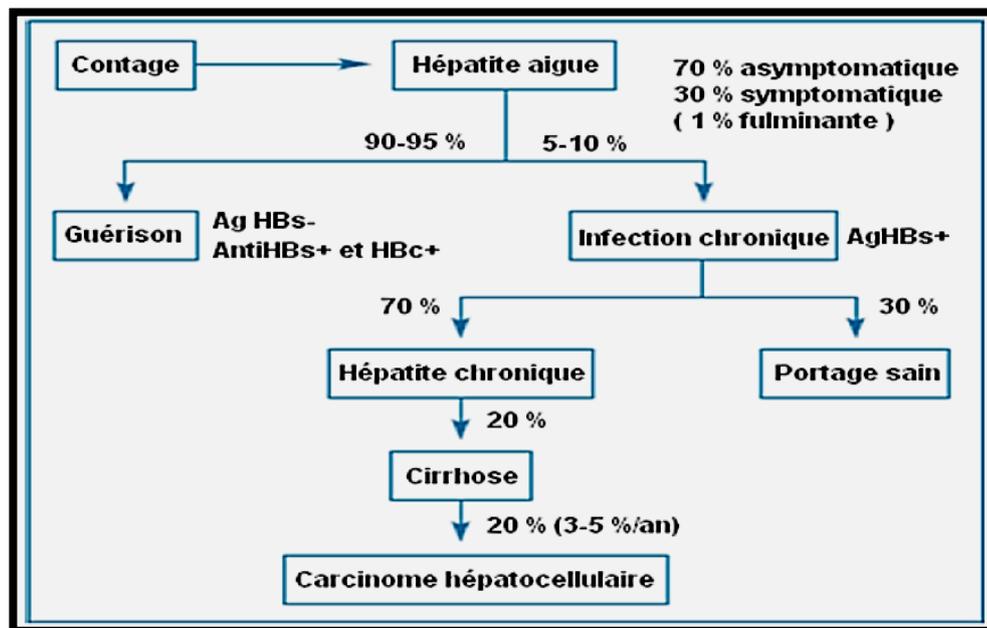


Figure 04: Histoire naturelle de l'infection virale B [86].

### III.1.1.9. Etude clinique

#### ❖ Hépatite B aiguë

Elle ressemble aux autres hépatites virales. La période d'incubation est en moyenne de 10 semaines (6 semaines à 5 mois). Elle est asymptomatique dans 90% des cas ; l'ictère s'observe chez 10% des patients. Elle peut être fulminante dans 1% des cas.

La phase pré-ictérique dure 3 à 7 jours, marquée par l'existence de symptômes non spécifiques. La phase ictérique dure 2 à 3 semaines en moyenne; le patient est asthénique.

L'élévation des aminotransférases sériques est importante (10 à 100 fois la limite supérieure de la normale). Le taux de prothrombine est normal ou modérément abaissé.

Le diagnostic est affirmé par la sérologie: l'antigène HBs est présent 3 semaines avant les signes cliniques avec des IgM anti-HBc à un titre élevé. L'Ag Hbs est suivi par l'Ag HBe et l'Ac anti-HBc. En cas d'évolution favorable, parallèlement à la normalisation des ALAT, l'Ag HBe disparaît -la concentration d'ADN du VHB diminue- ; quelques semaines plus tard, l'Ac anti-HBe apparaît -l'ADN du VHB se négative-. Enfin, l'Ag HBs disparaît et l'Ac anti-HBs apparaît conférant une immunité définitive [87].

### ❖ Hépatite B fulminante

Caractérisée par une insuffisance hépatique aiguë avec coagulopathie, encéphalopathie et œdème cérébral, elle se développe dans 1% des cas d'hépatite B aiguë [88].

Elle est liée au degré élevé de la réponse immune au virus. Il faut éliminer une co-infection ou une surinfection VHD ou VHC). Au cours de l'insuffisance hépatique aiguë, il existe une clairance précoce de l'Ag HBs qui peut rendre difficile le diagnostic, mais la positivité des IgM anti HBc clarifie la situation.

### ❖ Hépatites chroniques

Au décours d'une infection aiguë virale B, 5 à 10% des sujets infectés resteront porteurs chroniques de l'antigène HBs. L'hépatite chronique est une entité caractérisée par une lésion chronique et diffuse du foie. Le risque évolutif majeur est la cirrhose puis le cancer hépatocellulaire.

#### III.1.1.10. Circonstances diagnostiques multiples

Le diagnostic peut être facile sur la persistance après un épisode aigu connu, d'anomalies cliniques, biologiques ou la non séroconversion virologique pendant plus de 6 mois.

Le diagnostic peut être difficile en raison du caractère le plus souvent peu ou asymptomatique et anictérique de l'épisode aigu ; il est alors fortuit lors d'un don de sang, de la détection systématique de l'Ag HBs chez la femme enceinte, chez un sujet à risque, du dépistage familial d'un sujet porteur de l'Ag HBs..., expliquant le retard diagnostique de la plupart des cas. Parfois, le diagnostic est fait à un stade tardif de cirrhose, voire de cirrhose compliquée.

### ❖ Examen physique

L'examen physique ne présente aucune particularité par rapport aux autres étiologies de l'hépatite chronique. Il peut être tout à fait normal ou marqué par la présence d'une discrète hépatomégalie et / ou splénomégalie.

### ❖ **Biologie**

Il n'existe pas de corrélation entre la biologie et l'activité histologique.

Les transaminases sériques sont normales ou modérément élevées avec hypergammaglobulinémie ; la bilirubinémie, les phosphatases alcalines sont normales ou élevées; le taux de prothrombine est normal.

### ❖ **Virologie**

Persistance de l'Ag HBs qui ne disparaît pas, 6 mois après l'épisode aigu.

### ❖ **Histologie**

L'affirmation du diagnostic est anatomo-pathologique. La biopsie hépatique occupe une place centrale dans la prise en charge des patients ; elle est souvent répétée au cours de l'évolution. Quelle que soit l'étiologie, les mêmes critères anatomo-pathologiques définissent les hépatites chroniques. Ces critères reposent sur l'étude de trois lésions élémentaires : la nécrose hépatocytaire, l'infiltrat inflammatoire et la fibrose.

➤ **L'infiltrat inflammatoire prédomine dans les espaces portes qui sont élargis.** IL est également présent à la périphérie du lobule, au contact des hépatocytes nécrosés. Cet infiltrat est fait principalement de cellules mononucléées à type de lymphocytes et de plasmocytes ; il comporte parfois de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

➤ **La nécrose hépatocytaire, d'importance variable; la nécrose « parcellaire » (ou piecemeal necrosis),** intéressant de petits groupes de deux à trois hépatocytes localisés dans la région périlobulaire, au contact de l'espace porte. Cette nécrose détruisant la plaque limitante du lobule est très caractéristique de l'hépatite chronique active. Lorsque la nécrose est étendue, elle peut former des ponts entre les espaces portes et les veines centro-lobulaires ; c'est la « bridging necrosis ».

➤ **La fibrose est également d'importance variable ;** elle prédomine dans l'espace porte et la région périlobulaire. Dans les formes les plus sévères, une fibrose en ponts, faisant suite à la nécrose, peut s'étendre des espaces portes aux veines centro-lobulaires (c'est la « bridging sclerosing necrosis »).

Initialement, l'architecture lobulaire est conservée. Toutefois, dans des délais plus ou moins longs, des nodules de régénération apparaissent, témoignant d'une cirrhose.

Selon l'importance de la nécrose et de l'inflammation, on parle d'hépatite chronique d'intensité discrète (anciennement dénommée hépatite chronique persistante), d'intensité modérée ou d'intensité marquée.

**Les différentes classifications histologiques des hépatites chroniques** utilisées sont le score de Knodell, les classifications de ISHAK / SHEUER et du groupe Métavir [89, 90].

**Le diagnostic étiologique** repose sur la présence de signes d'hépatopathie chronique depuis au moins 6 mois. Si le sujet est asymptomatique, la durée minimale de l'affection peut être établie par la mesure du temps écoulé depuis : l'élévation de la concentration sérique des ALAT, la découverte de l'Ag HBs et/ou de l'hépatomégalie avec ou sans splénomégalie.

La ponction biopsie du foie est indispensable ; elle permet :

- ✓ d'apprécier l'activité histologique de l'hépatite chronique ; l'évaluation de la sévérité est parfois difficile en raison de la petite taille du fragment étudié et de la répartition hétérogène des lésions ;
- ✓ d'affirmer l'origine virale de l'hépatite chronique sur des modifications histopathologiques variables :
  - une apparence opaque en « verre dépoli » du cytoplasme des hépatocytes due à un excès d'Ag HBs. Cet aspect n'est pas spécifique et peut également se voir avec les autres étiologies nécessitant l'utilisation des colorations spéciales [91].
  - Des noyaux "sableux" dus à la présence d'Ag HBc.
  - La mise en évidence de l'Ag HBs dans le cytoplasme hépatocytaire et de l'Ag HBc dans le noyau par l'immunohistochimie utilisant des AC anti-AG HBs et HBc.
  - Les agrégats ou follicules lymphoïdes, la cholangite, la stéatose sont plus rares.

### ➤ **Cas particuliers des porteurs « sains » de l'Ag HBs**

La définition de porteur asymptomatique de l'Ag HBs -terme préféré à celui de « porteur sain »- correspondait jusque-là, aux personnes AgHBs +, DNA VHB négatif en hybridation, ayant des transaminases, un bilan hépatique, une échographie hépatique normaux et -si une PBF est réalisée- une histologie hépatique quasi-normale. La PBF seule permet d'affirmer rigoureusement l'absence de lésion histologique hépatique. Des épisodes de réactivation virale sont possibles, motivant une surveillance régulière, comportant, annuellement, un bilan hépatique, les marqueurs de la réplication virale, et, à partir de 35 ans, tous les 2 ans, une échographie abdominale; en effet, bien que faible, le risque de CHC existe. Une séroconversion Ag HBs peut être observée avec une prévalence de 3 à 5% par an. L'histoire naturelle de ces porteurs asymptomatiques est frappée du sceau de la bénignité.

### III.1.1.11. Syndromes cliniques associés

#### ❖ Hépatite D

Découvert initialement par Rizzetto en 1977, l'agent delta ou virus de l'hépatite D, est un petit virus hépatotrope à ARN, circulaire de 35 nm, simple brin, d'environ 1680 nucléotides de polarité négative. Il utilise les enveloppes composées de l'Ag HBs, pour encapsider le génome VHD. Le VHD ne peut pas se répliquer en l'absence du VHB, il n'est pathogène pour l'homme qu'en cas d'hépatite B aiguë ou chronique associée.

#### ➤ Epidémiologie

Malgré une nette réduction, dès 1997, de la prévalence des sujets anticorps anti-HVD [92], le virus Delta surinfecte environ 5 % des porteurs du VHB, soit 15 millions d'individus à travers le monde. Son épidémiologie est caractérisée par l'existence de zones d'endémie, et une répartition géographique non parallèle à celle du virus de l'hépatite B. Il est particulièrement présent dans le pourtour méditerranéen avec une forte prévalence en Italie, au Proche Orient, et dans certaines régions d'Europe de l'Est, en Afrique sub-Saharienne, certaines régions d'Amérique Latine. Il est moins fréquent en Europe du Nord et de l'Ouest, en Amérique du Nord, et dans le Sud-Est Asiatique malgré la très forte prévalence de l'infection par le VHB.

Des taux variables de la séroprévalence de l'infection VHD chez les sujets AgHBs+ sont rapportés : 17.7% en Tunisie [93], 8.9% chez l'enfant en Egypte [94], 7 enfants VHD + sur 324 porteurs du virus de l'hépatite B en Grèce [95], 5,7% des hépatites chroniques B en Inde [96].

#### ➤ Modes de transmission

Similaire au VHB, la fréquence est maximale chez les sujets HBs positifs exposés à des produits sanguins. Les groupes à risque sont les sujets porteurs de l'Ag HBs, et surtout les toxicomanes et les polytransfusés (hémophiles).

La transmission par voie génitale est également possible. Une transmission intra 18 familiale dans certains groupes de population à forte endémie (Sud de l'Italie) a été suggérée [97]. La transmission périnatale est rare.

#### ❖ Coinfection B-C

La coinfection VHC/VHB émerge comme un problème complexe de santé publique. Elle présente un risque élevé de forme sévère d'hépatite chronique, avec une sensibilité diminuée à l'interféron et un risque élevé d'hépatocarcinome [98].

Le profil de ces deux infections conjointes est encore mal connu. Dans la plupart des cas, il semble exister une intense répllication du VHB et une virémie du VHC basse ;

paradoxalement, la réplication de ces deux virus semble inhibée dans certains cas et activée dans d'autres.

### ❖ **Virus de l'hépatite G**

Il appartient, comme le virus de l'hépatite C, à la famille des Flaviviridae, mais il diffère clairement du VHC. Sa Transmission est mal connue ; il est indiscutablement transmissible par la transfusion et il est fortement prévalent chez les toxicomanes ; sa transmission par voie sexuelle et de la mère à l'enfant est probable mais non démontrée. Le VHG semble peu pathogène et la majorité des sujets ont une activité sérique normale des transaminases. Sa prévalence dans les hépatopathies chroniques cryptogénétiques est très variable (10 à 15%), ne différant pas de celle observée dans les hépatopathies non-virales. Le rôle de ce virus dans certaines hépatites fulminantes est contradictoire. La coinfection VHG / VHB / VHC ne semble pas aggraver les lésions histologiques, ni influencer la réponse au traitement par interféron alpha. La détection du VHG repose actuellement sur la détection de l'ARN VHG/GB-C [98].

### ❖ **Virus TT**

C'est un Virus à ADN simple brin, dont l'organisation génomique est similaire aux parvovirus et aux adénovirus. Les taux de positivité observés chez les donneurs de sang, dans les hépatites post-transfusionnelles, les hépatites cryptogénétiques, sont élevés au Japon (50 %), moins en Europe (20 %).

Il est transmissible par la transfusion de produits sanguins. L'infection à virus TT est fréquemment associée à une hépatite chronique B (21,5%) ou C (37%) à Taiwan; mais la coinfection par le VTT ne semble pas affecter l'évolution clinico-pathologique ni la réponse au traitement par interféron de ces hépatites chroniques [99].

### ❖ **Infection par le virus d'immunodéficience humaine**

L'histoire naturelle de l'infection virale B est caractérisée par un passage à la chronicité plus fréquent et une évolution plus sévère chez les patients co-infectés. Il n'y a pas d'interaction des deux virus malgré l'effet reconnu du VIH sur l'immunité. Jusqu'à présent, les co infections VHB n'étaient pas traitées en raison de la courte survie des patients ; actuellement l'amélioration de la survie avec l'apparition de nouveaux traitements actifs sur les virus a rendu le traitement possible.

### ❖ **Hépatite B après transplantation hépatique**

La majorité des patients présentent une réinfection du greffon. Dans de nombreux cas, se développe une insuffisance hépatique progressive du fait d'une forme particulière d'hépatite cholestatique et fibrosante [100].

### **III.1.1.12. Prise en charge thérapeutique**

L'objectif du traitement de l'infection chronique virale B est de réduire le risque d'évolution vers la cirrhose et l'incidence du carcinome hépatocellulaire.

La réponse thérapeutique paraît différente en fonction des génotypes du VHB [101]. Le traitement de l'hépatite B chronique peut actuellement reposer sur plusieurs options incluant l'interféron sous forme pégylé et des analogues de nucléosides, inhibiteurs de la polymérase virale, bien tolérés, comme l'adéfovir, l'entécavir, la telbivudine... [102].

Malgré l'évolution récente des thérapeutiques antivirales, le traitement de l'hépatite B chronique est difficile et coûteux, la prévention de l'infection par le VHB par une politique vaccinale systématique reste actuellement la meilleure option pour réduire la morbidité et la mortalité par insuffisance hépatique et cancer du foie, en plus de la vaccination préventive, on parle de la vaccination post-accident et la vaccination post exposition de nouveau-né [103].

### **III.1.2. L'hépatite virale C**

#### **III.1.2.1. Introduction**

L'atteinte chronique du foie par le virus de l'hépatite C aboutit à la fibrose, dont le stade finale est la cirrhose, cela exige une bonne connaissance de ce virus grave [104].

#### **III.1.2.2. Historique**

En 1989, l'identification du virus nommé virus de l'hépatite C (VHC) est effectuée par l'équipe de Houghton (entreprise Chiron) par biologie moléculaire [105]. La stratégie de découverte du VHC est alors novatrice puisqu'elle fait appel à la réalisation d'une banque d'expression dans un bactériophage. Cette découverte a permis le développement rapide de tests sérologiques et par la suite le clonage de la séquence complète du génome viral [106].

#### **III.1.2.3. Epidémiologie du VHC**

D'après l'OMS, la prévalence du VHC dans la population mondiale serait de 3%, ce qui représente près de 170 millions de personnes [107]. L'incidence annuelle du VHC serait de 3 à 4 millions. Il y a entre 120 et 130 millions d'individus atteints d'hépatite C chronique à travers le monde qui encourent le risque de voir leur atteinte hépatique évoluer vers la cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire [108, 109]. Enfin, plus de 350 000 individus décèdent chaque année de pathologies hépatiques liées au VHC [109].

La prévalence des anticorps anti-VHC, en Algérie, est de 0,49% chez le donneur de sang, 23,8% chez les hémodialysés, 31% chez l'hémophile. Dans la population générale, elle serait d'au moins 1%. Il existe au moins 6 génotypes dans le monde avec prédominance des génotypes 1, 2 et 3. En Algérie le génotype 1 représente 78% des cas [110].

#### **III.1.2.4. Mode de transmission**

La transmission du VHC est essentiellement parentérale, résulte de la mise en contact direct du sang d'un sujet indemne avec celui d'un sujet infecté. Dans ce cas, les deux principaux modes de transmission sont la transfusion sanguine et la toxicomanie intraveineuse (la plus fréquente). Toute effraction cutanée ou manœuvre invasive constitue un mode potentiel de transmission : nosocomiale, piercing, tatouage, acupuncture, soins dentaires... Dans 20 % des cas, les circonstances de la contamination restent inconnues. Les transmissions materno-fœtale et sexuelle existent mais sont rares [111].

#### **III.1.2.5. Virologie**

##### **❖ Structure du génome viral C**

Le virus de l'hépatite C a été identifié par clonage moléculaire [112]. C'est un virus enveloppé, de la famille des Hepacivirus, de 50 à 60 nm de diamètre. Il contient un ARN simple brin monocaténaire, de polarité positive, d'environ 9,4 kilobases [113]. La séquence

nucléotidique contient un cadre de lecture ouvert codant pour un précurseur polypeptidique de 3010 à 3011 acides aminés. Une région 5' terminale de 341 nucléotides (région 5' non codante) précède la séquence codante composée d'une région structurale et d'une région non structurale et une région non codante à l'extrémité 3' [114, 115]. La région structurale code les protéines de la capsidie et de l'enveloppe. La région non structurale est divisée en cinq régions, de NS1 à NS5, codant différentes protéines nécessaires à la réplication et au processus de maturation virale : NS2, NS3, hélicase NS4 (A et B) et une ARN polymérase ARN dépendante NS5 (A et B) [116]. La région 5' terminale, région la mieux conservée du génome des différents isolats viraux étudiés (92% d'homologie), est le support de la recherche de l'ARN viral du VHC par RT-PCR. A l'opposé, les régions E1 et E2/NS1 du génome présentent un degré élevé de variabilité de séquence nucléotidique.

Deux régions hypervariables HVR1 et HVR2 sont présentes dans la région E2/NS1 [117]. L'autre région non codante située à l'extrémité 3' est très variable, avec une hétérogénéité géographique.

### ❖ Variabilité génétique du VHC

Le VHC présente une grande variabilité génétique à l'origine du concept de génotypes du VHC [118, 119]. La variabilité génétique s'exprime à deux niveaux : le génotype et la quasi-espèce. Un individu est généralement infecté par un génotype comprenant une population quasi-espèce composée de multiples variants.

### ❖ Génotypes

Une nomenclature standardisée et une classification basée sur le séquençage et la constitution d'arbres phylogéniques en six grands groupes de génotypes au moins, ainsi qu'en de nombreux sous-types a été établie [120, 121]. La nomenclature des types correspond aux six branches majoritaires de l'arbre phylogénique numérotées de 1 à 6.

Les sous-types sont désignés par des lettres a, b, c etc; correspondant aux sous-embranchements, et ceci dans l'ordre chronologique de leur description.

### III.1.2.6. Physiopathogénie

L'infection aiguë par le virus de l'hépatite C (VHC) est habituellement asymptomatique ; elle est, de ce fait, rarement reconnue.

La majorité présente une infection persistante. Les facteurs viraux et de l'hôte responsables de la persistance virale ne sont pas encore élucidés, et les facteurs conduisant à la clairance spontanée sont également inconnus. Comprendre les interactions virus-hôte capables chez presque 15% des patients d'éliminer l'infection, tandis que le virus persiste chez le reste, est

probablement la clé de développement de stratégies thérapeutiques et prophylactiques plus efficaces.

L'histoire naturelle de l'hépatite C (auto-limitée versus affection chronique) est presque toujours déterminée au début de l'infection. La première énigme est le mécanisme par lequel le VHC puisse maintenir une infection chronique. L'autre mystère, est l'absence de protection vis à vis d'une réinfection après clairance avec succès de l'infection malgré le développement de la réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale [122].

La réponse cellulaire immunitaire, en particulier la réponse des lymphocytes T, joue un rôle essentiel dans l'élimination spontanée du virus.

Les lymphocytes T helper CD4+ sont répartis en plusieurs classes :

- ❖ les Th1 qui synthétisent l'interleukine 2 (IL2), l'interféron alpha et bêta, sont nécessaires à la prolifération des T cytotoxiques CD8+ et à l'activation des cellules natural killer ;
- ❖ les Th2, qui synthétisent IL4, IL5 et IL10, inhibent l'action des cellules Th1.

A la phase aiguë de l'infection virale C, il existe principalement une activation des Th1 [123] ; la clairance du VHC est associée à une importante réponse Th1, à une faible réponse Th2 et à une forte réponse T CD8+ [124, 125]. Les T CD8+ éliminent les cellules infectées; les Th2 suppriment la réponse des T CD8+.

Les facteurs associés à une élimination spontanée du virus sont le sexe féminin, la race blanche, l'absence de co-infection par le VIH, l'hépatite aiguë ictérique, un faible pic de virémie, et des allèles HLA DRB1\*01, DRB1\* 04, DRB1\*1101, DQA1\*03, DQB1\*0301.

L'hétérogénéité génomique du VHC, et la nature "quasi species" du VHC a été longtemps suspectée comme un facteur pathogénique important. Des mutants génomiques en modifications constantes émergent, conduisant à la coexistence de plusieurs molécules d'ARN distinctes mais très proches chez un même hôte, générant des mutants échappant à l'immunité [126, 127].

La quasi-espèce est, d'une part engendrée par la non-fidélité de l'ARN polymérase ARN dépendante et, d'autre part, sélectionnée par le système immunitaire de l'hôte. Certains variants peuvent être plus adaptés à un environnement cellulaire que d'autres ; ceux qui sont défectifs sont donc sélectionnés négativement [128].

Ces quasi-espèces diffèrent le plus souvent par leur région hypervariable (HVR1) où s'accumulent la majorité des mutations [129].

Cette grande variabilité génétique permet probablement au VHC d'échapper à la réponse immunitaire et favorise le passage à la chronicité.

Certains arguments suggèrent une association entre la variabilité du VHC et sévérité de la maladie hépatique [130].

La maladie est le résultat d'une interaction entre facteurs viraux et facteurs liés à l'hôte. Dès lors, une première hypothèse serait qu'une variabilité importante pourrait induire une réponse immunitaire plus importante et donc une maladie hépatique plus sévère. Il est également possible que le nombre élevé de variants de la quasi-espèce ne traduise que l'importance de la réponse immunitaire et ne soit pas à l'origine de celle-ci.

Le pronostic semble dépendre des modifications complexes de la quasi-espèce HVR1 lors de la séroconversion. Lorsque la complexité quasi-espèce augmente après la séroconversion, les sujets infectés évoluent vers la chronicité, alors que la réduction de la complexité s'associe à une résolution de l'infection [131].

L'importance des modifications des acides aminés de la HVR1 supporte l'hypothèse de mutants échappant à l'immunité. Le devenir de l'infection VHC se décide apparemment relativement tôt, dépendant de la possibilité ou non qu'a le système immunitaire à contenir la variation virale. Cependant, la HVR1 n'est peut-être pas le seul facteur impliqué dans la persistance de l'infection, des mutations avec échappement à l'immunité cellulaire dans les autres régions du génome VHC ont été documentées [132].

Cependant, seuls certains variants sont intéressés dans la persistance virale et l'hétérogénéité génétique du virus C ne semble pas augmenter avec le temps [133].

Concernant le rôle du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) déterminant le devenir de l'hépatite C, plusieurs Ag HLA sont associés à la clairance ou la persistance virale. Les allèles DRB1\*0101 et DQB1\*0501 étaient plus fréquents en cas de clairance virale soutenue, qu'en cas d'infection chronique. Le DRB1\*03011 et le DQB1\*0201 s'observent plus fréquemment en cas d'infection chronique. Un rôle important des facteurs immunogénétiques déterminant le devenir de l'infection virale C est suggéré [134].

### **III.1.2.7. Etude clinique**

L'infection virale C représente approximativement 20% des cas d'hépatites aiguës et 70% des cas d'hépatites chroniques [135, 136]. La chronicité s'observe dans 85% des cas avec une hépatite chronique dans presque 70% des cas, dont 1/3 progresserait éventuellement vers la cirrhose et ses complications en particulier le cancer du foie [137].

Le caractère asymptomatique et le taux élevé de chronicité expliquent le large réservoir de sujets infectés.

### ❖ Hépatite C aiguë

Elle s'observe à tout âge avec une prépondérance chez les sujets jeunes. Elle est habituellement peu ou asymptomatique, le diagnostic est rarement fait à la phase aiguë [138, 139].

Principalement documentée à partir des cas d'hépatites post-transfusionnelles, la durée moyenne d'incubation est de 7 à 8 semaines (2 à 26 semaines) [140]. Les symptômes prodromiques sont rares, non spécifiques. L'ictère s'observe dans moins de 10% des cas [141].

**La forme fulminante** est rare, son existence controversée [142]. Elle est extrêmement rare en l'absence de co-facteurs ou de co-infection, limitée à certaines régions (Japon, Taiwan) [143].

Quand elle est cliniquement apparente, la maladie dure généralement 2 à 12 semaines. Le diagnostic repose sur la sérologie virale. Le premier marqueur de l'infection est le RNA VHC sérique détecté par la PCR, une semaine après l'exposition (7-21 jours) [144, 145]. Les anticorps anti-VHC apparaissent entre 20 et 150 jours, avec une moyenne approximative de 50 jours [146]. L'élévation des transaminases s'observe 4 semaines après l'infection en général, elle peut être plus précoce [147].

### ❖ Hépatite C chronique

L'infection VHC, post-transfusionnelle, la mieux documentée, persiste chez l'adulte dans plus de 70 à 90% des cas.

Elle a trois présentations cliniques :

**1) Hépatite chronique C à transaminases normales:** souvent identifiée lors d'un don de sang ou après un dépistage systématique, sa prévalence varie de 7,5 à 53% [148-150]. La définition doit inclure la présence des Ac anti-VHC, un RNA viral C détectable par PCR et un taux normal de façon répétée des transaminases (sur 3 prélèvements distincts effectués durant une période de 6 mois). Les patients sont habituellement asymptomatiques, mais au moins 90% ont des lésions d'hépatite chronique à l'histologie; ces lésions sont en général minimales et la cirrhose est rare [151-156]. Les mécanismes responsables seraient liés à une faible réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection virale [157]. Il ne semble pas exister de différence selon le taux des ALAT, le mode de contamination, la durée de l'infection, la consommation d'alcool, le génotype, la charge virale et les quasi-espèces virales, certains cependant, ont mis en évidence une charge virale moins élevée, moins de quasi-espèces et une fréquence accrue de génotype 1 [158].

A long terme, la majorité persiste avec un taux de variation normal des ALAT, 75% à 5 ans après 5 ans, sans progresser vers la fibrose ou avec une fibrose minime.

Le pronostic est en général bon, mais le suivi est recommandé.

**2) Hépatite chronique minime :** définie par une hépatite minime, un ARN VHC sérique détectable et des ALAT sériques modérément élevées ou fluctuantes. Les patients sont habituellement asymptomatiques en dehors d'une asthénie. La définition est histologique, caractérisée par un infiltrat inflammatoire exclusivement situé dans l'espace porte sans envahissement de la lame bordante et sans fibrose (A1, F0/F1). Sa prévalence serait de 10% [159]. Elle s'observe chez le sujet jeune ; sa progression est lente et le risque de développer une cirrhose est faible. Cependant, l'éventualité d'une hépatite évolutive est possible.

**3) Hépatite chronique modérée et sévère :** difficile à différencier des hépatites chroniques minimes, elle représente 25% des cas. Les patients sont en majorité symptomatiques. L'examen physique est en général normal. Le taux sérique des ALAT est élevé, mal corrélé à l'activité histologique [160]. L'histologie hépatique est la mieux adaptée pour la différencier d'une hépatite minime et en évaluer le pronostic, en révélant des lésions nécrotico-inflammatoires marquées et une fibrose étendue, voire déjà une cirrhose. Elle est plus fréquente chez les sujets âgés et en cas de facteurs aggravants comme l'alcool ou un déficit immunitaire. Le risque de développer une cirrhose est plus élevé.

Ainsi l'infection virale C chronique est le plus souvent méconnue ou négligée, détectée de façon accidentelle lors d'un don de sang, d'un examen systématique, parfois au stade de cirrhose ou de ses complications ou lors d'une manifestation extra-hépatique [161-163].

### ❖ Cirrhose et cancer hépatocellulaire

Quoique l'infection évolue lentement dans la majorité des cas, une proportion significative de patients développe une cirrhose puis un cancer hépatocellulaire [164-166]. Le taux de progression varie selon les études. Environ 20% des patients développent une cirrhose; le délai moyen de sa survenue est de 30 ans (13 à 42 ans) [167]. La durée moyenne entre le temps présumé du début de l'infection et l'hépatite chronique est de 10 ans ; il est de 20 ans pour la cirrhose, et de 30 ans pour le cancer hépatocellulaire [168-170]. Cependant, même après un interrogatoire précis du malade, la date probable de contamination n'est identifiée que dans 50 à 75% des cas.

Les facteurs associés à un risque élevé de progression vers la cirrhose incluent un taux élevé des ALAT, et la sévérité de l'hépatopathie, essentiellement la fibrose à la PBF.

Les facteurs à prendre en compte, pour définir les indications thérapeutiques et les modalités susceptibles d'expliquer le développement plus rapide de la fibrose, sont l'âge

avancé au moment de la contamination, le sexe masculin, la consommation excessive d'alcool et la co-infection VHC-VIH [171].

L'hépatite C au stade terminal de la cirrhose est actuellement la principale hépatopathie requièrent une transplantation chez l'adulte dans la majorité des pays. Aux USA, elle est responsable de 8000 à 10 000 décès chaque année [172].

Une fois la cirrhose constituée, l'incidence annuelle du cancer du foie s'élève, de 1 à 4% par an [173].

Il complique souvent une cirrhose compensée est reste longtemps asymptomatique. Il apparaît 3 décades ou plus après l'infection, plus fréquemment chez l'homme, d'autant plus chez le sujet âgé. Ceci justifie le dépistage systématique par l'échographie et le dosage de l'alpha foeto-protéine [174, 175].

### **III.1.2.8. Manifestations extra-hépatiques**

De nombreuses atteintes non liées à l'hépatopathie sont décrites. Il existe une prolifération lymphocytaire B avec la présence fréquente d'une cryoglobunémie. Rarement, la cryoglobulinémie est symptomatique avec une vasculite cutanée et une atteinte glomérulaire. Il existe un lien clair entre l'hépatite C et la survenue de lymphomes non hodgkiniens [176].

Certaines manifestations telles que la thyroidite auto-immune, le syndrome de Sjögren, le purpurathrombopénique idiopathique, le Lichen plan et la Péri-artérite noueuse semblent plus fréquentes lors de l'infection chronique C, les liens de causalités restent encore flous. Plus récemment, l'infection par le VHC de cellules endothéliales de la barrière hémato-méningée était suggérée et pourrait expliquer les symptômes neuro-psychiatriques parfois observés lors de cette affection (asthénie, troubles de la mémoire, troubles du sommeil, dépression) [177].

### **III.1.2.9. Co infections virales**

#### **❖ Co infection virale B-C**

Elle n'est pas rare, la transmission parentérale des deux virus rendant possible une infection concomitante. Elle peut être grave, et à l'origine d'une hépatite chronique plus sévère avec résistance au traitement par interféron [178, 179].

#### **❖ Coinfection GBV-C**

Elle est fréquente. Elle ne semble pas affecter la sévérité histopathologique ni les caractéristiques de l'hépatite chronique C, suggérant un rôle mineur [180], alors qu'une aggravation des lésions histotologiques de l'hépatite C a été parfois suggérée [181].

### ❖ **Coinfection VGB-C/ VHC/ VHB**

L'exposition parentérale est le facteur de risque de la coinfection VHG/VHC d'une infection VHB chronique. L'infection VHG n'a aucun impact significatif sur l'infection chronique B.

### ❖ **Co infection HIV – HCV**

La co-infection HIV – HCV est associée à une aggravation des lésions histologiques hépatiques avec une évolution plus fréquente et plus rapide vers la cirrhose [182, 183], surtout chez les malades avec un taux de CD4+ bas [184].

### ❖ **Infection VHC chez les hémophiles**

La charge virale est plus importante chez les hémophiles que chez les drogués IV et lors des hépatites post transfusionnelles. La raison pourrait être liée aux facteurs de l'hôte ou aux nombreuses transmissions lors de multiples inoculations [185]. Le suivi de 310 hémophiles pendant 25 ans montre une mortalité potentielle de la co-infection VIH et VHC, alors que l'infection VHC isolée présente une faible progression de l'hépatopathie [186].

### ❖ **Infection HCV chez l'enfant**

Elle ne serait pas rare, à transmission principalement périnatale et par les produits sanguins. La chronicité est beaucoup moindre que celle de l'hépatite B néonatale. L'évolution semble bénigne par rapport à l'adulte. Lorsque l'infection persiste, les lésions hépatiques semblent progresser plus lentement et restent habituellement minimales 20 ans après l'infection [187-189]. Le risque d'aggravation de la fibrose à plus long terme est inconnu.

### ❖ **VHC et grossesse**

Il n'y a aucun moyen efficace de prévenir la transmission mère-nouveau-né, mais le dépistage de routine ne peut être justifié vu la faible prévalence de l'infection chez la femme enceinte ; le dépistage sélectif en cas de facteurs de risque est plus efficace et rentable. Il a été suggéré que la grossesse pourrait aggraver les lésions histopathologiques [190].

### **III.1.2.10. Histopathologie**

La ponction biopsie du foie (PBF) est recommandée chez la majorité des patients avec hépatite chronique virale C, sans regard des ALAT, afin d'apprécier le degré de l'activité nécrotico-inflammatoire et de la fibrose. En effet, les transaminases peuvent être normales avec une atteinte histologique avancée.

Son intérêt est non seulement diagnostique, pour exclure les autres pathologies hépatiques, mais également pronostique. C'est une étape importante pour la prise de la décision thérapeutique [191, 192].

Le développement futur et la validation de marqueurs indirects précis de la fibrose (procollagène, peptide III, hyaluronidase, etc.) permettrait de raffiner la détection de la fibrose, sans la biopsie hépatique. En attendant, la PBF reste indispensable chez la majorité des patients.

Sur le plan histopathologique, l'infection VHC comporte un large éventail lésionnel allant de l'hépatite minime à la cirrhose voire au CHC à un stade avancé.

L'hépatite C comporte les aspects morphologiques d'hépatite aiguë classique dans sa phase aiguë, habituellement sans nécrose en ponts, mais aussi les aspects d'une infection chronique [193, 194]. La nécrose submassive ou massive n'est pas fréquente au cours de la phase aiguë. Plusieurs auteurs ont souligné la difficulté de différencier une hépatite aiguë d'une hépatite chronique au cours de l'hépatite C [195].

Comme l'évolution est souvent insidieuse, les premières manifestations cliniques s'observent tardivement au stade chronique expliquant le fait que l'histopathologiste ne voit pas de biopsies d'hépatite aiguë.

Quoique les premières descriptions de l'hépatite C datent des années 80, c'est seulement lorsque le premier test sérologique spécifique fut disponible que les aspects histopathologiques caractéristiques ont pu être reliés à une hépatite chronique C [196, 197].

Les lésions en faveur de l'hépatite chronique C sont l'inflammation portale marquée avec présence [198].

- ❖ de follicules ou d'agrégats lymphoïdes,
- ❖ de lésions épithéliales ductulaires biliaires,
- ❖ des modifications des hépatocytes (nécrose cellulaire péri portale et inflammation lobulaire modérée),
- ❖ des corps acidophiles apoptotiques,
- ❖ de la stéatose
- ❖ des réactions sinusoidales proéminentes.

Dans les espaces portes, l'infiltrat lymphoïde est présent sous forme d'agrégats ou des follicules lymphoïdes dans 50% des cas. Souvent, ces follicules sont localisés près des canaux biliaires qui montrent des lésions à des degrés variables. Les lésions hépatocytaires associent typiquement une nécrose cellulaire péri portale et une inflammation lobulaire modérée.

Les lésions des canaux biliaires, à l'origine décrites par Paulson et Christoffersen, sont généralement lymphocytiques et non destructives [199].

La fréquence de ces lésions est approximativement de 30%. Leur présence était significativement liée au génotype 1b, avec une inflammation portale sévère (follicules ou agrégats lymphoïdes) [200].

Ces lésions des canaux biliaires restent controversées et une ductopénie significative ne serait pas en faveur de l'hépatite chronique C.

Le *peace meal* necrosis, habituellement minime par rapport à celle observée dans l'hépatite auto-immune, est utilisé pour grader l'activité en présence de la nécrose inflammatoire lobulaire.

Les lésions lobulaires peuvent être caractéristiques mais non spécifiques.

Les hépatocytes multinucléés sont observés dans 10 à 30% des cas [201].

Une stéatose macro-vacuolaire diffuse, non systématisée et peu importante (10 à 30% des hépatocytes) est souvent présente, plus fréquemment que dans les autres types d'hépatite chronique. Sa distribution n'est pas zonale et doit être distinguée de celle observée au cours de l'hépatite alcoolique et la stéatohépatite non alcoolique.

Le mécanisme de développement de la stéatose associée à l'hépatite chronique C est complexe et intéresse les facteurs viraux et de l'hôte. Elle est rapportée dans 70% des cas avec une sévérité variable. Bien que fréquente, la stéatose est habituellement minime, et elle est associée à un stade avancé de fibrose [202, 203].

La fibrose est invariablement présente au cours des hépatites chroniques C avec stéatose en l'absence d'autres facteurs de risque de stéatose, et le degré de fibrose ne serait pas lié au degré de stéatose [204].

La réponse thérapeutique est influencée par le degré de sévérité de la stéatose [205].

Les études expérimentales et humaines suggèrent que la stéatose pourrait être liée au virus [206, 207].

Il n'y a pas de relation entre la charge virale et la présence de la stéatose ou de son importance.

Des corps de Mallory sont retrouvés dans 18% des biopsies environ. Ce sont des accumulations de matériel éosinophile condensé dans le cytoplasme des hépatocytes ; ils sont typiquement retrouvés dans la région péri portale et pourraient refléter la cholestase à un stade avancé de l'affection; ils sont observés aussi dans les cellules néoplasiques des carcinomes hépatocellulaires ; ils n'ont pas été retrouvés dans les hépatites chroniques B et auto immunes [201].

Un aspect caractéristique mentionné dans les premiers rapports est l'activation des cellules inflammatoires sinusoidales. La prééminence des lymphocytes et des cellules de kupffer dans les sinusoides a été retrouvée dans plus de 80% des biopsies [197].

La cholestase est habituellement minime, mais une hépatite cholestatique peut se voir [201].

### **III.1.2.11. Prise en charge thérapeutique**

Dans l'hépatite chronique C la quantification de la fibrose permet d'estimer le risque de progression vers la cirrhose et intervient dans la décision thérapeutique. En effet, l'indication du traitement de l'hépatite C est fondée principalement sur le score de fibrose [18].

L'objectif du traitement est l'éradication du virus C, caractérisée par l'absence de détection de l'ARN du VHC par PCR, après 6 mois d'arrêt du traitement. Les patients infectés par le virus de l'hépatite C sont généralement traités par une combinaison de deux médicaments pendant une durée qui varie selon le génotype (24 semaines pour les génotypes 2 et 3, 48 semaines pour les génotypes 1 et 4) :

- ❖ L'interféron alpha pégylé (PEG-IFN $\alpha$  2a ou 2b) : injecté en sous-cutané.
- ❖ La ribavirine : sous forme d'un comprimé.

Cependant cette bithérapie provoque de nombreux effets indésirables plusieurs patients sont encore rechuteurs ou non répondeurs. Le développement de deux inhibiteurs de protéase, le bocéprévir ou le télaprévir (efficaces contre les souches de génotype 1), permet, en association avec l'IFN pégylé et la ribavirine, de guérir 70 à 75% des patients, avec une réduction à 24 semaines de la durée de traitement pour la moitié des patients. Le risque « nouveau » de ces trithérapies est le développement de mutation génotypique et l'apparition de nouveaux effets secondaires [111].

### **III.1.2.12. La transplantation hépatique**

La transplantation hépatique est indiquée soit en cas de cirrhose «décompensée », soit en cas de carcinome hépatocellulaire (lésion unique < 5 cm ou 3 nodules < 3 cm). Une réinfection du greffon survient dans la quasi-totalité des cas. Les modalités du traitement antiviral pour juguler cette réinfection sont actuellement discutées.

### **III.1.2.13. Hépatite C : une nouvelle piste vaccinale**

Pour la première fois, les chercheurs sont parvenus à produire chez l'animal des anticorps à large spectre contre le virus de l'hépatite C. Publiés en août 2011, ces résultats ouvrent la voie à la mise au point d'un vaccin contre l'hépatite C et plus largement, vers une nouvelle technologie pour le développement de vaccins contre d'autres infections (VIH, Dengue...) [208].

### **IV. La progression et régression de la fibrose hépatique**

#### **IV.1. La progression de la fibrose**

La progression de la fibrose hépatique chez un individu est difficile à évaluer avec certitude. Néanmoins, il s'agit d'un processus chronique évolutif. Chez la majorité des patients, la progression vers la cirrhose intervient dans un délai de 15-20 ans. La sévérité de l'inflammation et de l'agression hépatique est habituellement corrélée au taux de progression de la fibrose. Par ailleurs, il existe un effet synergique de cofacteurs d'agression hépatique, cela est surtout démontré dans le cadre d'excès d'alcool ou de NAFLD au cours des hépatites virales C. Au cours des hépatopathies alcooliques, le facteur prédominant dans la progression de la fibrose hépatique est la poursuite de la consommation d'alcool. S'y ajoutent également d'autres facteurs de risque telle une hyperglycémie...

Au cours des hépatites virales C, les facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique sont les suivants :

- ❖ Un âge plus élevé au moment de la contamination.
- ❖ Une consommation concomitante excessive d'alcool ou une coïnfection virale B.
- ❖ Le sexe masculin.
- ❖ Une augmentation du BMI associée à une stéatose.
- ❖ Une coïnfection VIH ou une immunosuppression.
- ❖ Une surcharge en fer.

Les facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique sont, en revanche, mal définis au cours des hépatites virales B [3].

#### **IV.2. La Régression de la fibrose hépatique**

Le développement d'une fibrose est perpétuellement contrebalancé par un mécanisme de dégradation mettant en jeu en particulier la digestion enzymatique des constituants de la MEC. Les modèles expérimentaux démontrent que la régression d'une fibrose est possible et de nombreux travaux ont confirmé la régression possible de la fibrose et de la cirrhose dans les hépatopathies chroniques B et C. Cette régression nécessite une élimination de l'agent agresseur, situation qui peut être réalisée par les traitements antiviraux.

Dans ce mécanisme de régression intervient d'une part un arrêt de l'activation des CEF et leur mort par apoptose et d'autre part, la production d'enzymes impliquées dans la dégradation de la MEC, les métalloprotéinases (MMP). Ces enzymes ont un rôle clé dans la régression de la fibrose car elles sont seules capables de dissoudre la MEC. Les TIMP (Tissue Inhibitors of Metalloproteases) sont des inhibiteurs spécifiques des MMP également produits par les CEF lors de leur activation [4].

Les mécanismes sous-tendant la régression de la fibrose sont aujourd'hui assez bien caractérisés. Schématiquement, la suppression de l'agression hépatique s'accompagne d'une augmentation de l'activité collagénolytique liée aux métalloprotéinases d'origine macrophagique, qui détermine à son tour une fibrolyse, elle-même à l'origine d'une apoptose des myofibroblastes et d'un effondrement de la concentration Intra-hépatique des TIMP [8] (Figure 05).

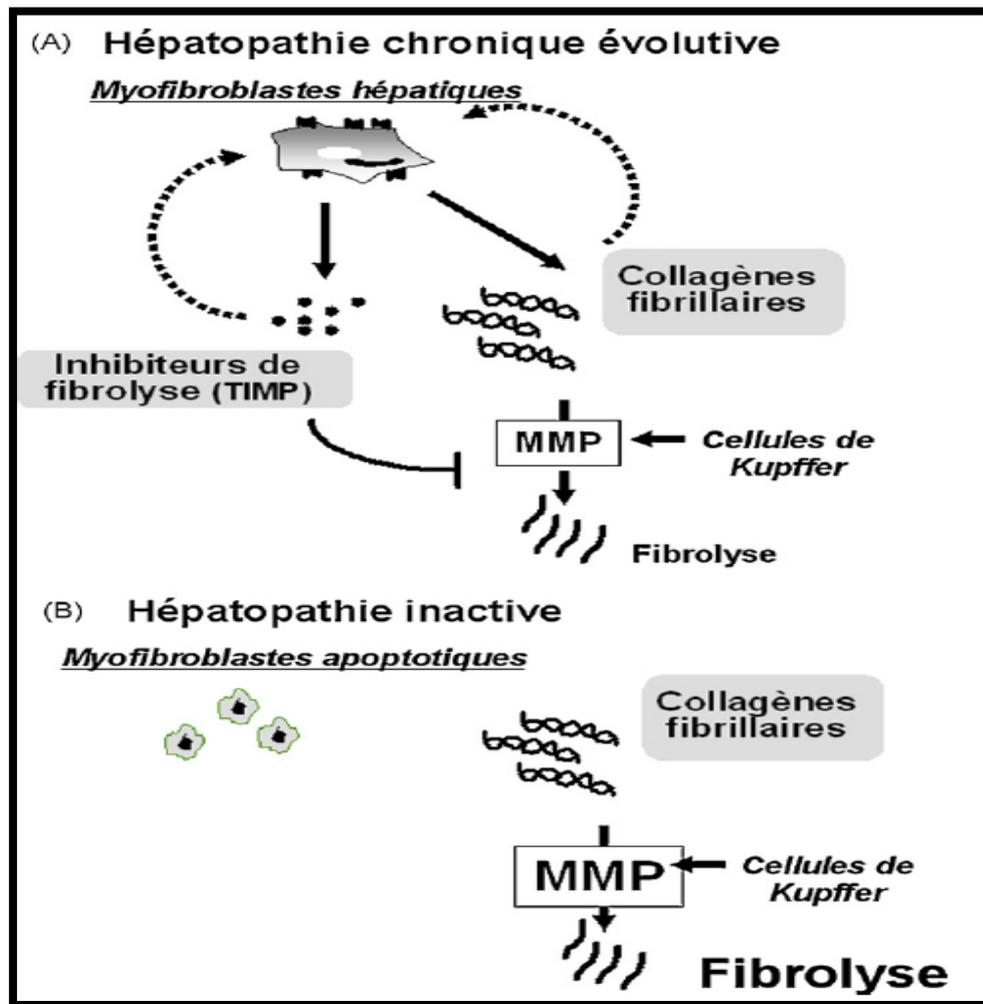


Figure 05 : Mécanismes de régression de la fibrose [8].

## V. Les complications de la fibrose : stade cirrhose

### V.1. Définition et physiopathologie

La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie. Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique. Lors du diagnostic de l'infection par le VHC, la prévalence de la cirrhose varie de 14 à 56%. Chez la majorité des patients, la progression vers

la cirrhose intervient dans un délai de 15-20 ans. La sévérité de l'inflammation et de l'agression hépatique est habituellement corrélée au taux de progression de la fibrose [3].

Au cours de stade cirrrose, le tissu fibreux occupe environ 20 à 40 % de la surface d'un plan de coupe. La cirrhose se caractérise par des bandes de tissu fibreux reliant les structures mésenchymateuses portales et centro-lobulaires et isolant des nodules hépatocytaires. Au cours de la fibrose, la MEC se dépose particulièrement à l'interface entre le courant sanguin et les hépatocytes. Des modifications structurales précoces interviennent dans l'espace de Disse. Ces modifications aboutissent à la « capillarisation » des sinusoides, au cours de laquelle la barrière sinusoidale se densifie limitant les échanges bidirectionnels entre le courant sanguin et les hépatocytes. Une régénération hépatique peut s'associer ou plus souvent survenir au décours de l'installation d'une fibrose annulaire [4].



**Photo 01** : Image d'un foie cirrhotique [209]

### **V.2. Décompensation de la cirrhose**

Le risque de la cirrhose virale est la décompensation c'est-à-dire l'apparition des signes cliniques essentiellement : l'hypertension portale (HTP) avec hémorragie par rupture de varices œsogastriques, infections du liquide d'ascite, syndrome hépatorénal, et finalement carcinome hépatocellulaire.

#### **V.2.1. L'hypertension portale et varices œsogastriques**

L'HTP est l'une des principales complications de la cirrhose. Elle est définie par une augmentation de la pression dans le système porte. Elle est estimée indirectement par un gradient de pression portocave ou hépatique (GPH) supérieur à 5 mmHg. Au cours de la

cirrhose, l'HTP résulte de la combinaison d'une augmentation des résistances intrahépatiques et du débit sanguin portal [3].

L'augmentation du GPH conduit à la formation de veines collatérales portosystémiques qui se fait habituellement dans quatre territoires vasculaires à travers :

- ❖ L'estomac et l'œsophage vers la veine azygos, et la veine cave inférieure.
- ❖ Le rectum par la veine mésentérique inférieure.
- ❖ L'ombilic par la reperméabilisation de la veine ombilicale.
- ❖ L'estomac, puis la rate vers la veine cave inférieure.

Les varices œsophagiennes sont présentes chez environ 55 % des patients au moment du diagnostic initial de cirrhose. Une augmentation du GPH au-delà de 10 mmHg est nécessaire au développement des VO [210].

La mortalité des hémorragies variqueuses est d'environ 15 % à six semaines, malgré les avancées thérapeutiques, et 5 à 8 % des patients décèdent dans un délai de 48 heures par hémorragie non contrôlée [3].

La prévalence des varices gastriques (VG) est généralement estimée à 10 à 20 % des malades avec HTP intra-hépatique. Le degré d'HTP responsable d'une rupture de VG serait moindre que celui observé lors d'une rupture de VO [211].

### **V.2.2. L'ascite et syndrome hépatorénale**

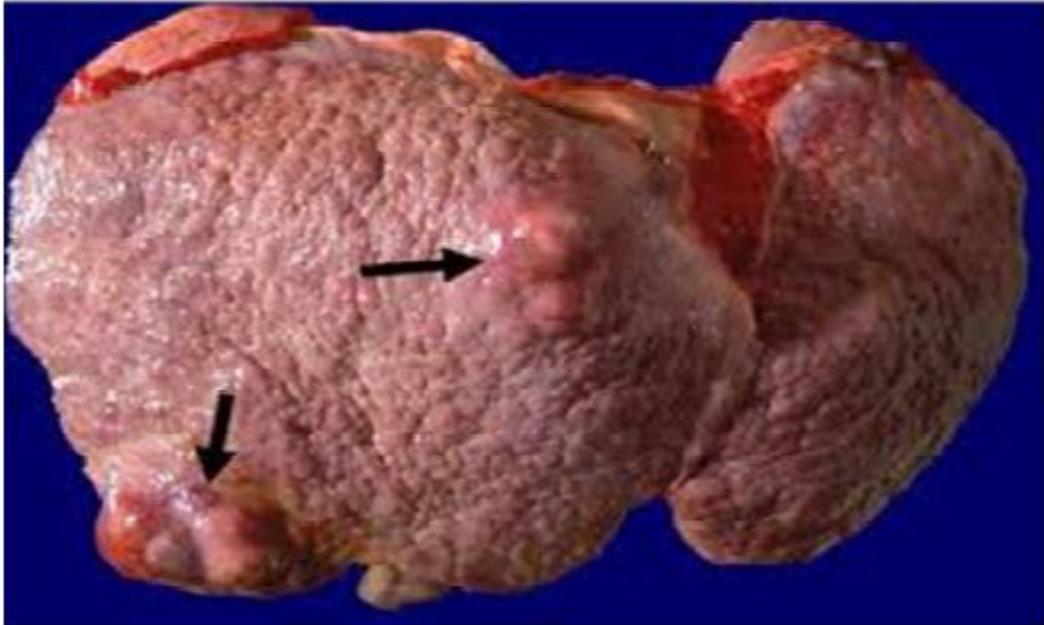
L'ascite est une des complications fréquentes qui révèle souvent la cirrhose. Deux conditions sont nécessaires à son installation : l'HTP et l'insuffisance hépatocellulaire. À un stade avancé de la cirrhose, la vasodilatation splanchnique due à l'HTP est prononcée et mène à un dysfonctionnement de la circulation sanguine systémique et splanchnique [3].

Par ailleurs, l'association de l'HTP et de la vasodilatation artérielle splanchnique altère la microcirculation splanchnique et la perméabilité intestinale, facilitant ainsi la fuite de liquide dans la cavité intra-abdominale [212].

Au fur et à mesure que la maladie progresse, la capacité rénale à excréter le sodium et l'eau libre est altérée avec une rétention sodée, alors l'ascite se manifeste quand l'excrétion rénale de sodium est inférieure à l'apport de sodium [212].

### V.2.3. Le carcinome hépatocellulaire

Le CHC se développe dans 90% sur une cirrhose. C'est un cancer dont l'incidence augmente et devrait augmenter dans les deux prochaines décennies, en raison de l'augmentation des cas d'infection par le virus de l'hépatite C ; B et de celle des cas de cirrhose, L'incidence actuelle du CHC sur cirrhose est d'environ 3 à 5 % par an [213]. Les facteurs de risque les plus significatifs associés à la survenue du CHC sont : le sexe masculin, l'âge élevé du malade principalement supérieur à 60 ans et la co-infection virale B et C [214].



**Photo 02** : Image du foie atteint d'un carcinome hépatocellulaire [209].

**CHAPITRE II :**  
**ÉVALUATION DE LA FIBROSE**  
**HÉPATIQUE**

### VI. Evaluation invasive de la fibrose : la ponction biopsie hépatique (PBH)

#### VI.1. Introduction

Les hépatites B et C sont des maladies silencieuses qui ne produisent que peu de symptômes et peuvent parfois évoluer sur plusieurs dizaines d'années. En l'absence de dépistage, les patients n'ont aucun moyen de connaître leur statut et évoluent lentement vers la cirrhose ou le cancer du foie [215].

D'où l'intérêt de faire une évaluation à temps, avant que la situation ne s'aggrave.

L'examen histo-pathologique du foie reste l'examen de référence pour estimer l'importance de la fibrose au cours des maladies chroniques du foie.

#### VI.2. Voies de ponction biopsie hépatique

##### VI.2.1. Ponction biopsie hépatique transpariétale

- **Principe**

La PBH consiste en un prélèvement d'une carotte de foie qui doit de préférence comporter des fragments d'au moins 25 mm, contenant au minimum six à huit espaces portes.

Dans la PBH transpariétale le malade est placé en décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche, le bras droit en allongement maximal (photo 03), les limites du foie sont déterminées par la percussion et la palpation. Après désinfection de la peau, cet espace est infiltré par un anesthésique local, l'aiguille à biopsie est introduite dans l'espace intercostal, puis le patient bloque sa respiration au cours du temps expiratoire. Il est recommandé d'immerger immédiatement le fragment biopsique dans un fixateur, le formol 10% tamponné [216].



**Photo 03** : Ponction biopsie hépatique transpariétale [216].

### VI.2.2. Ponction biopsie hépatique transveineuse

- **Principe**

La ponction biopsie hépatique par voie transveineuse est une méthode qui permet de prélever un échantillon de foie sans traverser la capsule. Elle s'effectue dans une salle de cathétérisme vasculaire à l'aide d'une aiguille à travers la paroi d'une veine hépatique cathétérisée. Cette méthode peut donc être utilisée chez les malades avec des troubles de l'hémostase notamment les hémodialysés chroniques. L'efficacité de cette biopsie est supérieure à 95 % avec une personne expérimentée, toutefois, les prélèvements peuvent être petits et fragmentés lors d'une fibrose extensive. La biopsie hépatique transjugulaire (transveineuse) est une technique efficace, bien tolérée, mais elle nécessite un degré d'expertise supérieur à celui de la PBH par voie transpariétale [217].

### VI.3. Les principales indications de ponction biopsie hépatique

La PBH a longtemps été l'examen de référence pour évaluer les lésions nécro-inflammatoires et la fibrose au cours de l'hépatite C et B. Elle est indispensable dans le cas de l'hépatite chronique C, en particulier pour apprécier l'existence de lésions liées à des comorbidités. Les indications de la PBH sont évolutives et figurent dans le tableau (I).

**Tableau 01** : Utilité de la ponction biopsie hépatique en pratique clinique [218].

<b>Causes de la maladie du foie</b>	<b>Diagnostic</b>	<b>Évaluation de la fibrose</b>	<b>Pronostic</b>	<b>Prise en charge</b>
Hépatite B	-	+++	++	+++
Hépatite C	-	+++ (marqueurs non invasifs de fibrose)	++	++++
Hémochromatose	+/-	+++	++	+
Maladie de Wilson	++	+++	+	-
Déficit en $\alpha_1$ -antitrypsine	+	++	Dépend de l'atteinte pulmonaire	+
Hépatite auto-immune en particulier séronégative	+++	+++	+	++++
Cirrhose biliaire primitive/syndrome de chevauchement	++	+++	+++	++

<b>sclérosante primitive</b>				
Maladie alcoolique du foie	+/-	++	++	+
Hépatite alcoolique aiguë sévère	+++	NA	NA	+
Stéatose/stéatopathies non alcoolique	+++	+++	+	+
Lésions infiltratives du foie	++++	NA	NA	+
Lésion focalisée	++	NA	NA	+
Carcinome hépatocellulaire	++	NA	NA	+
Atteinte médicamenteuse	++	NA	NA	+
Suivi post-transplantation hépatique	++++	+++	+	+

NA : Non adapté

Le développement des méthodes sériques d'évaluation non invasive de la fibrose: (Fibrotest®, Fibromètre®, et Fibroscan® ...) a permis une réduction très importante des indications de la PBH dans le cadre de l'hépatite C, mais reste indispensables dans d'autres hépatopathies chroniques [218].

#### **VI.4. Bilan pré-biopsie et contre- indication**

Selon les recommandations de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) et de la Société Nationale Française de Gastro-entérologie (SNFGE), le bilan pré-biopsique doit contenir un bilan de coagulation, une première détermination du groupe sanguin et du rhésus ainsi qu'une échographie hépatobiliaire récente. Il est recommandé d'interrompre quand cela est possible, la prise d'acide acétylsalicylique et tous autres antiagrégants plaquettaires non salicylés au moins dix jours avant tout geste invasif, ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens avant réalisation d'une PBH transpariétale en raison de leur activité anti-plaquettaire.

La biopsie hépatique par voie transpariétale est contre-indiquée en raison de :

- ❖ **Causes générales** : un taux de prothrombine inférieur à 50%, un taux de plaquettes inférieur à 60 000/mm<sup>3</sup>, un temps de céphaline activée supérieur à 1,5 fois le témoin, un temps de saignement allongé.
- ❖ **Causes locales mises en évidence par l'échographie** : une cholestase avec dilatations des voies biliaires intra-hépatiques, un kyste hydatique, un angiome intra-hépatiques, une ascite importante. Cette liste de contre-indications n'est pas exhaustive [216].

### **VI.5. Risques et limites de la biopsie**

La PBH est un geste invasif qui est grevé de douleurs dans 30% des cas, la fréquence des complications augmentent avec le nombre des passages et elle diminue avec l'expérience de l'opérateur et le repérage échographique, ainsi les risques rencontrés peuvent être majeurs ou mineurs :

#### **VI.5.1. Complications majeures**

Des hémorragies ou une perforation des voies biliaires dans 3 cas sur 1 000, et d'un risque de décès dissuasif dans 3 cas sur 10000, lié presque exclusivement aux complications hémorragiques. Le guidage échographique permet en outre d'améliorer la qualité du prélèvement, de diminuer ces complications mais sans autant les annuler [216]

#### **VI.5.2. Complications mineures**

La douleur après la PBH est fréquente et survient chez environ 20 à 30% des malades, un malaise vagal survient dans 0,4% à 2% des cas après PBH [219].

En ce qui concerne les limites de la PBH on peut trouver ceux-ci :

##### **VI.5.2.1. Erreur d'échantillonnage**

La biopsie de foie n'analyse qu'un petit échantillon de tissu hépatique représentant 1/50 000<sup>ème</sup> du volume total du foie, soit environ 0,002%. Même si l'hépatite chronique (que l'étiologie soit toxique, virale ou métabolique) est un processus diffus, l'extension de la fibrose est hétérogène. Il existe effectivement des discordances selon la partie du foie prélevée (lobe gauche ou droit...), c'est un examen local qui ne donne qu'une vision partielle de l'état du foie.

##### **VI.5.2.2. Variabilité entre anatomo-pathologistes**

Il existe une variabilité significative intra-observatrice (répétabilité) ainsi que inter observateur (reproductibilité) dans l'évaluation histologique d'une biopsie. Pour le score METAVIR, les discordances d'un stade sont notées dans 20% des cas pour les stades de fibrose.

### **VI.5.2.3. Cout important**

C'est un examen coûteux dont le coût varie selon la pratique. Les limites importantes de la PBH ont conduit de nombreuses équipes à étudier largement et développer des marqueurs non invasifs de fibrose.

# PARTIE EXPERIMENTALE

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

## I. Matériels

### I.1. Population d'étude

Le travail a porté sur une population de 38 patients qui portent le virus de l'hépatite B et 51 patients portent le virus de l'hépatite C âgés de 18 ans à 66 ans et plus, présentant tous une fibrose hépatique à partir d'une étude épidémiologique sur des dossiers des malades chroniques qui font une biopsie hépatique durant 5 ans, plus une étude microscopique des anciennes lames.

### I.2. Matériels techniques

- ❖ Des microcassettes (numérotées selon l'échantillon) pour le prélèvement de la biopsie hépatique.
- ❖ Des lames et lamelles.
- ❖ Des pinceaux.
- ❖ Un portoir pour les lames.
- ❖ Plaque chauffante.
- ❖ Un congélateur.
- ❖ Un appareil d'inclusion.
- ❖ Une étuve.
- ❖ Un microtome (Appareil manuel).
- ❖ Un microscope d'observation.
- ❖ Un automate : Appareil de déshydratation (de marque Leica). Automatique et programmable.

#### ❖ **Descriptif :**

Comporte 12 tasses : 2 contiennent du formol, 6 contiennent de l'alcool 60%, 2 contiennent du toluène et 2 contiennent de la paraffine et un panier (qui porte les cassettes et les microcassettes des prélèvements et qui fait des rotations pendant une heure dans chaque tasse) comme l'indique la figure.

❖ **Dont le rôle :** est d'enlever l'eau de la cellule et le remplace par la paraffine.



**Photo 04:** Un automate (Appareil de déshydratation)

❖ **Descriptif :**

Elle se fait deux parties : une partie à haute température pour faire fondre la paraffine, l'autre à une température ambiante pour la rendre solide.

❖ **Dont le rôle est :**

L'inclusion de tous les tissus avec la paraffine.



**Photo 05:** Appareil d'inclusion (ou d'enrobage) de marque Leica.

❖ **Dont le rôle est :** Permet d'enlever la surcharge de la paraffine du bloc et aide à prendre des films de 5 µm pour l'étude microscopique.



**Photo 06:** Un microtome de marque Leica.

**I.3. Produits et réactifs**

- ❖ Formol 13 %.
- ❖ Alcool (Ethanol) 60%.
- ❖ Toluène.
- ❖ Paraffine sous forme solide.
- ❖ Xylène pur.
- ❖ L'Albumine humaine 200g/L.
- ❖ L'hématoxyline.
- ❖ L'éosine 2%.
- ❖ L'eau distillée.
- ❖ Eukitt.
- ❖ Eau ammoniacale.

## II. Méthode

### ❖ Etude d'une biopsie hépatique

- **Mode opératoire :** Elle se fait en plusieurs étapes :

- 1) Réception de la pièce de biopsie hépatique après une PBH (Ponction Biopsie Hépatique par voie trans-pariétale (à l'aveugle)) dans un flacon étiqueté contenant du formol pour la fixation des tissus.
- 2) Etude macroscopique de la pièce par un médecin spécialiste du service d'Anatomopathologie : taille, couleur, forme, consistance.
- 3) Mise des fragments dans une microcassette d'inclusion numérotée selon le bon de réception.
- 4) Mise des cassettes et des microcassettes dans le panier de l'Automate.
- 5) Placement du panier et programmation de l'automate dans un cycle de 17 heures (de 15 h à 8 h du matin).
- 6) Récupération des cassettes et des microcassettes de l'Automate.
- 7) Au niveau de l'inclusion : ouvrir la microcassette, mettre l'échantillon dans un moule en inox et le remplir de paraffine fondue (la partie chaude) puis poser le moule sur l'autre partie (froide) pour inclure tous les tissus avec la paraffine qui devienne solide (obtention des blocs).
- 8) Enlever les blocs du moules et les mettre dans un congélateur pendant 2 heures et plus pour solidifier davantage les blocs.
- 9) Au niveau du Microtome :
  - ❖ Enlever la surcharge de la paraffine du bloc.
  - ❖ Faire des coupes fines (des films de l'ordre de 5 $\mu$ M).
- 10) Etalement : poser un peu d'albumine diluée (1cc d'albumine plus 80cc d'eau distillé. Le rôle de l'albumine est l'adhésion du film sur la lame) sur une lame étiquetée (numéro de pièce/année) puis poser le film préparé par le microtome.
- 11) Absorber le reste de la solution sur la lame par un papier absorbant, puis poser les lames sur la plaque chauffante pour faire fondre la paraffine.
- 12) Mettre les lames dans l'Etuve à 56°C pendant 30 minutes pour les sécher et pour une bonne adhésion du film sur la lame porte objet.

13) La coloration des lames : coloration à l'hématoxyline-Eosine : l'hématoxyline qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux cellulaires) et l'éosine qui colore en rose les structures acidophiles (cytoplasme cellulaire)).

❖ **Les étapes de la coloration** : La coloration se déroule comme suit :

1/- Xylène  $\xrightarrow{5mn}$  Xylène  $\xrightarrow{5mn}$  Alcool 2/3+Xylène 1/3  $\xrightarrow{2mn}$  Alcool  $\xrightarrow{3mn}$  Alcool  $\xrightarrow{3mn}$  Eau  $\xrightarrow{2mn}$

2/- Hématoxyline  $\xrightarrow{3mn}$  Eau  $\xrightarrow{\text{rinçage}}$  Alcool acide  $\xrightarrow{2 \text{ prolongées}}$  Eau  $\xrightarrow{\text{rinçage}}$  Eau ammoniacale  $\xrightarrow{2 \text{ prolongées}}$   
 $\xrightarrow{\text{Eau Rinçage}}$

3/- Eosine  $\xrightarrow{2mn}$  Eau  $\xrightarrow{2mn}$  Alcool  $\xrightarrow{4sec}$  Alcool  $\xrightarrow{4sec}$  Alcool  $\xrightarrow{4sec}$  Xylène 2/3+ Alcool 1/3  $\xrightarrow{4sec}$   
 $\xrightarrow{\text{Xylène 4sec}}$  Xylène  $\xrightarrow{4sec}$

14) **Montage des coupes** : Après coloration, laissé les lames séchées puis coller la lamelle à la lame par 3 gouttes d'Eukitt (Résine de polyester qui est un liquide de fixation pour microscopie).

Cette étape permet la :

- ❖ Protection mécanique des coupes.
- ❖ Protection chimique des colorants.

15) Etude microscopique des lames : nous avons utilisés un microscope photonique de marque Motic comme l'indique la photo.



# RÉSULTATS ET DISCUSSION

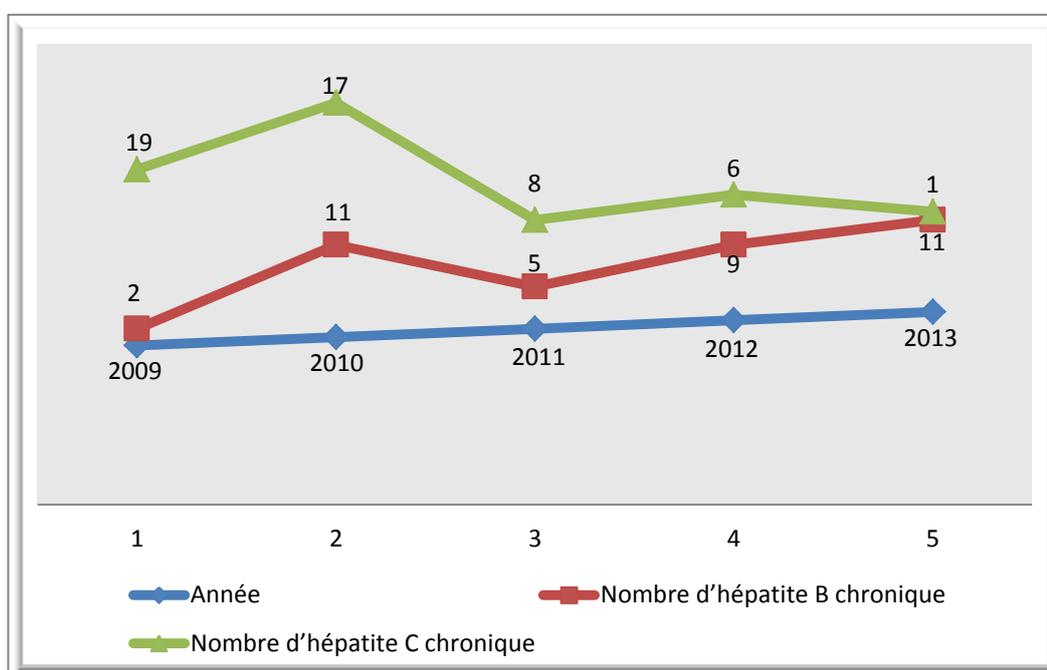
**I. Résultats**

**I.1. Etude de l'hépatite chronique virale B et C**

**I.1.1. Nombre de cas d'hépatites chroniques virales recruté par année**

Année	Nombre d'hépatite B chronique	Nombre d'hépatite C chronique
2009	2	19
2010	11	17
2011	5	8
2012	9	6
2013	11	1

**Tableau 02:** Résultats des hépatites chroniques virales par année.



**Figure 06 :** Fréquence de recrutement des hépatites chroniques.

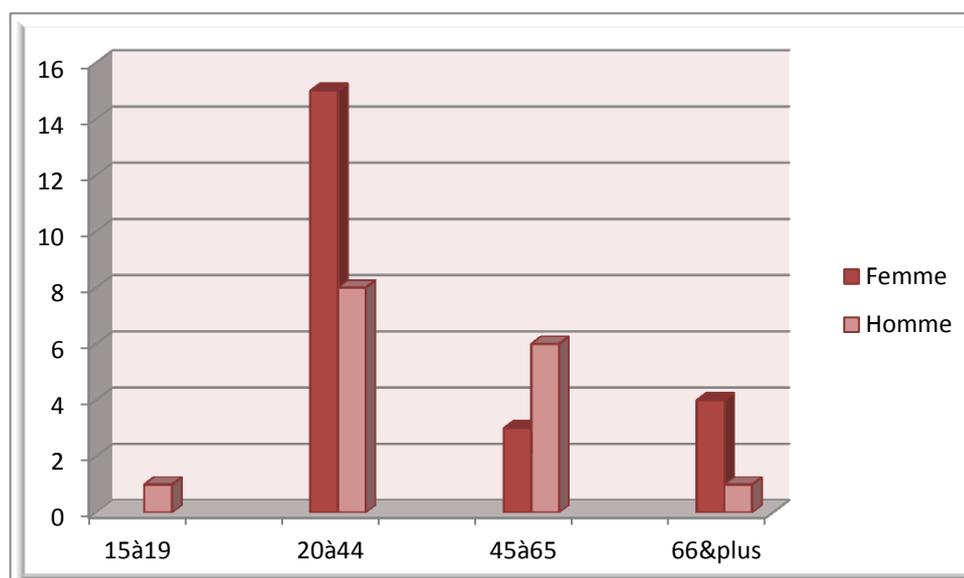
51 hépatites chroniques C et 38 hépatites chroniques virales B seront détaillées (Tableau 2).

Le nombre de cas d'hépatites chroniques virales recruté par année est croissant (figure 7) Bien avant le début de l'étude (2009), la prévalence de l'infection virale chronique C était supérieure à celle de l'infection B jusqu'à 2011 où les 2 courbes se rejoignent avant d'observer une inversion de la tendance en faveur de l'infection chronique virale B.

**I.1.2. Répartition de l'hépatite chronique virale B selon l'âge et le sexe**

Années	Age et sexe								
	15à19		20à44		45à65		66&plus		
	H	F	H	F	H	F	H	F	
2009				1	1				
2010	1		2	2	2	1	1	2	
2011				2	1	1		1	
2012			1	6	1	1			
2013			5	4	1			1	
Total	1		8	15	6	3	1	4	

**Tableau 03:** Résultats de l'hépatite chronique B selon l'âge et le sexe par années.



**Figure 07:** Répartition de l'hépatite chronique virale B selon l'âge et le sexe durant 5 ans (2009-2013).

❖ **Sur le plan épidémiologique**

L'hépatite chronique virale B se caractérise par un sexe ratio de 0,72 (16 Hommes / 22 Femmes).

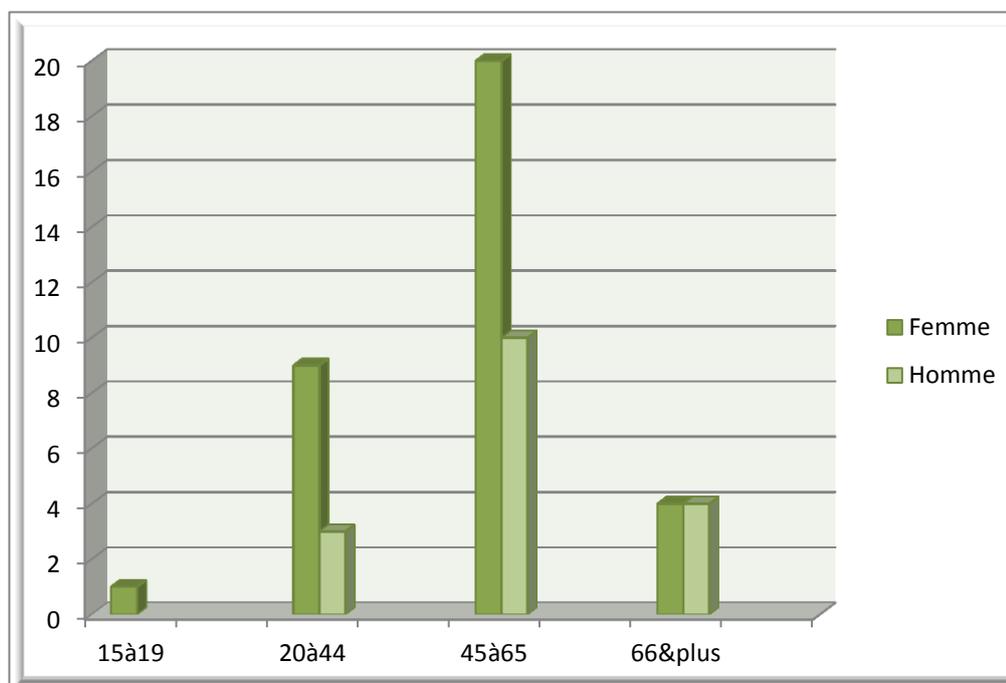
L'âge moyen est de 42,09 ans avec des extrêmes de 20 et 74 ans pour les femmes, et il est de 41,56 ans avec des extrêmes de 15 et 76 ans pour les hommes.

L'ensemble de notre échantillonnage provient de la wilaya de Oum El Bouaghi majoritaire de la commune de Ain M'Lila.

**I.1.3. Répartition de l'hépatite chronique virale C selon l'âge et le sexe**

Année	Age et sexe							
	15à19		20à44		45à65		66&plus	
	H	F	H	F	H	F	H	F
2009		1	2	1	5	6	3	1
2010				3	3	10		1
2011				1	2	4	1	
2012			1	3				2
2013				1				
Total		1	3	9	10	20	4	4

**Tableau 04:** Résultats de l'hépatite chronique C selon l'âge et le sexe durant 5 ans (2009-2013).



**Figure 08:** Répartition de l'hépatite chronique virale C selon l'âge et le sexe durant 5 ans (2009-2013).

❖ **Concernant l'hépatite chronique C**

Le sexe ratio des patients est de 0,5 (17 H / 34 F).

L'âge moyen est de 50 ans pour les femmes [18-72], et de 54,59 ans pour les hommes [37-80].

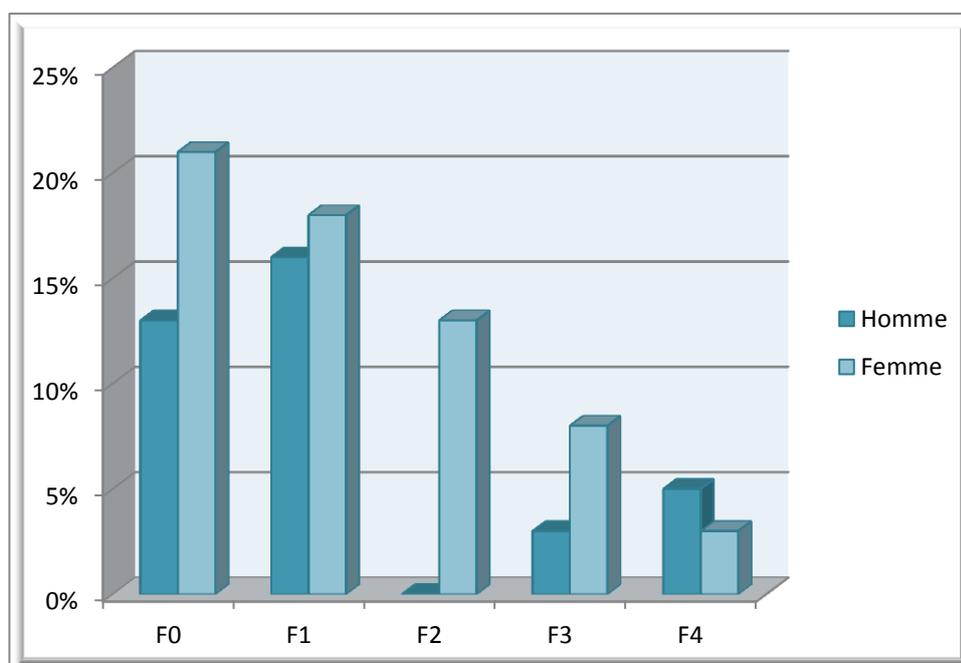
## I.2. Etude de la fibrose chez des porteurs chroniques de l'hépatite B et C

### 1.2.1. Répartition du stade de fibrose selon le sexe chez des porteurs chroniques de l'hépatite B

Notre population comprend 38 patients répartis selon le sexe :

Sexe	Stade de fibrose				
	F0	F1	F2	F3	F4
Nombre d'hommes	5	6	0	1	2
Nombre de femmes	8	7	5	3	1
Pourcentage hommes	13%	16%	0%	3%	5%
Pourcentage femmes	21%	18%	13%	8%	3%

**Tableau 05:** Résultats du stade de fibrose selon le sexe (Hépatite B).



**Figure 09 :** Répartition de la fibrose chez des porteurs chroniques de l'hépatite B selon le sexe.

La répartition de la fibrose chez des porteurs chroniques de l'hépatite B selon le sexe montre une prédominance féminine, la fibrose est très supérieure chez la femme dans tous les stades (figure 10).

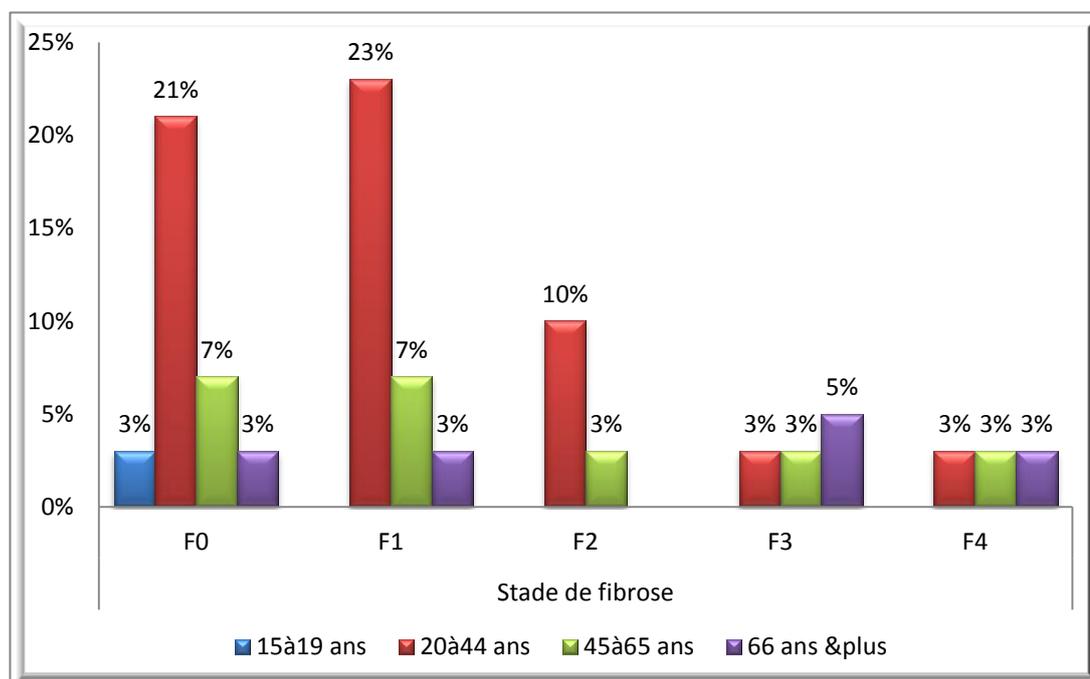
**1.2.2. Répartition du stade de fibrose selon l'âge chez des porteurs chroniques de l'hépatite B**

Tranche d'âge	Stade de fibrose				
	F0	F1	F2	F3	F4
15à19 ans	1	-	-	-	-
20à44 ans	8	9	4	1	1
45à65 ans	3	3	1	1	1
66 ans &plus	1	1	-	2	1

**Tableau 06:** Résultats du stade de fibrose selon l'âge (Hépatite B).

Tranche d'âge	Stade de fibrose				
	F0	F1	F2	F3	F4
15à19 ans	3%	-	-	-	-
20à44 ans	21%	23%	10%	3%	3%
45à65 ans	7%	7%	3%	3%	3%
66ans &plus	3%	3%	-	5%	3%

**Tableau 07:** Pourcentage du stade de fibrose selon l'âge (Hépatite B).



**Figure 10 :** Répartition de la fibrose chez des porteurs chroniques de l'hépatite B selon l'âge.

La répartition des patients atteints de fibrose hépatique selon l'âge est représentée dans la figure 11. Elle présente les pourcentages de malades pour 4 intervalles d'âge:

Ces résultats appellent les remarques suivantes:

- ❖ Faible pourcentage de la fibrose avancée (F2, F3 et F4) chez les patients de 20 ans et plus.
- ❖ Pourcentage plus élevé de la fibrose minimale/absente (F0, F1) chez les patients de 20 ans à 44 ans (2<sup>ème</sup> tranche), et moyen chez les patients de 45 ans à 65 ans (3<sup>ème</sup> tranche).

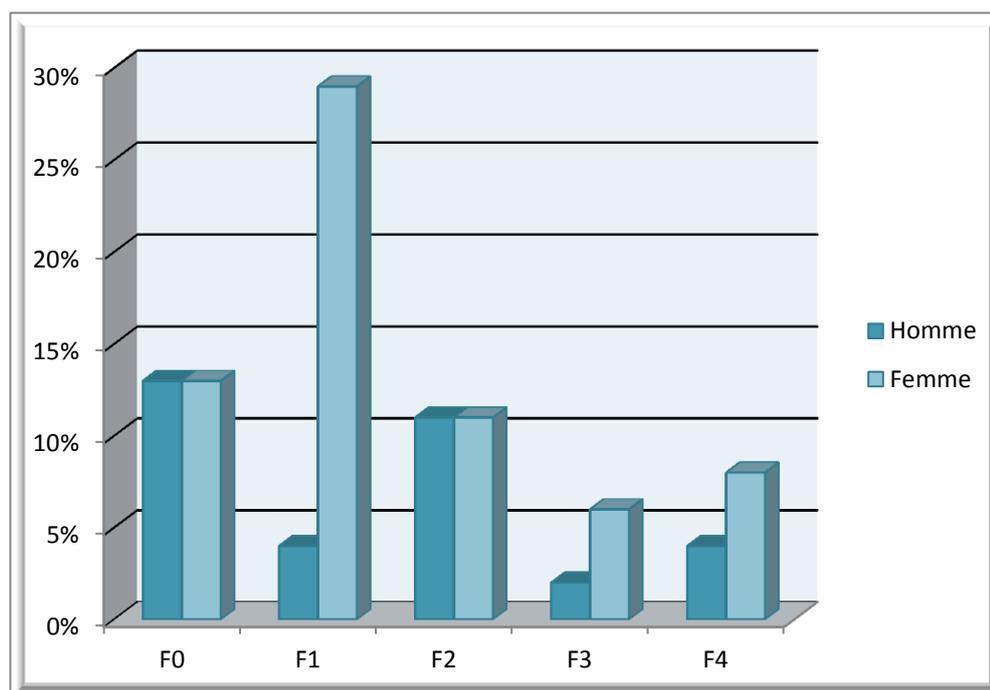
## I.2. Echantillonnage des porteurs chroniques de l'hépatite C

### 1.1.1. Répartition du stade de fibrose selon le sexe

Notre population comprend 51 patients répartis selon le sexe en :

Sexe	Stade de fibrose				
	F0	F1	F2	F3	F4
Nombre d'hommes	6	2	6	1	2
Nombre de femmes	6	14	6	4	4
Pourcentage hommes	12%	4%	12%	2%	4%
Pourcentage femmes	12%	26%	12%	8%	8%

**Tableau 08:** Résultats du stade de fibrose selon le sexe (Hépatite C).



**Figure 11 :** Répartition de la fibrose chez des porteurs chroniques de l'hépatite C selon le sexe.

La répartition de la fibrose chez des porteurs chroniques de l'hépatite C selon le sexe montre une prédominance féminine dans les stades F1, F3 et F4 (figure 12).

1.1.2. Répartition du stade de fibrose selon l'âge

Tranche d'âge	Stade de fibrose				
	F0	F1	F2	F3	F4
15à19 ans		1			
20à44 ans	1	5	5	2	
45à65 ans	8	8	6	3	4
66 ans &plus	3	2	1		2

Tableau 09: Résultats du stade de fibrose selon l'âge (Hépatite C).

Tranche d'âge	Stade de fibrose				
	F0	F1	F2	F3	F4
15à19 ans		2%			
20à44 ans	2%	10%	10%	4%	
45à65 ans	16%	16%	12%	5%	8%
66 ans &plus	5%	4%	2%		4%

Tableau 10: Pourcentage du stade de fibrose selon l'âge (Hépatite C).

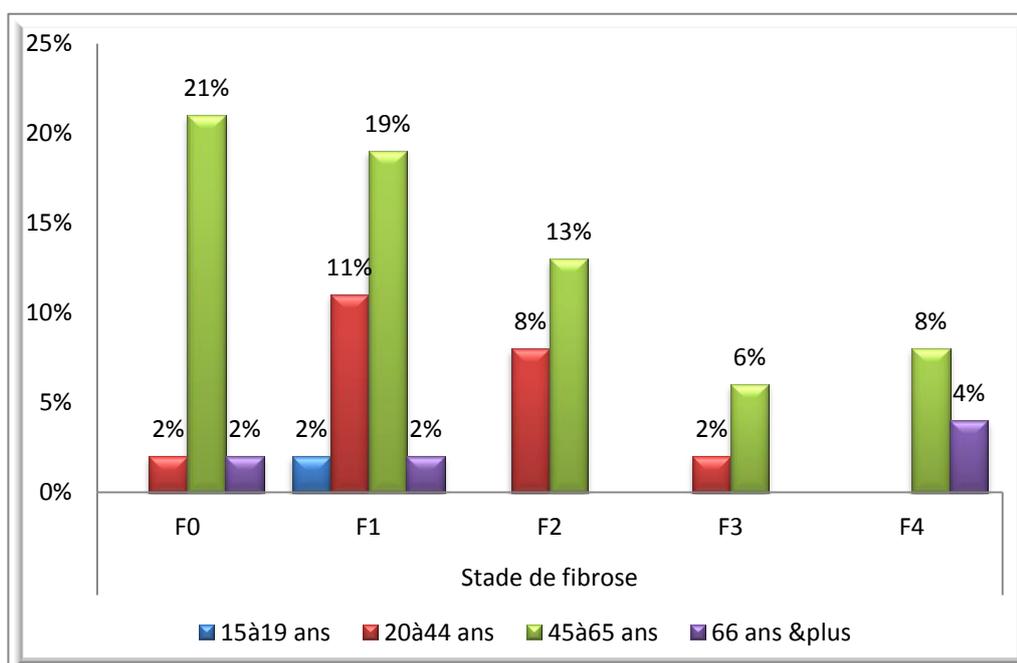


Figure 12: Répartition de la fibrose chez des porteurs chroniques de l'hépatite C selon l'âge.

La répartition des patients atteints de fibrose hépatique selon l'âge est représentée dans la figure 15. Elle présente les pourcentages de malades pour 4 intervalles d'âge:

Ces résultats appellent les remarques suivantes:

- ❖ Faible pourcentage de la fibrose dans tous les stades chez les patients de moins de 45 ans (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> tranches).
- ❖ Pourcentage plus élevé de la fibrose dans tous les stades chez les patients de 45 ans à 65 ans (3<sup>ème</sup> tranche), et moyen pourcentage des cas cirrhotiques chez les patients de 66 ans et plus (4<sup>ème</sup> tranche).

L'âge est un facteur de risque d'évolution vers la cirrhose retrouvée dans plusieurs séries d'études; tout se passe comme si la fibrogenèse était plus rapide chez les individus âgés.

### I.3. Etude anatomopathologique

#### \* Classification : Système de scores « Score de METAVIR »

L'examen histo-pathologique est soumis en pratique à plusieurs systèmes de scores semi-quantitatifs, standardisés et reproductibles qui expriment chaque lésion élémentaire en valeur numérique correspondante. Plusieurs scores existent : le score de Knodell (1981), les scores modifiés de Scheuer (1991), le score d'Ishak (1994) et le score METAVIR (1996) qui est le plus utilisé [216].

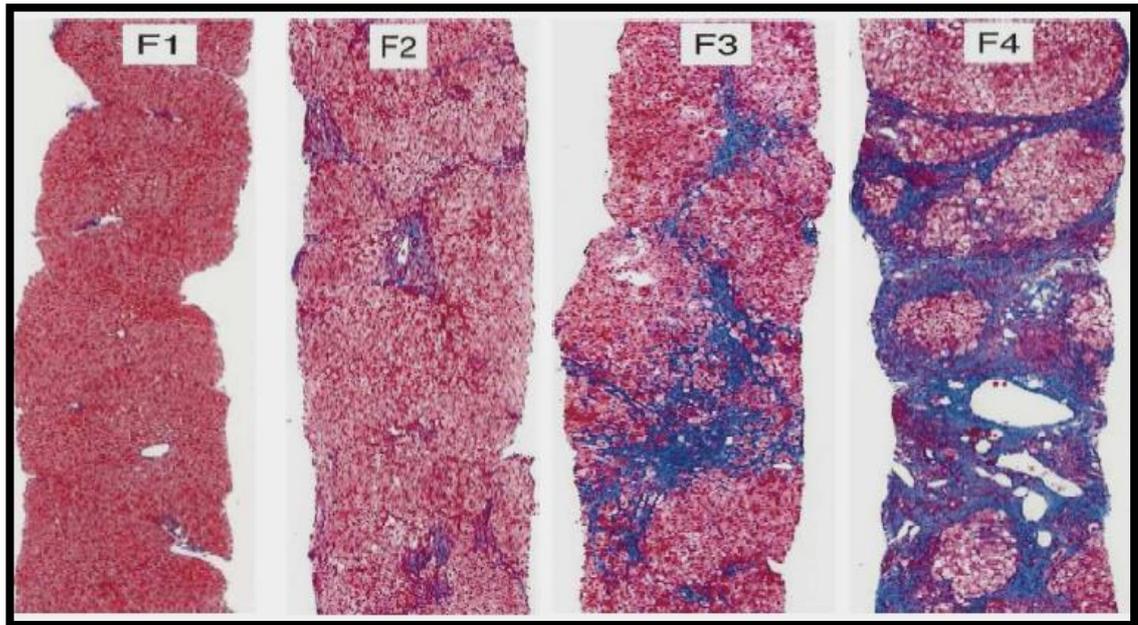
Le score Metavir est utilisé aussi bien dans le cas de l'hépatite C que B, et même dans le cas de la maladie alcoolique du foie ou des hépatopathies dysmétaboliques [216].

Dans le but d'obtenir une classification plus simple et surtout validée et reproductible, le groupe METAVIR a élaboré une grille aboutissant au classement histopathologique de toute hépatite chronique selon deux items tableau (II) :

- ❖ L'activité nécrotico-inflammatoire (cotée de "A0" à "A3")
- ❖ Le retentissement fibreux (coté de "F0" à "F4") [216].

**Tableau 11** : Score de METAVIR [216].

Évaluation de la fibrose	Evaluation de l'activité nécrotico-inflammatoire
F0 : Absence de fibrose.	A0 : Hépatite chronique sans activité histologique.
F1 : Fibrose portale et périportale avec de rares septa fibreux.	A1 : Hépatite chronique avec activité histologique légère.
F2 : Fibrose portale et périportale avec de rares septa fibreux.	A2 : Hépatite chronique avec activité histologique modérée.
F3 : Fibrose portale et périportale avec de nombreux septa fibreux.	A3 : Hépatite chronique avec activité histologique sévère.
F4 : Cirrhose.	



**Figure 13 :** Aspect histologique des stades de score METAVIR [220].

L'échelle METAVIR est très utilisée compte tenu de sa simplicité, de sa bonne linéarité pour l'évaluation de la fibrose. Mais elle a plusieurs limites :

- ❖ La valeur maximum du score est atteinte dès qu'il existe une cirrhose, alors qu'à ce stade la quantité de la fibrose peut encore varier de façon importante d'un malade à un autre ou au cours du temps.
- ❖ Le score ne tient compte que de la fibrose portale et pas de la fibrose centro-lobulaire [221].
- ❖ les lésions hépatiques induites par le VHC ne se limitent pas à la fibrose et à l'activité nécrotico-inflammatoire. Plus d'un tiers des patients infectés ont également une stéatose ce qui influe vraisemblablement sur l'évolution de la maladie hépatique [221].

Ainsi, si la PBH a un intérêt pour dépister et quantifier la fibrose, elle est surtout intéressante pour étudier les co-morbidités ou les pathologies associées. Toutes ces données justifient la quête de nouveaux marqueurs non invasifs de fibrose pour assurer une meilleure prise en charge des patients [219].

Une étude histologique a été réalisée tous nos patients après ponction biopsique et a donné :

**I.3.1. Activité et stade de fibroses des hépatites chroniques virales B (F : Fibrose - A : Activité)**

	A0	A1	A2	A3	Totaux (%)
<b>F0</b>	6	6	1	-	13 (34%)
<b>F1</b>	-	9	4	-	13 (34%)
<b>F2</b>	-	2	3	-	5 (13%)
<b>F3</b>	-	-	4	-	4 (11%)
<b>F4</b>	-	-	3	-	3 (8%)
<b>Totaux (%)</b>	6 (16%)	17 (45%)	15 (39%)	-	

**Tableau 12:** Activités et stades de fibrose des hépatites chroniques virales B

L'activité histologique est absente à minime dans 16% et 45% des cas respectivement. Elle est modérée dans 39% des cas.

La fibrose est absente à minime dans 34% et 34% des cas respectivement. Elle est modérée 13% à sévère dans 11% et 8% des cas (Tableau 12).

**I.3.2. Activité et stade de fibroses des hépatites chroniques virales C**

	A0	A1	A2	A3	Totaux (%)
<b>F0</b>	5	4	3	-	12 (23.5%)
<b>F1</b>	1	11	4	-	16 (31%)
<b>F2</b>	-	4	7	1	12 (23.5%)
<b>F3</b>	-	1	-	4	5 (10%)
<b>F4</b>	-	2	2	2	6 (12%)
<b>Totaux (%)</b>	6 (12%)	22 (43%)	16 (31%)	7 (14%)	

**Tableau 13:** Activités et stades de fibrose des hépatites chroniques virales C

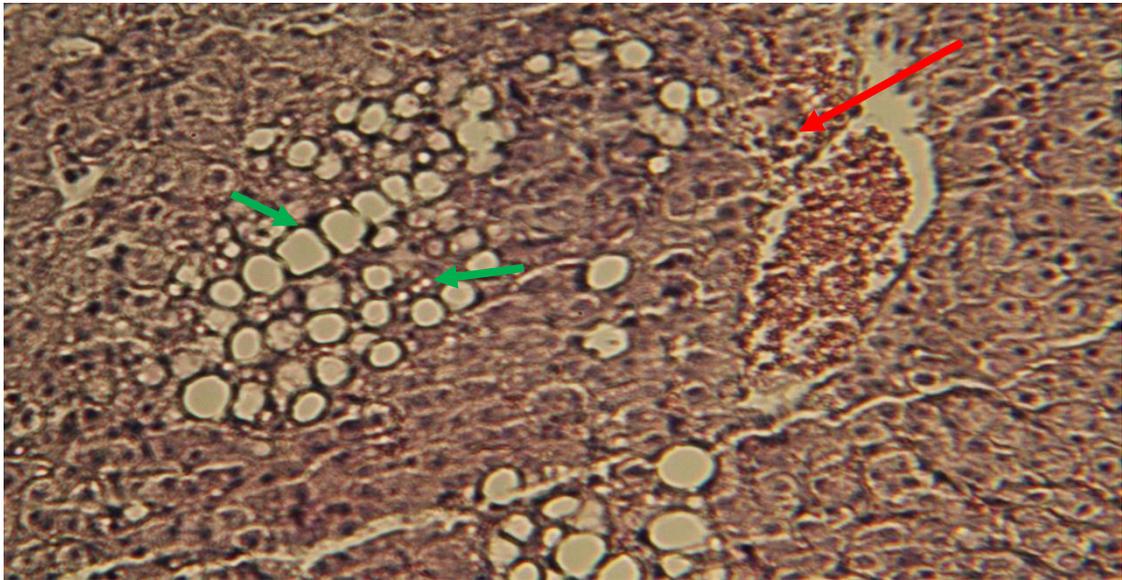
L'activité histologique est absente dans 12% des cas, minime dans 43%, modérée 31% et marquée dans 14% des cas.

La fibrose est absente dans 23,5% des cas, minime 31%, modérée 23,5% et sévère dans 10% et 12% des cas (Tableau 13).

### I.3.3. Observation microscopique

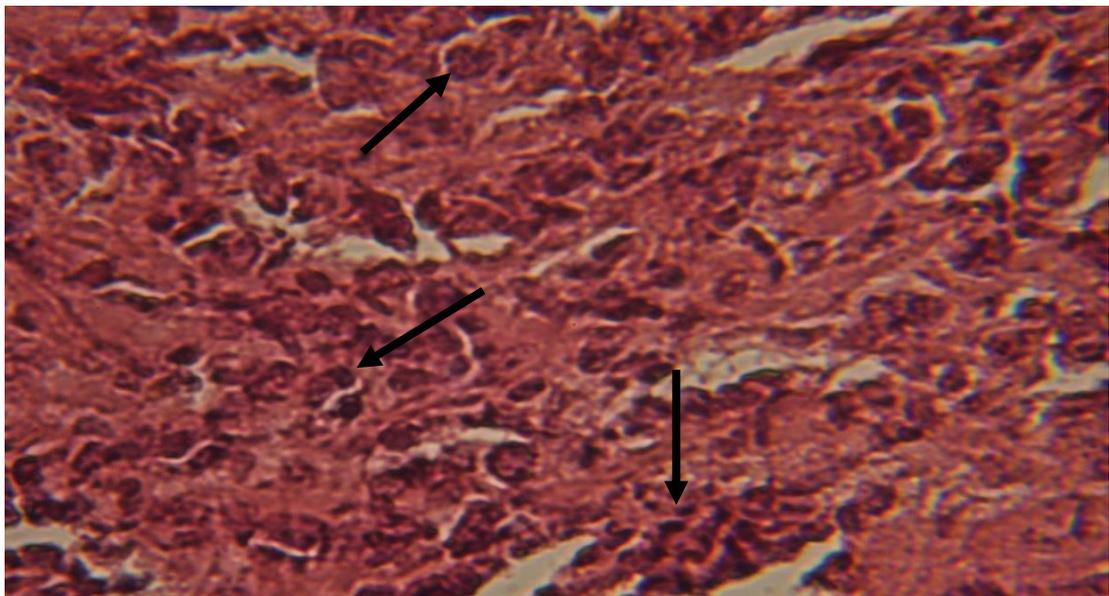
Les biopsies soumises à l'étude histologique ont montrées différentes structures selon le stade de la fibrose comme le montre les photos qui suivent :

#### I.3.3.1. Etude histologique de l'hépatite chronique C



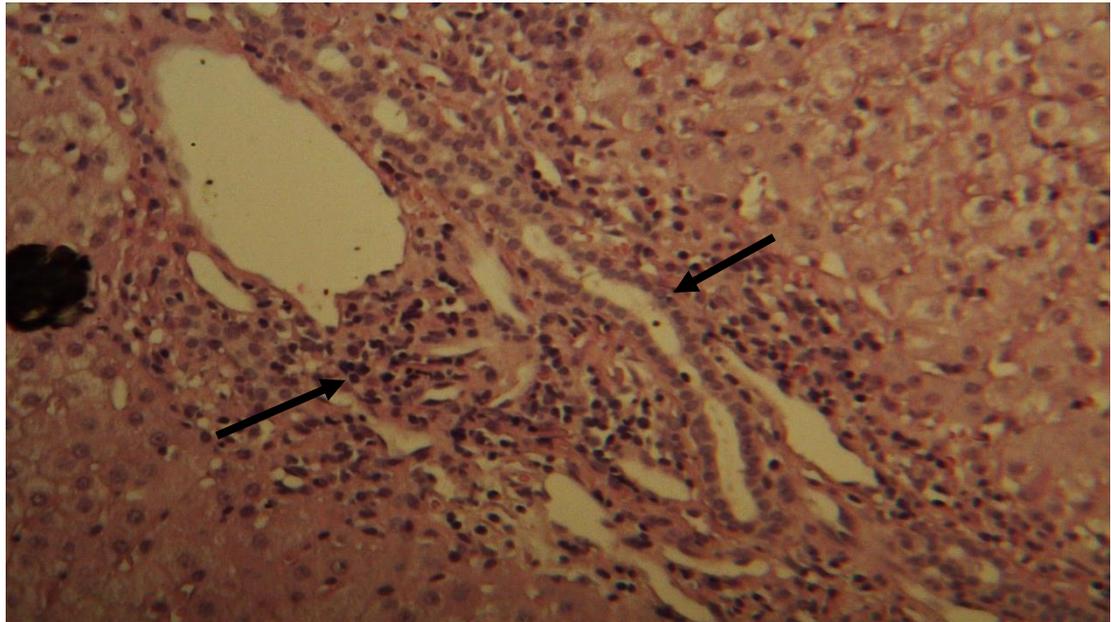
**Photo 07** : Hépatite chronique C modérée F2: discret infiltrat inflammatoire portal et lobulaire (flèche rouge). Stéatose macro et micro vacuolaire (flèche vert).

Grossissement x 25 – Coloration Hématoxyline-Eosine



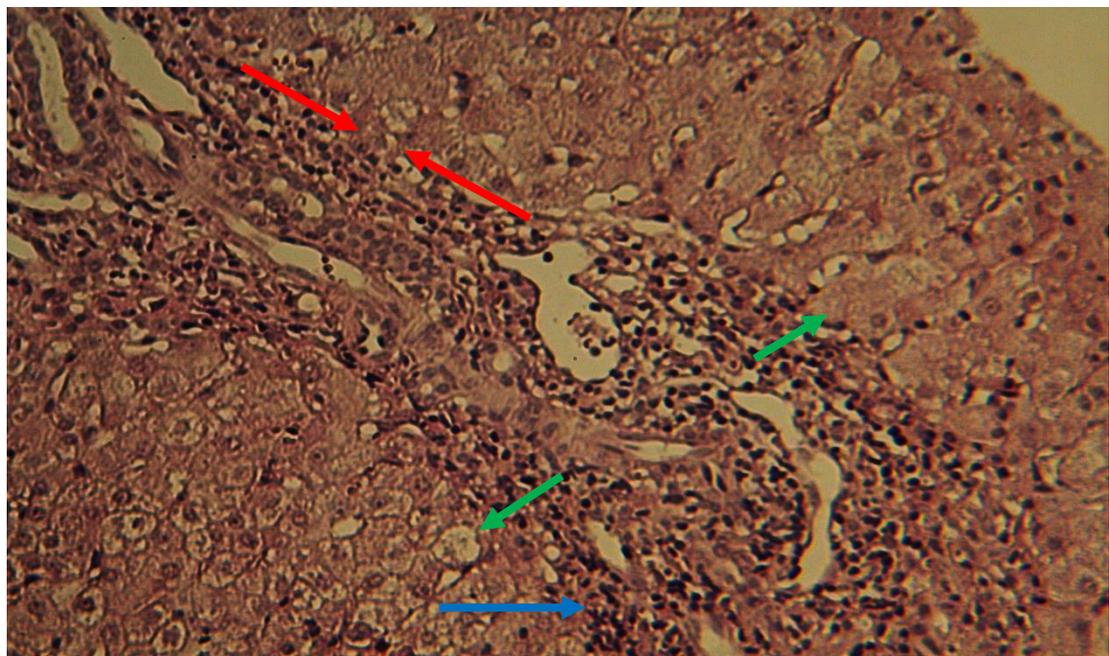
**Photo 08** : Hépatite chronique C d'activité marquée A3: infiltrat inflammatoire détruisant les hépatocytes (flèches).

Grossissement x 40 – Coloration Hématoxyline-Eosine



**Photo 09:** Hépatite chronique C d'activité marquée A3 et fibrose sévère F3: infiltrat inflammatoire nodulaire de l'espace porte (disposé en amas ou follicules) (flèches).

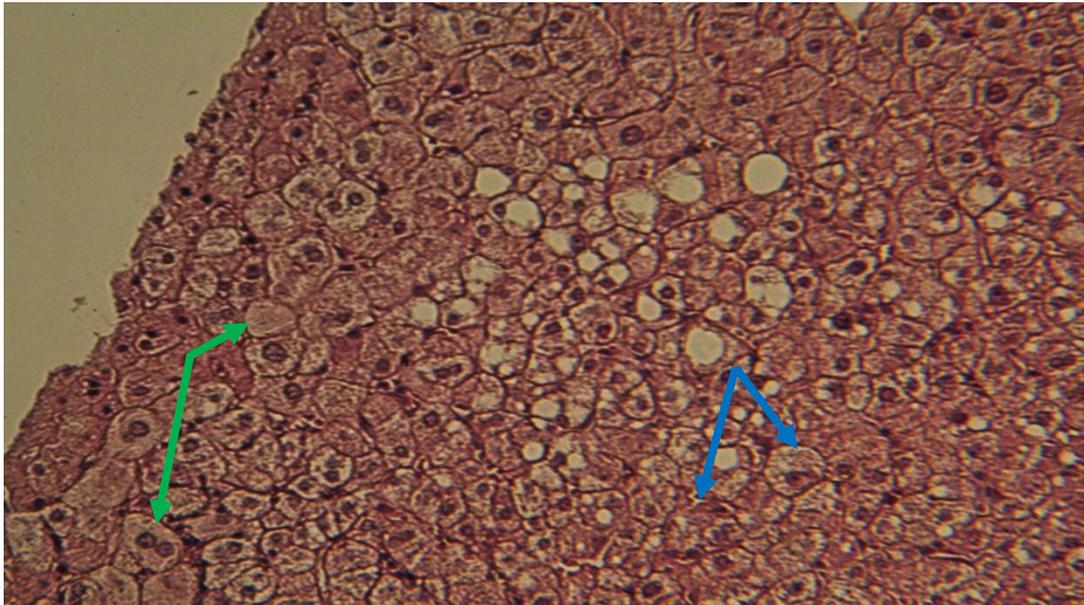
Grossissement x 25 – Coloration Hématoxyline-Eosine



**Photo 10:** Hépatite chronique C d'activité marquée A3 et fibrose sévère F3: fibrose réalisant un pont porto-porte (flèches rouge) avec un infiltrat inflammatoire modéré, disposé en amas (flèche bleu) avec image de nécrose parcellaire en périphérie du lobule (flèches vert).

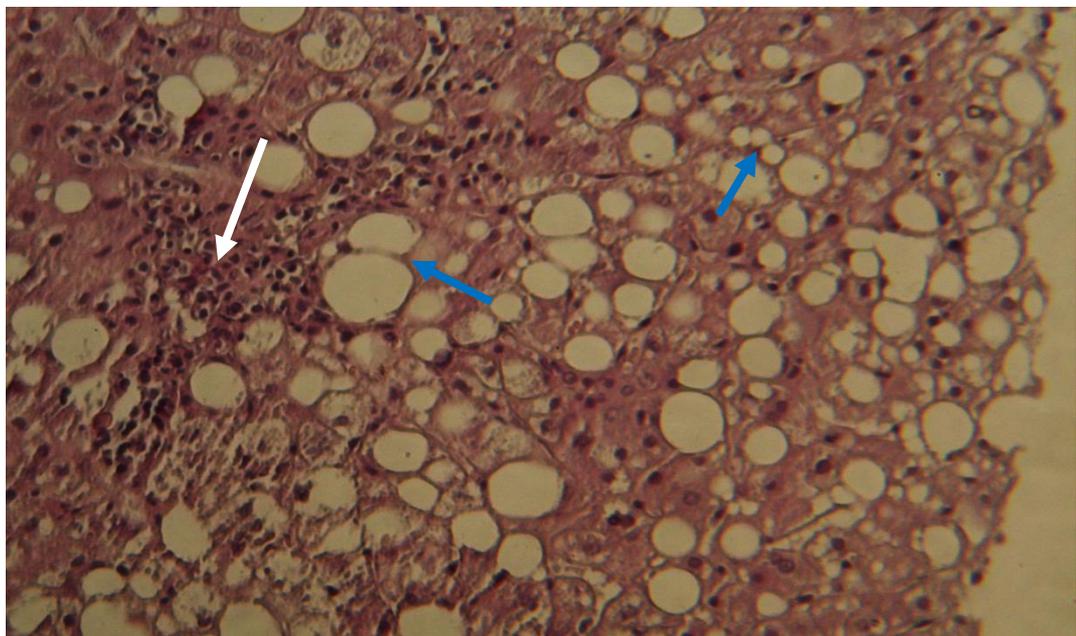
Grossissement x 25 – Coloration Hématoxyline-Eosine

I.3.3.2. Etude histologique de l'hépatite chronique B



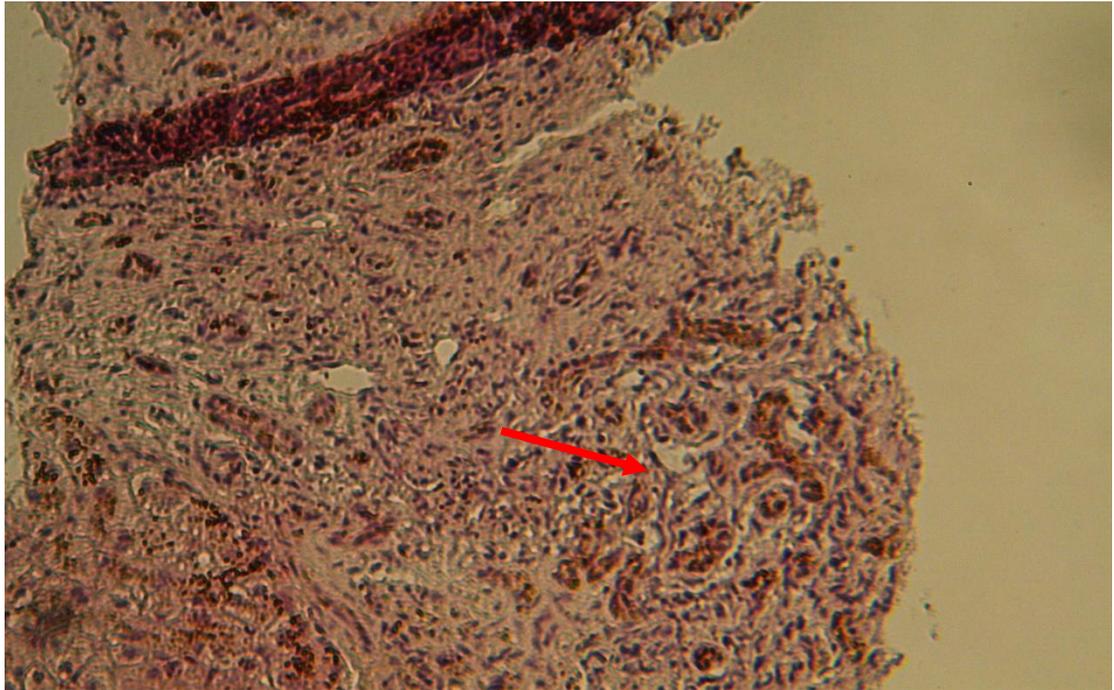
**Photo 11:** Hépatite chronique B d'activité histologique modérée A2 et fibrose absente F0: hépatocytes clarifiés, ballonisés (flèches bleu) et en voie de nécrose (flèches vert).

Grossissement x 25 – Coloration Hématoxyline-Eosine



**Photo 12:** Hépatite chronique B d'activité et fibrose modérée A2F2: Stéatose macro- et micro vacuolaire importante (flèches bleu) avec infiltrat inflammatoire (flèche blanc).

Grossissement x 25 – Coloration Hématoxyline-Eosine



**Photo 13 :** Hépatite chronique cirrhogène d'étiologie B : fibrose réalisant des ponts porto-portes (flèche).

Grossissement x 25 – Coloration Hématoxyline-Eosine

## II. Discussion

Le virus de l'hépatite C occupe la première place avec 51 cas (57%), précédant le virus de l'hépatite B impliqué dans 38 cas (43%).

L'infection par le virus de l'hépatite B reste la première étiologie des hépatites chroniques, des cirrhoses et du cancer hépatocellulaire à travers le monde [17], mais l'importance de l'infection virale C ne cesse d'augmenter, à l'origine de 70% des hépatites chroniques [135, 136], au point de devenir la première indication à la transplantation hépatique en Europe et aux Etats-Unis [172].

La majorité des hépatites chroniques sont originaires de la ville d'Ain M'Lila. L'infection par les hépatites chroniques B et C prédomine chez la femme, avec un sexe ratio de 0,72 et un âge moyen de 42,09 ans (20-74) dans les hépatites chroniques B, un sexe ratio de 0,50 avec un âge moyen de 54,59 ans (18-72) dans les hépatites chroniques C.

Cependant une prédominance masculine a été rapportée par d'autres auteurs avec des pourcentages allant jusqu'à 67%. Cette prédominance s'expliquerait par le mode de vie de l'homme, l'exposant au contact des facteurs de risques plus souvent que la femme [222].

Il faudra souligner que si l'atteinte de l'adulte reste une caractéristique, elle n'a rien d'exclusif et tous les âges peuvent être touchés.

L'âge moyen des hépatites C, supérieur d'une décade à celui des hépatites B pourrait s'expliquer par son caractère asymptomatique, une évolution plus lente et probablement à une infection à un âge avancé.

Sur le plan histologique, différentes classifications sont utilisées [89, 90]. Nous avons choisi la classification Metavir pour sa simplicité et sa reproductibilité. Plus que le score, ce qui nous intéresse, c'est la signification et l'importance du grade de l'activité et le degré de la fibrose [223, 224]. Il existe par ailleurs une bonne corrélation inter-observateurs des classifications [225]. Les hépatites chroniques B et C présentent des aspects histologiques caractéristiques mais non pathognomoniques.

L'activité au cours des hépatites C est absente (12%), minime (43%), modérée (31%) et sévère dans 14% des cas.

La fibrose est absente (23,5%), minime (31%), modérée (23,5%) et sévère dans (10% et 12%) des cas.

L'histologie hépatique est la mieux adaptée pour différencier une hépatite modérée à sévère d'une hépatite minime et évaluer le pronostic [199].

Les lésions hépatocytaires associent typiquement une nécrose cellulaire périportale et une inflammation lobulaire modérée.

L'hépatite chronique C se caractérise par la présence dans les espaces portes d'infiltrats inflammatoires lymphoïdes, souvent sous la forme d'agrégats ou de follicules lymphoïdes (photo

9). Ces follicules sont souvent localisés près des canaux biliaires qui montrent à des degrés variables des lésions de cholangite lymphocytaire et non destructive [199] ou de vacuolisation cytoplasmique. Leur fréquence est liée à une inflammation portale sévère [200].

La stéatose est fréquente [195-198]. Il s'agit de stéatose macrovacuolaire, microvacuolaire ou mixte. Elle est minime (10 à 30% des hépatocytes), modérée (30-60% % des hépatocytes), et marquée (>60% des hépatocytes).

Une stéatose macro-vacuolaire diffuse, non systématisée et habituellement minime (10 à 30% des hépatocytes). Elle est associée à un stade avancé de fibrose [202, 203].

Certains auteurs ont décrit des corps de Mallory, typiquement retrouvés dans la région périportale [201].

Pour le virus B, L'activité histologique est absente à minime dans 16% et 45% des cas et modérée dans 39% des cas.

La fibrose est absente à minime dans 68% des cas respectivement et modérée à sévère dans 32% des cas.

La principale lésion histologique retrouvée est la clarification et balonisation des hépatocytes qui vont vers la nécrose. Dans tous les cas de figures étudiés la stéatose est présente.

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

### Conclusion et perspective

Notre travail a permis pour la première fois de réaliser une étude sur la fibrose hépatique chez des porteurs chroniques de l'hépatite B et C.

A travers notre échantillon nous avons observé que la majorité des cas présente une activité histologique minimale 45% avec une fibrose minimale dans 34% des cas de l'hépatite B et une activité minimale 43% avec 31% de fibrose minimale dans l'hépatite C.

11% des cas sont à un stade avancé de la fibrose dans l'hépatite B et 10% dans l'hépatite C. La cirrhose établie dans 8% chez les porteurs chroniques de l'hépatite B et 12% pour l'hépatite C, surtout chez les personnes âgées.

Les lésions histologiques caractéristiques de l'hépatite C sont représentées par des amas lymphoïdes des espaces portes et par la stéatose.

La principale lésion histologique de l'infection chronique virale B : Une altération des hépatocytes par une clarification, ballonnisation et nécrose.

La biopsie hépatique occupe une place centrale ; souvent répétée au cours de l'évolution dans la prise en charge des patients, ce geste, bien pratiqué est sans effet néfaste.

L'infection virale B et C pose un véritable problème de santé publique de par sa prévalence (5,4 % pour le VHB à l'échelle mondiale contre 1 % pour celle du VIH et 3 % pour celle du virus de l'hépatite C [21]. L'Algérie appartient à la zone de moyenne endémicité, avec une prévalence de L'AgHBs de 2,16%, dans la population générale, 1,09% chez le donneur de sang 1,8% à 2,2% chez la femme enceinte et 10,5% chez les hémodialyses. Elle est trois fois plus fréquente que l'hépatite C en pratique hospitalière [22]. Le nombre de cas des hépatites B en Algérie enregistré en 2007 est de 1400 cas [23]) et la gravité de ses séquelles.

L'intérêt du dépistage des hépatites chroniques permet :

- ❖ d'entamer le traitement, avant la constitution de lésions irréversibles et de prévenir ainsi, la constitution de la cirrhose puis du cancer hépatocellulaire (grâce à un diagnostic à un stade utile - en cours de réplication virale -).
- ❖ d'entreprendre une prophylaxie de l'entourage familial.

Il est urgent d'évaluer la prévalence réelle de l'infection virale au sein de nos populations, lancer des campagnes de dépistage ciblé, notamment pour l'infection virale C qui reste longtemps latente et méconnue, faciliter la disponibilité et l'accès au traitement dont l'efficacité et de plus en plus améliorée surtout sur le virus de l'hépatite C, développer et

vulgariser la biologie moléculaire (génotype, PCR, charge virale) afin d'optimiser les résultats thérapeutiques.

Une nette augmentation de l'incidence du cancer hépatocellulaire en relation avec une incidence plus élevée de l'infection par le virus de l'hépatite C est observée à travers le monde, son incidence réelle est sous-estimée chez nos populations de cirrhotiques.

## *Références bibliographiques*

- [01] Jérôme B, Nina D, Frédéric O, Paul C. (2007). Caractéristiques et interprétation des tests sanguins de fibrose hépatique. *Gastroenterol Clin Biol*; 31: 511-523.
- [02] Pascale G, Ariane M, Sophie L., (2005). Rôle des myofibroblastes dans la fibrogenèse hépatique. *Hépatogastro*; vol : 12, n° 2, mars-avril.
- [03] Sawadogo, b, b, N. Diba, b, P. (2007). Calès .Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. *Réanimation*; 16 : 557-56.
- [04] Thèse de Xavier Camous. (2009). Paramètres Immunologiques dans Les Hépatites Virales Chroniques : Evaluation des Réponses Lymphocytaires Spécifiques CD4+ et CD8+ au Cours de L'Hépatite Virale Chronique C. <https://tel.archives-ouvertes.fr>.
- [05] P.Bedossa. (2010). La fibrose au cours de l'hépatite B : un processus dynamique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*; 34: S103-S108.
- [06] Lotersztajn S, Julien B, Teixeira-Clerc F, Grenard P, Mallat A. (2005). Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*; 45.
- [07] Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. (2001). Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis*; 21: 351-72.
- [08] Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside. *J Hepatol*. (2003); 38: S38-S53.
- [09] Mallat <sup>a,\*</sup>, S. L. (2009). Fibrose hépatique : de la physiopathologie aux implications thérapeutiques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* ; 33: 789-798.
- [10] Beaussier M, Wendum D, Schiffer E, Dumont S, Rey C, Lienhart A, et al. (2007). Prominent contribution of portal mesenchymal cells to liver fibrosis in ischemic and obstructive cholestatic injuries. *Lab Invest*; 87: 292-303.
- [11] Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. (2001). Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med*; 344: 418-23.
- [12] Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, Clay S, Partolina M, Vuthoori S, et al. (2005). Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest*; 115: 56-65.
- [13] Mehal WZ, Friedman S. (2007). The role of inflammation and immunity in the pathogenesis of liver fibrosis. In: Gershwin ME, Veiriling JM, Manns M, editors. *Liver Immunology*, 2. Totowa, NJ: Humana Press; p: 99-109.

- [14] Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al. (2008). Eradication of hepatitis C virus in Patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*; 135: 821-9.
- [15] Moreno M, Bataller R. (2008). Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis*; 12: 825-52.
- [16] Mallat A, Lotersztajn S. (2008). Endocannabinoids and liver disease. I. Endocannabinoids and their receptors in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 294: G9-12.
- [17] Lee W.M. Hepatitis B virus infection. *N. Engl J. Med.* 1997, 337: 1733-1745.
- [18] Jérôme G, 1 et le groupe de travail « Marqueurs biologiques de fibrose hépatique ». (2006). Evaluation non invasive de la fibrose hépatique au cours des hépatites chroniques virales C. *Presse Med*; 35: 1317-26.
- [19] Zanetti A, Mariano A. (2005) Vaccin anti-hépatite B : le rappel à 10 ans n'est pas nécessaire. *The Lancet*; 366: 1379-1384.
- [20] Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science* 1967; 197: 17-25.
- [21] Muszlak M, Lartigau-Roussin C, Farhouat L et al. (2007). Vaccination de l'enfant contre l'hépatite B à Mayotte, île française des Comores. *Archives de pédiatrie*; 14: 1132–1136.
- [22] : Pr Berkane Saadi, Pr Debzi Nabil. (janvier 2012). Conférence-débat; journée nationale des hépatites.
- [23] : Dr Terfani. (2012). Ministère de la Santé algérien: journée nationale des hépatites.
- [24] FLASH INFO. (2006). Hépatite B : mieux la connaître pour mieux la traiter. *Journal de pédiatrie et de puériculture*; 19: 340–343.
- [25] Buffet C. (2005). Hépatite virale B. *Arch Mal Prof Env*; 66: 254-262.
- [26] Sulkowski M.S. (2008). Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol*; 48: 353–367.
- [27] Hillaire S. Infection occulte par le virus de l'hépatite B. *Hépatogastro 2006* ; 13: 87-90.
- [28] Niederhausera C, Mansouri Taleghania B, Graziania M. (2008). Blood donor screening: how to decrease the risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus ? *SWiSS MeD Wkly*; 138: 134–141.
- [29] Thibault V. (2001). Infections nosocomiales dues au virus de l'hépatite B. *Anales de Biologie clinique*; 59: 12-18.

- [30] Ajana F. (2006). Les variants du virus de l'hépatite B virale. *Journal de pédiatrie et de puériculture*; 19: 52-55.
- [31] Hui AY, Hung LCT, Tse PCH. (2005). Transmission of hepatitis B by human bite-Confirmation by detection of virus in saliva and full genome sequencing. *Journal of Clinical Virology*; 33: 254–256.
- [32] Sifer C, Cassuto G, Poncelet C et al. (2003). Risques de l'assistance médicale à la procréation en cas d'infection par le VIH, les virus des hépatites C ou B. Qu'apporte la loi française par l'arrêté de 2001 ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*; 31 : 410–421.
- [33] Kammerlander R, Zimmermann H. Transmission de l'hépatite B. *Sozial- und Präventivmedizin* 1998 ; 43: 105-107.
- [34] Organisation mondiale de la Santé Genève. (2001). Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile. [www.who.int/vaccines-documents](http://www.who.int/vaccines-documents).
- [35] Ranger-Rogez S, Alain S, Denis F. (2002). Virus des hépatites : transmission mère-enfant. *Pathologie Biologie*; 50: 568–575.
- [36] Gerlich WH, Heer KH. (1991). Functions of hepatitis B virus proteins and virus assembly in : hollinger FB, lemon SM, marga HJ, eds. *viral hepatitis and liver disease*. Baltimore : Williams and Wilkins; 121-134.
- [37] Lau JYN, Wright TL. (1993). Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet*; 342 :1335-40.
- [38] Norder H, Courouze AM, Magnius LO. (1994). Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology*; 198: 489-503.
- [39] Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, Rossau R. (2000). A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol*; 81: 67-74.
- [40] Magnius LO, Norder H. (1995). Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology*; 38: 24-34.
- [41] Usuda S, Okamoto H, Iwanari H, Baba K, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. (1999). Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2- region product. *J Virol Methods*; 80: 97-112.
- [42] Theamboonlers A, Tangkijvanich P, Pramoolsinsap C, Poovorawan Y. (1998). Genotypes and subtypes of hepatitis B virus in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 29: 786-91.

- [43] Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. (2000). Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*;118: 554-9
- [44] Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. (2002). Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology*; 123:1848-56
- [45] Etsuro Orito, Masashi Mizokami, Hiroshi Sakugawa, Kojiro Michitaka, Kazuyoshi Ishikawa, Takafumi Ichida, Takeshi Okanoue, Hiroshi Yotsuyanagi, Shiro Iino; for the Japan HBV Genotype Research Group. (2001). A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *HEPATOLOGY*; 33: 218-23.
- [46] Carman W. (1997). The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J Viral hepatitis*;4 (suppl. 1) : 11-20.
- [47] Waters JA, Kennedy M, Voet P, et al. (1992) Loss of common (a) determinant of hepatitis B surface antigen by a vaccine-induced escape mutant. *J Clin Invest*; 90 : 2543-7.
- [48] Fan YF, Lu CC, Chen WC, Yao WJ, Wang HC, Chang TT, Lei HY, Shiao AL, Su IJ. (2001). Prevalence and significance of hepatitis B virus (HBV) pre-S mutants in serum and liver at different replicative stages of chronic HBV infection. *Hepatology*; 33:277-86.
- [49] Weinberger KM, Bauer T, Bohm S, Jilg W. (2000). High genetic variability of the group-specific a-determinant of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum. *J Gen Virol*; 81:1165-74.
- [50] Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, Thomas HC. (1989). Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet*;2: 588-591.
- [51] Buckwold VE, Xu Z, Chen M, Yen TS, Ou JH. (1996). Effects of a naturally occurring mutation in the hepatitis B virus basal core promoter on precore gene expression and viral replication. *J Virol*;70:5845-5851.
- [52] Rizzetto M. (1998). Viral hepatitis in the third Millennium. *Res Virol*; 149: 451-6.
- [53] Henry L. Y. Chan, Nancy W. Y. Leung, Munira Hussain, May L. Wong, and Anna S. F. Lok. (2000). Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B in Hong Kong. *Hepatology*, 31: 763-768.
- [54] Lok AS. (1992). Natural history and control of perinatally acquired hepatitis B virus infection. *Dig Dis*;10: 46-52.

- [55] Brunetto MR, Stemler M, Shödel F, Will H, Ottobrelli A, Rizzetto M, et al. (1989). Identification of HBV variants which cannot produce pre-core derived HbeAg and may be responsible for severe hepatitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* ; 21:151-4.
- [56] Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. (2001). Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*; 8: 311-21.
- [57] Okamoto H, Yotsumoto S, Akahane Y, Yamanaka T, Miyazaki Y, Sugai Y, Tsuda F, et al. (1990). Hepatitis B viruses with precore region defects prevail in persistently infected hosts along with seroconversion to the antibody against e antigen. *J Virol*; 64:1298-1303.
- [58] Y-F Liaw, NW. Y. Leung, T-T Chang, R Guan, D-IN Tai, K-Y NG, R-N Chien, J Dent, L Roman, S Edmunson, and C-L Lai for the ASIA HEPATITIS LAMIVUDINE STUDY GROUP. (2000). Effects of Extended Lamivudine Therapy in Asian Patients With Chronic Hepatitis B. *GASTROENTEROLOGY*; 119: 172-180.
- [59] Wu TT, Condreay LD, Liu C, Mason W, Jilbert AL. , (1991). Hepadna virus DNA synthesis. In Hollinger FB, Lenon SM, Morgolis HS, eds, *viral hepatitis and liver disease*. Baltimore, williams and wilkins; 114-121.
- [60] LoK ASF, Lau JYN. (1991). Interferon alpha therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. Effects on hepatitis B virus DNA in the liver. *Gastroenterology*, 100: 756-761.
- [61] Milich DR, Salberg M, Maruyama T. (1995). The humoral immune response in acute and chronic hepatitis B virus infections. *Springer Semin Immuno-path*; 17: 149-66.
- [62] A Sanchez- Quijano, JI Jaauregi et al. (1993). Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. *J of Hepatology*, 17: 288-293.
- [63] Berger A, Doerr HW, Rabenau HF, Weber B. (2000). High frequency of HCV infection in individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *Intervirol*;43: 71-6.
- [64] Chemin I, Zoulim F, Merle P, Arkhis A, Chevallier M, Kay A, Cova L, Chevallier P, Mandrand B, Trepo C. (2001). High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol*;34: 471-3.
- [65] Kato Y, Nakao K, Hamasaki K, Kato H, Nakata K, Kusumoto Y, Eguchi K. (2000). Spontaneous loss of hepatitis B surface antigen in chronic carriers, based on a long-term follow-up study in Goto Islands, Japan. *J Gastroenterol*; 35: 201-5.
- [66] Chan HL, Leung NW, Lau TC, Wong ML, Sung JJ. (2000). Comparison of three different assays for hepatitis B virus in monitoring of responses to antiviral therapy. *J Clin Microbiol*; 38: 3205-3208.

- [67] Gilbert N, Corden S, Ijaz S, Grant PR, Tedder RS, Boxall EH. (2002). Comparison of commercial assays for the quantification of HBV DNA load in health care workers : calibration differences. *J Virol Methods*; 100: 378-47.
- [68] Chizari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathology. (1995). *Springer Semin Immunopathol* ; 17 : 261-81.
- [69] Moradpour D, Wands JR. (1995). Understanding hepatitis B virus infection. *New Engl J Med*; 332 : 1092-3.
- [70] Ferrari C, Bertoletti A, Penna A, et al. (1991). Identification of immunodominant T cell epitopes of the hepatitis B virus nucleocapsid antigen. *J Clin Invest*; 88 : 214-22.
- [71] Guidotti LG, Chisari FV. (1996). To kill or to cure : options in host defense against viral infection. *Curr Opin Immunol*; 8 : 478- 83.
- [72] Chisari FV. (1997). Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest* ; 99: 1472-7.
- [73] Thomas HC, Foster GR, Sumiya M, et al. (1996). Mutation of gene of mannose-binding proteine associated with chronic hepatitis B viral infection. *Lancet*; 348 : 1417-9.
- [74] Mason WS, Taylor JM. (1989). Experimental systems for the study of hepadnavirus and hepatitis delta virus infections. *Hepatology*; 9: 635-645.
- [75] Thursz M. (2001). Genetic susceptibility in chronic viral hepatitis. *Antiviral Res*; 52: 113-6.
- [76] Yuen MF, Lai CL. (2000). Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*; 15 Suppl: E20-4.
- [77] Chu CM. (2000). Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*; 15 Suppl: E25-30.
- [78] Millo CT, Lee E, Perillo R. (1990). Relationship between histology aminotransferase levels, and viral replication in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*; 99: 519-524.
- [79] Liaw YF, Tsai SL. (1997). Pathogenesis and clinical significance of acute exacerbation and remission in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Viral Hep. Rev*; 3 : 143-54.
- [80] Lok ASF, Lai C-L, Wu P-C Leung EKY. (1988). Long term follow in a randomised controlled trial of recombinant alpha 2 interferon in chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet*; 2: 298-302.
- [81] Lok ASF, Chung H-T, Liu VWS, Ma OCK. (1993). Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alpha. *Gastroenterology*; 105: 1833-8.
- [82] Fattovich G, Brollo I, Alberti A, Pantisso P, Giustina G, Realdi G. long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. (1988); 8: 1651-4.

- [83] Perrillo RP, Mason AL. (1994). Therapy for hepatitis B virus infection *Gastroenterol Clin North Am*; 23:581-601.
- [84] Lok ASF, Lai C- L. (1988). A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology*; 8 :1130-3.
- [85] Villeneuve J-P, Desrochers M, Infante-Rivard C, et al. (1994). A long- term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastro-enteology* ; 106 : 1630-5.
- [86] Émile C (2009). Les variants du virus de l'hépatite B. *OptionBio*; 415: 20-21.
- [87] Trepo C, Zoulim F, Alonso C et al. (1993). Diagnostic markers of viral hepatitis B and C. *Gut*; suppl: S20-S25.
- [88] Lee WM. (1993). Acute liver failure. *N Engl J Med*; 329: 1962-72.
- [89] Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollmann J. (1981). Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*; 1: 431-5.
- [90] Bedossa P, Poynard T. (1996). The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Heptology*; 24 : 289-93.
- [91] Ishak KG. (2000). Pathologic features of chronic hepatitis. A review and update. *Am J Clin Pathol*; 113: 40-55.
- [92] GB. Gaeta, T Stroffolini, M Chiaramonte, T Ascione, G Stornaiuolo, S Lobello, E Sagnelli, MR. Brunetto, and M Rizzetto. (2000). Chronic Hepatitis D: A Vanishing Disease? An Italian Multicenter Study. *Hepatology*; 32: 824-827.
- [93] Triki H, Said N, Ben Salah A, Arrouji A, Ben Ahmed F, Bouguerra A, Hmida S, Dhahri R, Dellagi K. (1997). Seroepidemiology of hepatitis B, C and delta viruses in Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 91: 11-4
- [94] Morcos MM, Mikhail TH, Hanna WM, Abdel-Fattah S, el-Rasad MM, Wassef EL. (2000). The prevalence of delta virus infection in chronic liver disease in Egyptian children in comparison with some other countries. *Panminerva Med*; 42: 97-100.
- [95] Dalekos GN, Galanakis E, Zervou E, Tzoufi M, Lapatsanis PD, Tsianos EV. (2000). Interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis D virus infection: the Greek experience. *Hepatogastroenterology*;47: 1072-6.
- [96] Jaiswal SP, Chitnis DS, Artwani KK, Naik G, Jain AK. (1999). Prevalence of anti-delta antibodies in central India. *Trop Gastroenterol*; 20: 29-32.

- [97] Niro GA, Casey JL, Gravinese E, Garrubba M, Conoscitore P, Sagnelli E, Durazzo M, Caporaso N, Perri F, Leandro G, Facciorusso D, Rizzetto M, Andriulli A. (1999). Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J Hepatol*; 30: 564-9.
- [98] Pramoolsinsap C, Sirikulchayanonta V, Busakorn W, Poovorawan Y, Hirsch P, Theamboonlers A, Lerdverasirikul P. (1999). Coinfections with hepatitis g and/or c virus in hepatitis B-related chronic liver disease. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 30: 741-9.
- [99] Kao JH, Chen W, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. (2000). TT virus infection in patients with chronic hepatitis B or C: influence on clinical, histological and virological features. *J Med Virol*; 60: 387-92.
- [100] Donahue JG, Alvaro Munoz DVM, Ness PM et al. (1992). The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*; 327: 369-373.
- [101] Barraud H, Bronowicki JP, Mougengel JL et al. (2000). Vaccination contre l'hépatite B en France. *Hépatogastro*; 7: 271-278.
- [102] Ajana F. (2006). L'hépatite virale B, encore et toujours d'actualité. *Archives de pédiatrie*; 13 :1269–1274.
- [103] Zoulim F. (2008). Données actuelles sur le traitement de l'hépatite B chronique. *Presse Med*; 37: 287–293.
- [104] Choo KL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. (1989). Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*; 244: 359-362.
- [105] Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner A. J., Overby, L. R., Bradley, D. W., & Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244, 359-362.
- [106] Houghton, M. (2009). Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int* 29 Suppl 1, 82-88.
- [107] American Association for the Study of Liver Diseases. (2010). *Viral hepatitis: five decades of progress and promises for the future*. Boston: AASDL. 199 p.
- [108] Kohler J, Nettles J, Amblard F et al. (2014). Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors. *Infect Drug Resist*, 7: 41-56.
- [109] Organisation Mondiale de la santé. Centre des médias: hépatite C <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr>.
- [110] [www.santemag-dz.com/pdf](http://www.santemag-dz.com/pdf).
- [111] Fontaine H, Sogni P, Pol S. (2012). Nouveaux traitements de l'hépatite C chronique. *Presse Med*; 41(2): 138-145

- [112] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. (1989). Isolation of a cDNA clone from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*; 224: 359-362.
- [113] Rice CM. Flaviridae : the viruses and their replications In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al, eds, *Fields Virology*, 3rd edition. (1996). Philadelphia: Lippincott-Raven; 931-59.
- [114] Clarcke B. (1997). Molecular virology of hepatitis C virus. *J Gen Virol*; 78: 2397-410.
- [115] Francki RIB, Fauquet CM, Knudson DL, Brown F. (1991). Classification and nomenclature of viruses: fifth report of the international committee on taxonomy of viruses. *Arch Virol*; 2 (suppl): 223.
- [116] Grakoui A, Wychowski C, et al. (1993). Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage product. *J Virol*; 67: 1385-95.
- [117] Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J, Richman KH, Tung J, Crawford K et al. (1991). Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Virology*; 180: 824-8.
- [118] Simmonds P, Alberti A, Alter H.J, et al. (1994). A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genomes. *Hepatology*; 19: 1321-24.
- [119] Simmonds P. (1995). Variability of hepatitis C. *Hepatology*; 21: 579-83.
- [120] Clarke B. (1997). Molecular virology of hepatitis C virus. *H. Gen. Virol*; 78: 2397- 410.
- [121] Mellor J, Holmes EC, Jarvis LM, Yap PL, Simmonds P, and the International HCV Collaboration Study Group. (1995). Investigation of the pattern of hepatitis C virus sequence diversity in different geographical region: implications for virus classifications. *J. Gen. Virol*; 76: 2439-507.
- [122] Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F De Virgili S, Balestrieri A, Purcell RH, Cao A, Farci P. (1994). Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassemic children. *Lancet*; 343: 388–390.
- [123] Cribier B, Schmitt C, Rey D, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. (1998). Production of cytokines in patients infected by hepatitis C virus. *J Med Virol*; 55: 89-91.
- [124] Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, Valli A, et al. (1996). Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the antiviral cell-mediated immune response. *J Clin Invest*; 98: 706-14.
- [125] Pape GR, Gerlach TJ, Diepolder HM, et al. (1996). Role of the specific T-cell response for clearance and control of hepatitis C virus. *J Viral hepatitis*; 6 (suppl. 1): 36-40.

- [126] Bukh J, Miller RH, Purcell RH. (1995). Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis*; 15: 41–63.
- [127] Holland JJ, DeLaTorre JC, Steinhauer DA. (1992). RNA virus populations as quasispecies. *Curr Top Microbiol Immunol*; 176: 1–20.
- [128] Honda M, Kaneko S, Sakai A, Unoura M, et al. (1994). Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression of liver disease. *Hepatology*; 20: 1144 -51.
- [129] Taniguchi S, Okamoto H, Sakamoto M, Kojima M, Tsuda F, Tanaka T, Munekata E, Muchmore EE, Peterson DA, Mishiro S. (1993). A structurally flexible and antigenically variable N-terminal domain of the hepatitis C virus E2/NS1 protein: implication for an escape from antibody. *Virology*; 195: 297–301.
- [130] Koizumi K, Enomoto N, Kurozaki M, Murakami T, et al. (1995). Diversity of quasi-species in various disease stages of chronic hepatitis C virus infection and its significance in interferon treatment. *Hepatology*; 22: 30-5.
- [131] Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC, Strazzera A, Chien DY, Munoz SJ, Balestrieri A, Purcell RH, Alter HJ. (2000). The Outcome of Acute Hepatitis C Predicted by the Evolution of the Viral Quasispecies. *Science*; 288:339–344.
- [132] Weiner A, Erickson AL, Kansopon J Crawford K, Muchmore E, Hughes AL, Houghton M, Walker CM. (1995). Persistent hepatitis C virus infection in a chimpanzee is associated with emergence of a cytotoxic T lymphocyte escape variant. *Proc Natl Acad Sci USA*; 92: 2755–2759.
- [133] Lu M, Kruppenbacher J, Roggendorf M. (2000). The importance of the quasispecies nature of hepatitis C virus (HCV) for the evolution of HCV populations in patients: study on a single source outbreak of HCV infection. *Arch Virol*; 145: 2201-10.
- [134] SM. Mckiernan, R Hagan, M Curry, G S. A. Mcdonald, N Nolan, J Crowley, J Hegarty, E Lawlor, and D Kelleher. (2000). The MHC is a Major Determinant of Viral Status, but Not Fibrotic Stage, in Individuals Infected With Hepatitis C. *Gastroenterology*; 118: 1124-1130.
- [135] Lai CL, Liaw YF, Leung NWY, et al. (1997). 12 months of lamivudine (100 mg OD) therapy improves liver histology: results of a placebo controlled multicentre study in Asia. *J Hepatol*; 26: Suppl 1:79. A.
- [136] Serfaty L, Thabut D, Zoulim F, Andreani T, Chazouilleres O, Carbonell N, Loria A, Poupon R. (2001). Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: results of a pilot study. *Hepatology*; 34: 573-7.

- [137] Alter MJ. (1997). Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*; 26: 62S-65S.
- [138] Liang TJ, Reherman B, Seeff LB, Hoofnagle JH. (2000). Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med*; 132: 296-305.
- [139] Seeff LB. (1997). Natural history of hepatitis C. *Hepatology*; 26 (suppl)1: 21S-28S.
- [140] Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. (1992). The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med*; 327: 1899-1905.
- [141] Van Der Poel CL, Cuypers HT, reesink HW. (1994). Hepatitis C virus six years on. *Lancet*; 340:1475-479.
- [142] Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. (1995). Fulminant hepatitis C failure: summary of a workshop. *Hepatology*; 21: 240-252.
- [143] Williams R, Riordan SM. (2000). Acute liver failure: established and putative hepatitis viruses and therapeutic implications. *J Gastroenterol Hepatol*; 15 Suppl: G17-25.
- [144] Marcellin P. (1999). Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol*; 31 (Suppl 1): 9-16.
- [145] Tanaka E, Kiosawa K. (2000). Natural history of acute hepatitis. C *J Gastroenterol. Hepatol*; 15 (Suppl.): E97-104.
- [146] Mc Hutchison, Gordon SC, Schiff ER, et al. (1998). Interferon alpha 2b alone or the combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med N Engl J Med*; 339: 1485-92.
- [147] Davis G, McHutchison J, Poynard T, Esteban-Mur R, et al. (1999). Durability of viral response to interferon alone or in combination with oral ribavirin in aptients with chronic hepatitis C (abstract). *Hepatology*; 30: 303-A.
- [148] Gholson CF, Morgan K, Catinis G et al. (1997). Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels: A clinical histological study. *Am J Gastroenterol*; 92: 1788-92.
- [149] Seeff IB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ, et al. (2001). Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A national heart, lung, and blood institute collaborative study; *Hepatology*; 33: 455-463.
- [150] Cividini A, Rebucci C, Silini E, Mondelli MU, Persico M, Palmentieri B, et al. (2001). Is the natural history of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase really benign? *Gastroenterology*; 121: 1526-17.
- [151] Marcellin P, Lévy S, Erlinger S. (1997). Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels *Hepatology*, 26 (supl. 1): 133S-137S.

- [152] Mathurin P, Moussali J, Cadranel JF, et al. (1998). Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology*; 27: 868 - 872.
- [153] M Perisco, E Perisco, R Suozzo, S Conte, M De Seta, L Coppola, B Palmentieri, FC Sasso, and R Torella. (2000). Natural History of Hepatitis C Virus Carriers With Persistently Normal Aminotransferase Levels. *Gastroenterology*; 118: 760-764.
- [154] Puoti C, Magrini A, Stati T, Rigato P, Montagnese F, Rossi P, Aldegheri L, Resta S. (1997). Clinical, Histological, and Virological Features of hepatitis C virus Carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology*; 26: 1393-98.
- [155] Matinot-Peignoux M, Boyer N, Cazalms-Hatem D, Pham bn, gervais A, Breton vl et al. (2001). Prospective study on anti-hepatitis C virus -positive patients with persistently normakl serum alanine transferase with or without detectable serum hepatitis c virus RNA *hepatology*; 34: 1000-5.
- [156] Healy CJ, Chapman WG, Fleming KA. (1995). Liver histology in hepatitis C infection: a comparison betwen patient with persistently normal or abnormal transaminase. *Gut*; 37: 274-278.
- [157] Kronenbeger B, Rüster B, Lee JH, Sarrazin C et al. (2000). Hepatocellular proliferation in patients with chronic hepatitis C and persistently normal or abnormal aminotransferase levels. *J Hepatol*; 33: 640-647.
- [158] Naito M, Hayashi N, Hagiwara H, Hiramatsu N, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T. (1994). Serum hepatitis C virus RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carries with persistently normal ALT levels. *Hepatology*; 19: 871- 875.
- [159] Bellantani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, et al. (1999). Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the dionysos study. *Gut*; 44: 874-80.
- [160] Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, Badalamenti S, Trepo C. (2002). Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology*; 36: 973-7.
- [161] Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. (1992). Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*; 327: 1906-11.
- [162] Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. (1995). Clinical outcomes after transfusion - associated hepatitis C. *New Engl J Med*; 332: 1463-1466.
- [163] Sheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, Brown D, Dusheiko GM. (1992). The pathology of hepatitis C. *Hepatology*; 15: 567-571.

- [164] Yano M, Kumada H, Kage M, et al. (1996). The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*; 23: 1334-39.
- [165] Di Biscegli AM, Goodman ZD, Hoofnagle J, Melpalder JJ, Alter J. (1991). Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic post-transfusion hepatitis. *Hepatology*; 141: 969-74.
- [166] Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakano M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. (1993). Risk factor for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *New Engl J Med*; 328: 1797-1801.
- [167] Alter HJ, Seef LB. (2000). Recovery, persistence, and sequelae outcome. *Seminar Liver Dis*; 20: 17-35.
- [168] Yatsuhachi H, Yano M. (2000). Natural history of hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol*; 15 (Supp): E111-16.
- [169] Khan MH, Farrell GC, Byth K, et al. (2000). Which patients with hepatitis C develop liver complications? *Hepatology*; 31: 513-20.
- [170] Desmond P. (2000). Where does treatment fit into the strategy to control hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol*; 15 (Suppl): E123-5.
- [171] Poynard T, Bedossa P, Opolon P. (1997). Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*; 349: 825-832.
- [172] National Institutes of Health consensus Development Conference Panel Statement: management of hepatitis C. (1997). *Hepatology*; 26 : 2S-10S.
- [173] Farrell GC. (1999). Hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon in non-cirrhotic hepatitis C. *J Gastroenterol. Hepatol*; 14: 833-7.
- [174] Di Bisceglie AM. (1997). Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*; 26: 34S-8S.
- [175] Kew MC. (1998). Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in developing and developed countries. *Viral hepatitis*; 4: 259-269.
- [176] Agnello, V., R.T. Chung, and L.M. Kaplan. (1992). A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 327 (21): p. 1490-5.
- [177] Fletcher, N.F., et al. (2012). Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood brain barrier. *Gastroenterology*. 142 (3): p. 634-643 e6.
- [178] Liaw YF, Yeh CT, Tsai SL. (2000). Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*; 95: 2978-80.

- [179] Pramoolsinsap C, Sirikulchayanonta V, Busakorn W, Poovorawan Y, Hirsch P, Theamboonlers A, Lerdverasirikul P. (1999). Coinfections with hepatitis G and/or C virus in hepatitis B-related chronic liver disease. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 30: 741-9.
- [180] MP Bralet, F Roudot-Thoraval, JM Pawlotsky, A Bastie, J Tran Van Nhieu, J Duval, D Dhumeaux and ES Zafrani. (1997). Histopathologic impact of GB virus C infection on chronic hepatitis C. *Gastroenterology*; 112: 188-192.
- [181] Moriyama M, Matsumura H, Shimizu T, Shioda A, Kaneko M, Saito H, Miyazawa K, Tanaka N, Sugitani M, Komiyama K, Arakawa Y. (2000). Hepatitis G virus coinfection influences the liver histology of patients with chronic hepatitis C. *Liver*; 20: 397-404.
- [182] Pol S, Fontaine H, Carnot F, Zylberberg H, Berthelot P, Brechot C, et al. (1998). Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C: a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *J Hepatol*; 29:12-19.
- [183] Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, et al. (1997). Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually progression to cirrhosis. *J Hepatol*; 26:1-5.
- [184] Di Martinot V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux, et al. (2001). The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology*; 34:1193-9.
- [185] Krarup HB, Moller JM, Christensen PB, Fuglsang T, Ingerslev J, Arnfred T, Madsen PH. (2000). Haemophilic patients with hepatitis C have higher viral load compared to other well-defined patient groups. *J Viral Hepat*; 7: 435-439.
- [186] Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. (2000). The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut*; 47: 845-51
- [187] Vogt M, Lang T, Klingler C, et al. (1999). Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood donors screening. *N Eng J Med*; 341: 866-70.
- [188] Ni Y-H, Chang MH, Lue H-C et al. (1994). Posttransfusion hepatitis C virus infection in children. *J Paediatr*; 124: 709-13.
- [189] Matsuoka S, Tatara K, Hayabuchi Y, et al. (1994). Serologic, virologic, and histologic characteristics of chronic hepatitis C virus in children infected by transfusion. *Pediatrics*; 94: 919-22.

- [190] Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, Brechot C, Pol S. (2000). Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case-control study. *Lancet*; 356:1328-9.
- [191] Esteban JI, Lopez-Talavera JC, Genesca J, et al. (1991). High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann In Med*; 115: 443-9.
- [192] S Saadeh, G Cammell, W D. Carey, Z Younossi, D Barnes, K Easley. (2001). The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*; 3: 196-200.
- [193] Goodman Z, Ishak KG. (1995). Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis*; 15: 70-81.
- [194] Scheuer PJ. Viral hepatitis. In: Mac Sween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Portmann BC eds. (1994). *Pathology of the liver*, 3rd Edn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 243-67.
- [195] Tuncer G, Erden E, Elhan AH. (2002). Morphological characteristics of chronic hepatitis: a comparative study on Turkish patients. *Acta Gastroenterol Belg*; 65:146-9.
- [196] Bach N, Thung SN, Schaffner F. (1992). The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology*; 15: 572-7.
- [197] Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Scherlock S, Brown D, Dusheiko G. (1992). The pathology of hepatitis C. *Hepatology*; 15: 567-71.
- [198] Ishak KG. (2000). Pathologic features of chronic hepatitis. A review and update. *Am J Clin Pathol*; 113: 40-55.
- [199] Vyberg M. (1983). The hepatitis - associated bile duct lesion. *Liver*; 13: 289-301.
- [200] Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, Lai CR, Tsay SH, Chang FY, Lee SD. (2001). Clinical, virological, and pathological significance of hepatic bile duct injuries in Chinese patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*; 36:392-8.
- [201] Lefkowitz JH, et al. (1993). Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*; 104: 595-603.
- [202] Giannini E, Ceppa P, Botta F, Fasoli A, et al. (1999). Steatosis and bile duct damage in chronic hepatitis C: distribution and relationships in a group of northern Italian patients. *Liver*; 19: 432-437.
- [203] Clouston AD, Jonsson JR, Purdie DM, et al. (2001). Steatosis and chronic hepatitis C: analysis of fibrosis and stellate cell activation. *J Hepatol*; 34: 314-320.
- [204] Giannini E, Ceppa P, Botta F, Mastracci L, et al. (2000). Leptin has no role in determining severity of steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*; 95: 3211-3217.
- [205] Wedemeyer H, Frank H, Trautwein C, et al. (1998). Liver steatosis and response to interferon alpha in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*; 28: 596A.

- [206] Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, et al. (1997). Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol*; 78: 1527-1531.
- [207] Rubbia-brandt L, Quadri R, Abid K, et al. (2000). Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol*; 33: 106-115.
- [208] Garrone P, Fluckiger AC, Mangeot PE, Gauthier E, Dupeyrot-lacas P, Mancip J et al. (2011). A prime-boost strategy using virus-like particles pseudotyped for HCV protein triggers broadly neutralizing antibodies in macaques. *Sci Transl Med*; 3 (94): 94 ra71.
- [209] Images correspondant à un foie atteint de cirrhose. <https://www.google.fr/>
- [210] Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Navasa M, Rodes J. (1986). Hemodynamic evaluation of the patient with portal hypertension. *Semin Liver Dis*; 6: 309-17.
- [211] Chao Y, Lin HC, Lee FY, Wang SS, Tsai YT, Hsia HC, et al. (1993). Hepatic hemodynamic features in patients with esophageal or gastric varices. *J Hepatol*; 19:85-9.
- [212] Arroyo V, Colmenero J. (2003). Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol*; 38(Suppl 1):S69-89.
- [213] J.-P Tasu, R.Vialle. (2011). Diagnostic du carcinome hépatocellulaire : un apport de l'imagerie. EMC (Elsevier Masson SAS), Hépatologie, 7-0386A-.
- [214] E Maillard. (2011). Epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatocellular carcinoma *Cancer. Radiotherapy*; 15: 3-6.
- [215] Doctinews magazine. (Jeudi 10 Octobre 2013). « Hépatites en finir avec les comportements à risque » article N°125.
- [216] S. Chaouch. Thèse 2011. Evaluation de la fibrose hépatique chez les hémodialysés chroniques porteurs d'hépatite virale C chronique (Expérience du CHU Hassan II de Fès à propos de 29 cas) Faculté de médecine et de pharmacie Fès.
- [217] Martin P, Carter P, Fabrizi G, Dixir V, Artia L et al. (2000). Histopathological features of hepatitis c renal transplant candidates .*transplantation*, 69,14, 79-84
- [218] J.-F. Cadranet, J.-B. Noursbaum. (2012). Ponction biopsie hépatique : techniques, incidents, accidents. EMC (Elsevier Masson SAS), Hépatologie, 7-010-A-10.
- [219] M.Bourlière. (2005). Comment évaluer la fibrose hépatique en dehors de la PBH ? *Service d'hépto-gastroenterologie*.
- [220] Images correspondant à aspect histologique des stades de score METAVIR. [https://www.google.fr.](https://www.google.fr/)
- [221] Jean-Baptiste Trabut. (2009). Le score METAVIR. *Hepato-Gastro*, vol. 16, n° 3.
- [222] Trepo C. (1990). Identification du virus de l'hépatite C: un progrès décisive pour la santé publique. *Médecine/Science*; 6: 98-107.

- [223] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. [1994]. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading, and staging. *Hepatology*; 19: 1513-20.
- [224] Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, Powell EE. (1999). Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*; 29: 1215-1219.
- [225] Brunt EM. (2000). Grading and staging the histopathological lesion of chronic hepatitis / The Knodell Hepatitis Activity Index and beyond. *Hepatology*; 31: 241-5.

## ملخص

تليف الكبد ناتج عن تكون ألياف الأنسجة الموسعة: هو الترسيب الزائد من المصفوفة خارج الخلية في الكبد. وهو ناتج عن جميع أمراض الكبد المزمنة أساسها التهاب الكبد الفيروسي HCV و HBV و الكحول. لتقييمه, تعتبر خزعة الكبد المعيار الأساسي منذ فترة طويلة. تطور التليف يؤدي الى تشمع الكبد و مضاعفاته الخطيرة.

تأكيد التشخيص في دراستنا، يستند على معايير التشريح المرضية. الفحص النسيجي لعينة من الكبد، الذي يؤخذ عادة عن طريق الخزعة هو معيار مرجعي، كما هو واضح من العينات المأخوذة: وجود المجاميع اللمفاوية على مساحات الأبواب ، خلايا الكبد واضحة و ضخمة، تكديس دهني، نخر و التهاب. وهذه المعايير النسيجية هي إذن انعكاس لتقييم التليف، لأنها تساهم في التشخيص وبالتالي تحديد الضرر، و شدة المرض و التكاليف العلاجية.

**الكلمات المفتاحية:** تليف الكبد- التهاب الكبد الفيروسي ب – التهاب الكبد الفيروسي س – خزعة الكبد.

### **Abstract**

The hepatic fibrosis is the tissular consequence of a mechanism of fibrogenèse extended: it is the deposit in excess of the extracellular matrix in the liver. It is engendered by all the hepatic chronic diseases essentially of viral origin (VHC and VHB) and alcoholic. To evaluate this, it is the liver biopsy (PBH) has long been the gold standard. The progress of the fibrosis leads to the cirrhosis and to its severe complications.

Diagnostic confirmation in our study is based on pathological diagnosis criteria. Histological examination of liver fragment, usually taken by biopsy is the gold standard, as is apparent from biopsies on lesions: presence of lymphoid aggregates doors spaces, clarification and ballooning hepatocytes, the steatosis, necrosis and inflammation. These histological criteria are therefore a reflection of the assessment of fibrosis, they contribute to the diagnosis and therefore damage, the severity of the disease and the therapeutic management.

**Key words:** Hépatite Fibrosée – HCV – HBV – Liver biopsy