



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi Tébessi - Tébessa -

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : biologie appliquée

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : science biologique

Option : Microbiologie appliquée

Thème :

Diagnostic et suivi biologique des hépatites virales B chroniques

Présenté par :

Laadjel Assia

Soualmia Rachida

Kherat Nesrine

Devant le jury :

M. Menasria T	M.A.A	Université de Larbi Tébessi	Président
M. Boukoucha M	M.C.B	Université de Larbi Tébessi	Promoteur
M. Zwewi N	M.A.A	Université de Larbi Tébessi	Examinateur

Date de soutenance :

20- 06- 2019

Note : / Mention :

Remerciement

Tout d'abord, nous tenons à remercier Dieu le tout puissant qui nous a données la santé, la force et la patience pour mener à terme notre formation de Master.

Nous voudrions dans un premier temps remercier notre directeur de mémoire, Monsieur Boukoucha Mourad pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nos sincères remerciements à M. Menasria Taha qui nous a fait l'honneur de présider le jury, ainsi que M. Zwawi.N pour avoir bien voulu examiner notre travail, nous lui adressons nos sentiments les plus respectueux.

Nous souhaitons exprimer nos gratitudes à tous les professeurs qui nous ont enseignés Durant notre parcours d'étude dans la faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Un grand merci pour toutes les personnes suivantes qui ont contribué au succès de notre stage et qui nous aidé lors de la rédaction de ce mémoire :

L'équipe du centre de la wilaya de transfusion sanguine " CWTS " de l'EPH Alia Salah au Tébessa, aussi toute l'équipe de service " des maladies infectieuses " de l'EPH Bouguerra Boulaaras à la commune de Bekkaria.

Enfin, nous adressons nos profonds remerciements à nos familles : chers parents, frères et sœurs pour leurs soutien, contribution et encouragement sans oublier nos amis qui nous aidé tout au long de la réalisation de ce travail.

Merci 

RESUME

L'infection par le virus de l'hépatite B constitue un problème de santé publique mondial. Avec un impact très variable dans le temps, de l'hépatite chronique à la fibrose avancée, en passant par la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Notre travail a eu deux objectifs : déterminer, la séroprévalence de l'hépatite B chronique dans la population orientée vers deux laboratoires de la commune de Tébessa (Chef-lieu) Est-Algérie pendant les cinq mois de notre stage de prospection, renfermant toute les catégories cibles qui présentent des facteurs de risque. Cette étude a été élargie à une enquête rétrospective pour les deux années 2017 et 2018, en introduisant autres 05 communes de la Wilaya « Cheriaa, Bir El ater, ouenza, Laaouinat et Negrine » . Le deuxième objectif de notre travail est le suivi biologique (biochimique, hématologique et virologique) des malades atteints d'hépatites virales B chroniques sous traitement, avec un aspect rétrospectif. Le diagnostic (dépistage) mené pendant la période de stage a été réalisé grâce à une technique Immuno-Enzymatique de type sandwich. Concernant l'étude rétrospective une fiche d'exploitation a été établie pour la collecte des informations. Notre travail a apprécié que la fréquence d'orientation la plus élevée pour un dépistage a été observée chez les Adultes, avec une prédominance des femmes. Une baisse importante de la séroprévalence a été enregistrée aussi bien dans la période de stage qu'au cours de l'étude rétrospective 2017 et 2018. La tranche d'âge la plus touché est de 20 à 64 ans, avec une séroprévalence presque nulle dans la tranche d'âge de 0à 15 ans. La séroprévalence la plus élevée a été enregistrée à Tébessa (chef-lieu) suivie par celle de Bir El ater et Chreaa. Les femmes ont été moins touchées par cette infection par rapport aux hommes. Dans notre étude les perturbations biochimiques et hématologiques étaient minimales chez les malades sous traitement, les valeurs enregistrées sont comprises entre les taux normaux et légèrement supérieur à la normale ce qui concorde avec la disparition de l'Ag HBe, l'apparition des Ac anti HBe et la diminution de la charge virale chez la majorité des malades. Toutefois la persistance de l'Ag HBs a été enregistrée chez tous les malades.

Mots clés : Hépatite virale B, Diagnostic, Séroprévalence, Suivi biologique, Tébessa.

ملخص

تعد الإصابة بفيروس التهاب الكبد البائي مشكلة عالمية للصحة العامة. مع تأثير متغير طويل الأجل، من التهاب الكبد المزمن إلى التليف، بما في ذلك سرطان الكبد. يهدف عملنا إلى تحديد مدى ايجابية المؤشر المصلي للتهاب الكبدي المزمن "باء" في المرضى الموجهين نحو مختبرين من بلدية تبسة " المدينة الرئيسية " الكائنة بشرق الجزائر، خلال الأشهر الخمسة من التربص البحثي. الدراسة امتدت إلى مسح بأثر رجعي لمدة عامين، 2017 و 2018 تم خلالها إدراج 05 بلديات أخرى من الولاية "الشريعة، بئر العاتر، ونزة، لعوينات و نقرين " . الهدف الثاني من هذه الدراسة هو المتابعة البيولوجية (بيوكيميائية، دموية و فيروسية) للمرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن تحت العلاج، وهذا باثر رجعي. تم إجراء التشخيص (الفحص) خلال فترة التربص بواسطة تقنية إنزيمية من نوع " سندويتش " . فيما يخص الدراسة بأثر رجعي تم إنشاء ورقة استغلال لجمع المعلومات . أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن أعلى معدل للإحالة للفحص قد لوحظ عند البالغين، مع تسجيل أغلبية نسوية. تم تسجيل انخفاض كبير في الانتشار المصلي في فترة التربص وفي الدراسة بأثر رجعي في عامي 2017 و 2018. الفئة العمرية الأكثر تضرراً هي 20 إلى 64 عامًا ، مع عدم وجود انتشار تقريباً في الفئة العمرية من 0 إلى 15 عامًا. سجل أعلى تعداد مصلي في تبسة (المدينة الرئيسية) متبوعة ببئر العاتر والشريعة، كانت النساء أقل تأثراً بهذه العدوى مقارنة بالرجال. في دراستنا ، كانت الاضطرابات البيوكيميائية والدموية في الحد الأدنى عند المرضى تحت العلاج. تتراوح القيم المسجلة بين المستويات الطبيعية وأعلى قليلاً من المعدل الطبيعي، و هو ما يتوافق مع اختفاء HBeAg، وظهور HBeAc ، وانخفاض الحمل الفيروسي عند غالبية المرضى. ومع ذلك تم تسجيل استمرار Ag HBs عند جميع المرضى.

الكلمات المفتاحية : التهاب الكبد الفيروسي B ، التشخيص ، الانتشار المصلي ، المراقبة البيولوجية، تبسة.

Abstract

Infection with the hepatitis B virus is a global public health problem. With a very variable long-term impact, from chronic hepatitis to advanced fibrosis, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Our work had two objectives: to determine, the seroprevalence of the chronic hepatitis B in the population directed towards two laboratories of the municipality of Tébessa (Chief town) East-Algeria, during the five months of our course of prospection, this study was extended to a retrospective survey for the two years 2017 and 2018, introducing other 05 municipalities of the Wilaya "Cheriaa, Bir El ater, Ouenza, Laaouinat and Negrine". The second objective of our work is the biological monitoring (biochemical, hematological and virological) of patients with chronic viral hepatitis B under treatment, with a retrospective aspect. The diagnosis (screening) carried out during the training period was carried out using an Immuno-Enzymatic sandwich. Concerning our work appreciated that the highest frequency of referral for screening was observed in Adults, with a predominance of women. A significant decrease in seroprevalence was recorded both in the traineeship period and in the retrospective study in 2017 and 2018. The most affected age group is 20 to 64 years, with almost no frequency in the 0 to 15 age group. The highest seroprevalence was recorded in Tébessa (capital city) followed by that of Bir Elater and Chreaa. Women were less affected by this infection than men, the biochemical and hematological disturbances were minimal in the patients under treatment, the recorded values are between the normal and slightly above normal levels, which is consistent with the disappearance of HBe Ag, the appearance of HBe Ab and the decrease of the viral load in the majority of patients. However persistence of viral load was recorded in all patients.

Key words: Viral Hepatitis B, Diagnosis, Seroprevalence, Biological Monitoring, Tébessa.

LISTE DES ABREVIATIONS

AC HBc : Anticorps dirigée contre la capsid de l'hépatite B

AC : Anticorps

ADNrc : ADN circulaire relâché

ADN: Acidedésoxyribonucléique

ADNccc: Covalently closed circular DNA

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

Ag : Antigène

ALAT=TGP : Alanine Amino Transférase ou Transaminase Glutamique pyruvique

ARN : Acide ribonucléique

ARNpg : ARNpré-génomique

ASAT =TGO : Aspartate Amino Transférase ou Transaminase Glutamino-Oxalacétique

BD : Bilirubine direct

BT : Bilirubine totale

CE : Cholestérol Estérifié

CHB : Cirrhose hépatocellulaire

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CL : Cholestérol Libre

CPN : Complexe du pore nucléaire

CYP450 : Cytochrome p450

DO : Densité optique

DR : Region direct

EDTA : Ethylène-Diamine-Tétra-Acétic-Acides

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

GGT : Gamma glutamyl transférase

Hb : Hémoglobine

HBC : Hépatite B chronique

HBx : Protéine X du virus de l'hépatite B

HS : Héparanes sulfate

HVB : Hépatite virale B

IgM/IgG : Immunoglobulines M et G

INF : Interféron –alpha

kDa : KiloDalton

L : Grande protéine (L= Large) du virus de l'hépatite B

M : Protéine moyenne (M= médium) d'enveloppe du virus de l'hépatite B

MEC : Matrice extracellulaire

MMP : Matrix Métalloprotéase

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NK : Natural Killers

NTCP : odium Taurocholate Co-transporting polypeptide

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORF : Open Reading Frame (cadre ouvert de lecture)

PAL : Phosphatase Alcalin

Pb : paire de base

PCR : Polymérase Chain Réaction

PL : Phospholipide

RE : Réticulum Endoplasmique

RNase H: Ribonucléase H

S : Protéine majeur (S= Small) d'enveloppe du virus de l'hépatite

TG : Triglycéride

TP : Taux de prothrombine

TROD : Test Rapide D'orientation Diagnostique

UI/ml : Unité International par millilitre

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite

LISTE DES FIGURES

Figure	Titres	Pages
01	Visualisation en microscopie électronique de la structure des particules virale de VHB	05
02	Organisation du génome virale du virus de l'hépatite B	06
03	La structure virale de virus l'hépatite B	07
04	cycle de multiplication virale du virus de l'hépatite B	09
05	Anatomie externe du foie	11
06	Histoire naturelle de l'infection virale B	18
07	L'évolution des marqueurs du virus de l'hépatite B chronique	20
08	Répartition géographique du virus de l'hépatite B dans le monde	21
09	Les différents types d'ELISA	26
10	Présentation de la région de Tébessa	32
11	Prélèvement et centrifugation de l'échantillon	35
12	Différente étapes de la chaine ELISA de type (sandwich directe)	39
13	Répartition des patients orientés pour un dépistage Ag HBs selon l'âge (période de stage)	42
14	Répartition des patients orientés pour un dépistage Ag HBs selon le sexe (période de stage)	43
15	Résultat du Test Immuno-enzymatique (ELISA)	43
16	Répartition des patients selon le dépistage positif et négatif d'Ag HBs(période de stage)	44
17	Répartition des cas positifs selon l'âge (période de stage)	44
18	Répartition des cas positifs selon le sexe (période de stage)	45
19	Répartition des catégories d'âge des patients orientés pour un dépistage Ag HBs Année 2017	46
20	Répartition des patients orientés pour un dépistage Ag HBs selon le sexe (année 2017)	47
21	Répartition de dépistage positif et négatif dans la population étudiée (année 2017)	47
22	Répartition des cas positif selon les communes (Année 2017)	48
23	Répartition des cas positif selon le sexe (année 2017)	48
24	Répartition des cas positif selon les tranches d'âge et le sexe (année 2017)	49
25	Répartition des patients orientés pour un dépistage Ag HBs selon l'âge (année 2018)	50
26	Répartition des patients orientés pour un dépistage Ag HBs selon le sexe (année 2018)	50
27	Répartition de dépistage positif et négatif dans la population étudiée (année 2018)	51
28	Répartition des cas positif selon les communes (année 2018)	51
29	Répartition des cas positifs selon le sexe (Année 2018)	52
30	Répartition des cas positifs selon les tranches d'âge et le sexe (Année 2018)	53
31	Répartition des co-infections HBV-HCV (Année 2018)	53
32	Répartition des patients selon le marqueur sérologique Ag HBe	55

33	Répartition des patients selon le marqueur sérologique AC anti HBe	56
34	Répartition de la réalisation de la charge virale selon le sexe	57
35	Variabilité des ALAT au cours de traitement	58
36	Variabilité des ASAT au cours de traitement	59
37	Variabilité des valeurs d'albumine au cours de traitement	60
38	Variabilité de la phosphatase alcaline au cours de traitement	61
39	Variabilité des taux Gamma GT au cours de traitement	61
40	Variabilité de la bilirubine totale au cours de traitement	62
41	Variabilité de la bilirubine directe au cours de traitement	63
42	Variabilité de taux de prothrombine au cours de traitement	64
43	Variabilité de taux d'hémoglobine glyquée au cours de traitement	64
44	Variabilité de taux des plaquettes au cours de traitement	65
45	Répartition des patients en fonction de l'évolution de la maladie vers la cirrhose	66
46	Répartition des patients selon le sexe en fonction de l'évolution de la maladie vers la cirrhose	66

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux	Titres	Pages
01	Les principaux virus de la famille des <i>Hepadnaviridae</i>	03
02	La répartition des types de virus de l'hépatite B à travers le monde	10
03	Différents composant de kit ELISA (sandwich directe) une version ULTRA kit DIA.PRO pour la détermination d'Ag HBs	35
04	de validation (contrôle de qualité interne)	39
05	Seuil limites d'interprétation des résultats du test ELISA	40
06	Récapitulatif des demandes de dépistage des Ag HBs pendant les années 2017 et 2018	46
07	Répartition des patients selon les facteurs de risque de contamination	54
08	Valeurs des charges virales dans la population étudiée	56
09	Répartition des charges virales non détecté après le traitement selon le sexe dans la population étudiée	57

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

ABSTRACT

ملخص

RESUME

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION 1

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I.	Le virus de l'hépatite B(VHB)	3
I.1.	Historique	3
I.2.	Caractéristique générales du virus de l'hépatite B.....	3
I.2.1.	Classification	3
I.2.2.	Structure de la particule virale.....	4
I.2.2.1.	Génome du VHB.....	5
I.2.2.2.	La capside virale.....	6
I.2.2.3.	Enveloppe virale.....	6
I.2.2.4.	La protéine X.....	6
I.2.2.5.	La polymérase virale.....	7
I.2.3.	Cycle de multiplication virale de VHB.....	7
I.2.3.1.	Attachement	8
I.2.3.2.	Transport et libération du génome	8
I.2.3.3.	Formation et transcription de l'ADNccc.....	8
I.2.3.4.	Encapsidation.....	8
I.2.3.5.	Synthèse de l'ADN viral.....	9
I.2.3.6.	Assemblage et sortie.....	9
I.2.4.	Génotype de virus de l'Hépatite virale.....	10
I.3.	Anatomie et physiologie du foie	10
I.3.1.	Anatomie de foie.....	10
I.3.2.	Morphologie externe	10

I.3.3.	Composition cellulaire	11
I.3.4	Physiologie du foie	13
I.4.	Physiopathologie de l 'Hépatite virale B	14
I.4.1.	Histoire naturelle de l'hépatite virale B chronique	15
I.4.2.	Formes cliniques de la maladie.....	17
I.4.2.1.	Hépatite aiguë	17
I.4.2.2.	Hépatite fulminante	17
I.4.2.3.	Hépatite B chronique	17
I.4.3.	complications de CHB	17
I.4.3.1.	La fibrose	17
I.4.3.2.	La cirrhose	18
I.4.3.3.	Carcinome hépatocellulaire (CHC)	18
I.5.	Evolution des marqueurs sérologiques de l'infection	19
I.5.1.	Antigènes et anticorps	19
I.5.2.	ADN viral	19
I.6.	Epidémiologie de l'hépatite virale B chronique	20
I.6.1.	Prévalence et répartition géographique	20
I.6.2.	Mode de transmission de virus de l'hépatite B	20
I.6.3.	Les facteurs de risque	22
I.7.	Prévention des hépatites virales B	23
I. 7.1.	Les mesures générales	23
I. 7.2.	Les mesures vaccinales	23
I.8.	Traitement des hépatites virales B chroniques	24
I.9.	Diagnostic des hépatites virales B chroniques	25
I.9.1.	Détermination des facteurs de risque	25
I.9.2.	Diagnostic spécifique de l'hépatite virale B chronique (dépistage)	25
I.9.3.	Diagnostic moléculaire par détermination et quantification d'ADN du VHB	27
I.10.	Suivi biologique de l'infection virale B chronique.....	27
I.10.1	Suivi virologique	27
I.10.2	Suivi biochimique et hématologique de l'hépatite virale B chronique	29

PARTIE EXPERIMENTALE

II.	MATERIEL ET METHODES	31
-----	----------------------------	----

II.1.	Cadre et objectifs de l'étude	31
II.2.	Présentation de la région d'étude	32
II.3.	Population d'étude	33
II.3.1.	Etude prospective (période de stage /dépistage)	33
II.3.2.	Etude rétrospective (sur dossier).....	33
II.3.2.1.	Dépistage	33
II.3.2.2.	Suivi des malades sous traitement	33
II.4.	Recueil de données	33
II.5.	Explorations	34
II.5.1.	Etude prospective pendant la période de Stage	34
II.5.1.1.	Echantillon biologique	34
II.5.1.2.	Mise en évidence de l'Ag HBs	35

III. RESULTATS

III.1.	Etude prospective pendant la période de stage	42
III.1.1.	Dépistage selon l'âge	42
III.1.2.	Dépistage selon le sexe	42
III.2.	Etude Rétrospective (dépistage)	45
III.3.	Répartition des malades selon les facteurs de risques	53
III.4.	Résultats d'étude Rétrospective (Suivi des malades sous traitement)	54
III.5.	Profil virologique	54
III.5.1.	Profil sérologique des anticorps et des antigènes de VHB	54
III.5.2.	La charge virale	56
III.6.	Profil Biochimique	58
III.7.	Le profil hématologique	63
III.8.	Complication de l'hépatite B chronique	65

IV. DISCUSSION

IV. DISCUSSION.....	67
CONCLUSION	70
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	72
ANNEXES	

S*ynthèse*

Bibliographique

Notions Générales

I. Le Virus de l'hépatite B (VHB)

I.1. Historique

L'origine de l'hépatite virale B n'a été évidente que par Blumberg *et al.*, 1965, qui ont découvert dans le sang d'un aborigène Australien, un antigène inconnu qui réagit avec le sérum d'un individu américain polytransfusé. La présence de cet antigène, appelé antigène Australien, qui sera ensuite lié à l'hépatite virale B dès 1967 (Bayer *et al.*, 1968; Blumberg *et al.*, 1969). La particule virale sera ensuite décrite par Dane & Collen 1970 qui observe par microscopie électronique dans le sérum de trois malades, des particules agglutinées par un anticorps spécifique de l'antigène Australien (antigène qui n'est autre que la protéine d'enveloppe (AgHBs)). La nature virale de ces particules sera confirmée en 1973 par la détection d'une activité ADN polymérase endogène au sein de la particule de Dane, particule infectieuse du VHB (Kaplan *et al.*, 1973).

I.2. Caractéristiques générales du virus de l'hépatite B

I.2.1. Classification

Le virus de l'hépatite B appartient à la famille des *Hepadnaviridae*, virus à ADN hépatotropes (Stéphane., 2019). Elle regroupe deux genres : *Orthohepadnavirus* et *Avihepadnavirus*. Le genre *Orthohepadnavirus* comprend le virus de l'hépatite B humain (Belaouira & Kiniouar., 2016) ainsi que 9 autres membres; le genre *Avihepadnavirus* infectant les oiseaux, comprenant 6 membres (James., 2017) leur organisation génétique est commune, ainsi que leur cycle répliatif (Belaouira & Kiniouar., 2016). (Tableau 01)

Tableau 01. Les principaux virus de la famille des *Hepadnaviridae* (Schaefer., 2007).

Genre	Virus	Hôte naturel
<i>Orthohepadnavirus</i>	HBV <i>Hepatitis B Virus</i>	Homme
	HBV cpz <i>Chimpanzee Hepatitis B Virus</i>	Chimpanzé Gorille
	HBV gbn <i>Gibbon Hepatitis B Virus</i>	Gibbon
	HBV oru <i>Orangutan Hepatitis B Virus</i>	Orang-outan
	WMHBV <i>Woolly Monkey Hepatitis B Virus</i>	Singe laineux
	WHV <i>Woodchuck Hepatitis Virus</i>	Marmotte américaine
	GSHV	Ecureuil fouisseur

	<i>GroundSquirrelHepatitis Virus</i>	
	ASHV <i>ArcticSquirrelHepatitis Virus</i>	Ecureuil terrestre arctique
<i>Avihepadnavirus</i>	DHBV <i>DuckHepatitis B Virus</i>	Canard de Pékin
	GTHBV <i>Grey TealHepatitis B Virus</i>	Sarcelle australienne
	HHBV <i>HeronHepatitis B Virus</i>	Héron cendré
	MDHBV <i>ManedDuckHepatitis B Virus</i>	Canard à crinière
	RGHV <i>Ross GooseHepatitis Virus</i>	Oie de Ross
	SGHBV <i>Snow GooseHepatitis B Virus</i>	Oie des neiges
	STHBV <i>StorkHepatitis B Virus</i>	Cigogne blanche Grue demoiselle
	CHBV <i>Crane Hepatitis B Virus</i>	Grue royale

I.2.2. Structure de la particule virale

Les virions du VHB sont des particules à double coque, de 40 à 42 nm de diamètre (particule de Dane), avec une enveloppe de lipoprotéines externe contenant trois glycoprotéines d'enveloppe apparentées (antigènes de surface) (Dane *et al.*, 1970; Ganem 1991). Dans l'enveloppe se trouve la nucléocapside virale (Protéine Core) constituée d'homodimères de la protéine « Core » ou HBc, reliés par un pont disulfure à la cystéine 61. Ces homodimères peuvent s'assembler sous deux formes icosaédriques, une forme de 30 nm de diamètre composée de 90 dimères, et une forme de 34 nm composée de 120 dimères, forme aboutissant préférentiellement au virion infectieux (Wynne *et al.*, 1999 ; Patient *et al.* 2009). A l'intérieur de la nucléocapside se trouve le génome du VHB auquel est liée de façon covalente la polymérase virale (Wagner *et al.*, 2004).

L'examen au microscope électronique du sang d'un sujet atteint d'hépatite B en phase de multiplication montre trois types de structure (formes) : virions, les sphères et les filaments. (Fig.01). Le virion ou particule de Dane représente la partie infectieuse et comprend une enveloppe composée des antigènes de surface (Ag HBs) et une nucléocapside ou cœur du virus portant les antigènes de capsid (AgHBc) et Ag HBs. Les sphères et les filaments sont constitués de protéines d'enveloppes (Ag HBs). Ces enveloppes vides dépourvues d'ADN ne sont pas infectieuses (Denis., 2000).

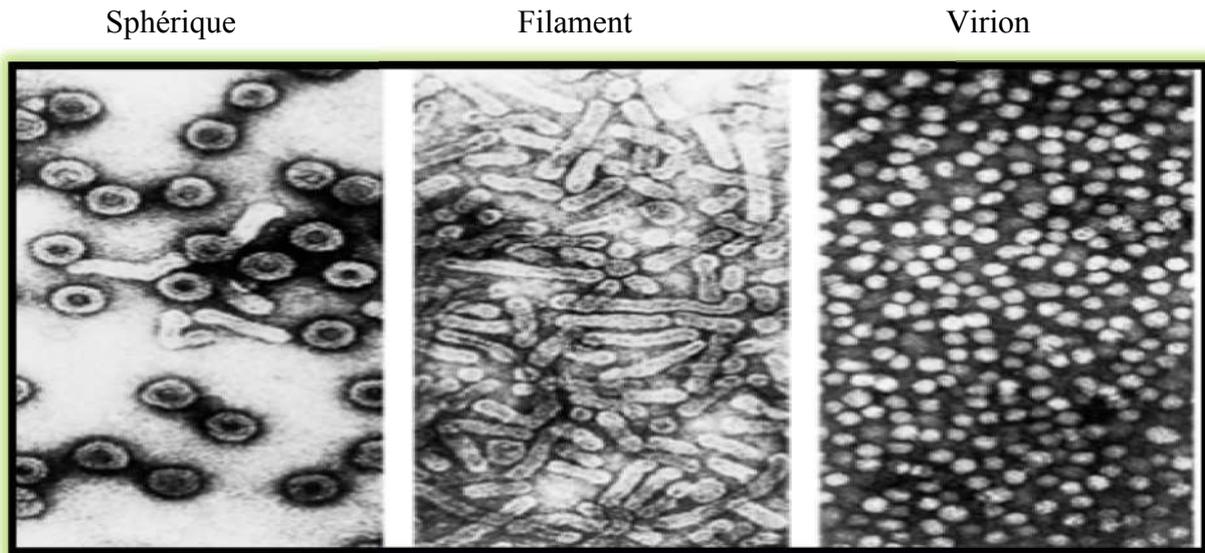


Figure 01. Visualisation en microscopie électronique de la structure des particules virales de VHB (Duclos-Vallée *et al.*, 2000).

I.2.2.1. Génome du VHB

Le VHB possède le plus petit génome de tous les virus animaux connus. Ce génome de 3200 paires de bases (pb) est circulaire, partiellement double brin et non fermé de manière covalente. Il comporte un brin complet (brin moins) et un brin incomplet (brin plus) non codant. Le génome du VHB possède quatre cadres / régions de lecture ouverts ORF pour « open reading frame » ce sont : S, C, P, et X ; situées sur le brin long (Wagner *et al.*, 2004).

- ✓ La région S : codant pour l'enveloppe antigène HBs de surface (Ag HBs).
- ✓ La région C codant pour la capsid antigène HBc et Antigène HBe.
- ✓ La région P codant pour l'ADN polymérase qui assure la réplication virale.
- ✓ La région X qui a probablement une action dans la transaction de la réplication du virus de l'hépatite B (Daou., 2017) (Fig.02).

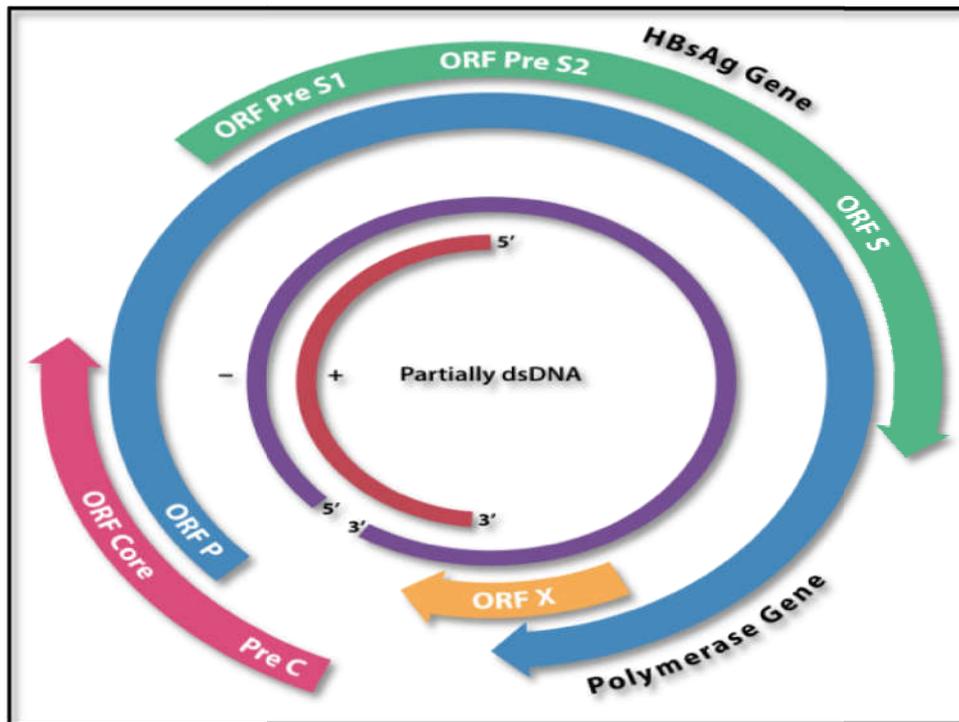


Figure 02. Organisation du génome viral du VHB (Anne., 2010).

I.2.2.2. La capside virale

Il s'agit d'une nucléocapside icosaédrique de 28 nm environ formée par l'assemblage de 180 à 240 dimères d'une protéine nommée Core (**AgHBc**) (Niesters *et al.*, 2005). La partie C terminale de la protéine Core, serait plutôt impliquée dans l'encapsidation de l'ARNpg et la réplication de l'ADN. Une seconde protéine, nommée protéine pécore, est issue de l'ORF préC. Cette protéine donne naissance, après clivage protéolytique, à une protéine nommée (**AgHBc**) (Julie., 2008).

I.2.2.3. Enveloppe Virale

L'enveloppe du VHB de nature lipoprotéique contient trois protéines : la petite protéine d'enveloppe (S) 226 acides aminés et 24 kDa, la protéine moyenne M, 281 acides aminés et 30kDa et la grande protéine L, 389 acides aminés et 39 kDa (Khafallah *et al.*, 2018). Les protéines S, M et L de surface sont synthétisées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique (Benzernadji., 2017).

I.2.2.4. La Protéine X

La protéine X est un régulateur multifonctionnel qui module la transcription, la transduction du signal, le cycle cellulaire, les voies de dégradation des protéines, l'apoptose et

la stabilité génétique en interagissant avec des facteurs cellulaires. Elle permet d'augmenter l'expression des gènes du VHB ainsi que la réplication virale (Charlotte., 2009).

I.2.2.5. La polymérase virale

La polymérase possède 3 domaines fonctionnels impliqués dans la réplication :

- ✓ L'extrémité N-terminale permet la liaison covalente de la protéine avec l'extrémité 5' du brin (-) d'ADN (Charlotte., 2009).
- ✓ La région ADN polymérase/transcriptase inverse importante pour l'activité de transcription inverse (Argos., 1988).
- ✓ Le domaine RNase H est responsable de la dégradation de l'ARN pré génomique, lors de la synthèse du brin (-) de l'ADN viral (Radziwill *et al.*, 1990).

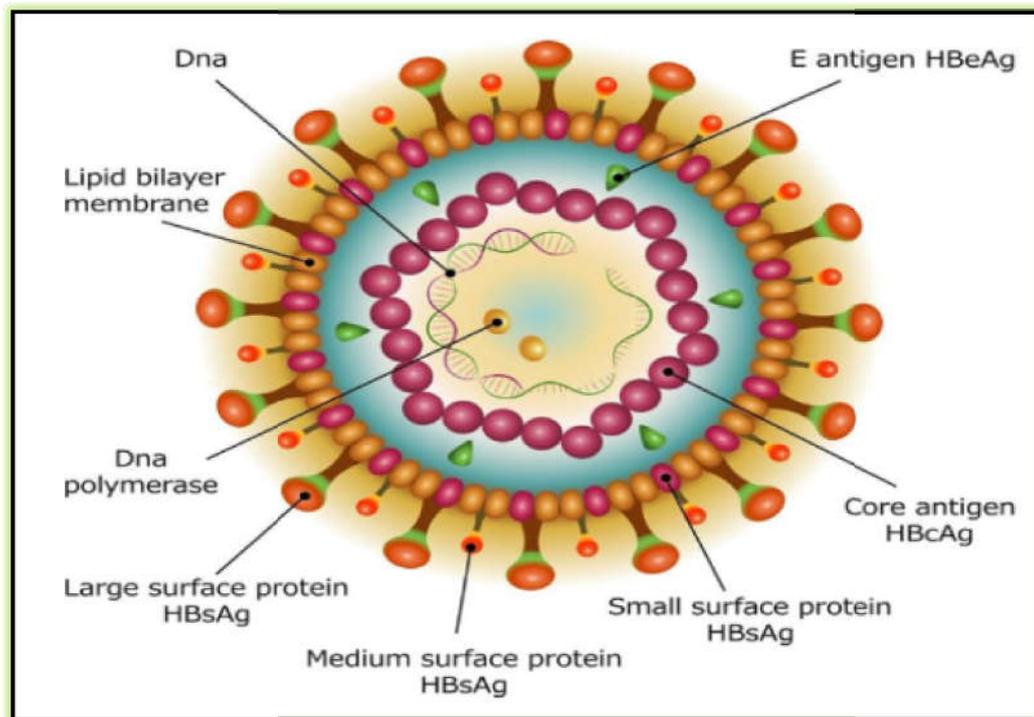


Figure 03. La structure virale de l'HBV (Mato., 2012).

I.2.3.Cycle de multiplication virale de VHB

Le virus de l'hépatite B est retrouvé majoritairement dans les hépatocytes de l'homme (Karayiannis., 2007). Le cycle de multiplication du VHB se déroule à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau des hépatocytes suivant plusieurs étapes :

I.2.3.1. Attachement

Le virion interagit dans un premier temps avec les héparanes sulfate (HS la famille des polysaccharides complexes), à la surface des hépatocytes avec une faible affinité. Cette étape permet ensuite au virus d'interagir avec une forte affinité avec la protéine, transporteur d'acides biliaires dans le foie « NTCP » et le domaine précurseur de la protéine L. L'entrée du VHB est indépendante du pH, ce qui suggère la fusion de son enveloppe avec la membrane cellulaire (Stéphane., 2019).

I.2.3.2. Transport et libération du génome

Une fois dans le cytoplasme, l'interaction du virion avec les compartiments endosomaux, induit un clivage protéolytique des composants de l'enveloppe libérant ainsi la capsid. Cette dernière contenant le génome viral, formé d'une molécule d'ADN circulaire relâché (ADNrc), est transportée vers le noyau par le réseau des microtubules. Le désassemblage de la capsid et la libération du génome viral, a lieu principalement dans le CPN (complexe du pore nucléaire)(James., 2017).

I.2.3.3. Formation et transcription de l'ADNccc

Une fois dans le noyau, le virus utiliserait des facteurs de la cellule hôte notamment les protéines de réparation de l'ADN pour convertir son ADNrc en ADNccc, qui sera utilisé comme matrice pour la transcription des ARN viraux (James., 2017). Deux classes de transcrits viraux se distinguent : Les transcrits génomiques qui codent pour la protéine structurale de la capsid et pour la polymérase virale aussi les transcrits subgénomiques permettant la synthèse de 3 protéines d'enveloppe du VHB : S M et L (Charlotte., 2009 ; James., 2017).

I.2.3.4. Encapsidation

La première étape d'encapsidation consiste à la reconnaissance du signal ϵ « epsilon » localisé à l'extrémité 5' de l'ARN pg par l'extrémité N-terminale de la polymérase virale. Ensuite, l'extrémité C-terminale libre de la polymérase interagirait avec des protéines HBc. Suffirait à initier l'encapsidation. Sachant que les protéines HBc s'assemblent spontanément sous forme de capsid (Beck&Nassal., 2007).

I.2.3.5. Synthèse de l'ADN viral

La synthèse de l'ADN (-) est donc initiée par la transcription inverse. La matrice d'ARN est simultanément dégradée par l'activité RNase H à l'exception de la région direct repeat «DR1», qui sert alors d'amorce à la synthèse du brin (+) (Mildred., 2011). La circularisation s'effectue par l'appariement de l'extrémité 3' du brin (+) avec l'extrémité 3' complémentaire du brin (-) (Charlotte., 2009). Une fois que la nucléocapside en cours de maturation est enveloppée en traversant la membrane du réticulum endoplasmique, le pool de nucléotides dans la capsid est épuisé, laissant un brin d'ADN incomplet, D'où la nature partiellement double brin du génome du VHB (Mildred., 2011).

I.2.3.6. Assemblage et sortie

Lors de la sortie des virus, la capsid mature doit acquérir l'enveloppe. Cette étape s'effectue au niveau de membranes intracellulaires post-RE et pré-golgi. La capsid interagit avec les protéines de surface et plus particulièrement avec la protéine L (Bruss., 1997). Une fois enveloppés, les virions doivent être sécrétés à la surface des cellules par bourgeonnement (Karayiannis., 2017).

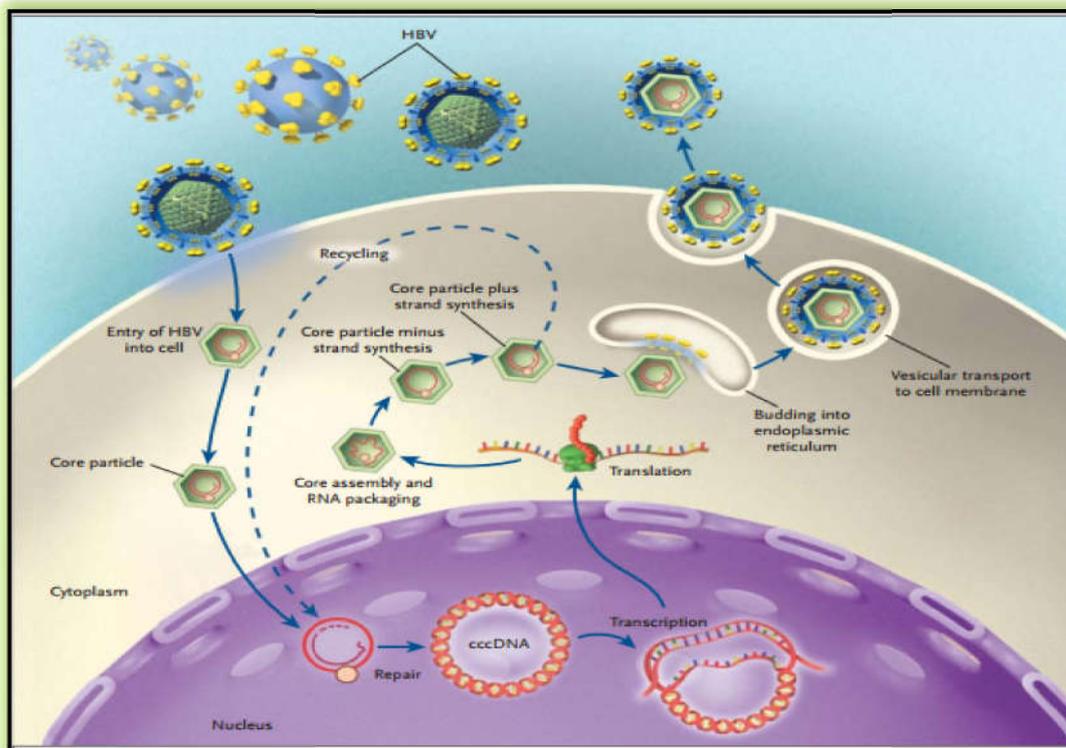


Figure 04. cycle de multiplication virale du VHB (Don *et al.*, 2004).

I.2.4. Génotypes de virus de l'Hépatite virale B

La variabilité du VHB a été évaluée par des techniques sérologiques utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre l'AgHBs aboutissant à une classification sérologique, 9 stéréotypes différents ont été définis : ayw1 à 4, ayr, adw2, adw4, adr_q- et adr_q+ (Courouce-Pauty *et al.*, 1983). Avec l'arrivée du séquençage une nouvelle classification a été établie, fondée sur la comparaison des séquences nucléotidiques des souches de VHB. Cette classification génotypique prend en compte la totalité du patrimoine génétique du VHB et fait actuellement état de 10 génotypes nommés de A à J (Wagner *et al.*, 2004).

Tableau02. La répartition des types de VHB à travers le monde (Chih-lin *et al.*, 2015).

Génotypes	Sérotypes	Sous types	Location Géographique
A	adw	A1	Afrique sub-saharienne et Inde
		A2	Europe du Nord et Inde
		A3	Afrique occidentale
B	adw, ayw	B1	Japon
		B2-5	Asie de l'Est, Taiwan, Chine, Indonésie, Vietnam et Philippines
		B6	Alaska, nord du Canada et Groenland
C	adw, ayr, adr	C1-3	Taiwan, Chine, Corée et Asie du Sud-Est
		C4	Australie
		C5	Philippines et Vietnam
		C6-11	Indonésie
D	ayw	D1-6	Afrique, Europe, pays méditerranéens, Inde et Indonésie
E	ayw		Limité à l'Afrique de l'Ouest
F	adw	F1-4	Amérique centrale et du sud
G	adw		France, Allemagne et États-Unis
H	adw		Amérique centrale

I.3. Anatomie et physiologie de foie

I.3.1. Anatomie de foie

I.3.2. Morphologie externe

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Il pèse environ 2 % du poids corporel (1,5 kg en moyenne) et situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, sous la coupole diaphragmatique droite et une partie de la gauche. Partiellement protégé par les côtes, le foie est séparé des poumons et du cœur par le diaphragme. Il est localisé à droite de l'estomac, au-dessus du duodénum et de l'angle colique droit (James., 2017). Il est

constitué de deux parties, le lobe gauche (1/3 du volume) et le lobe droit (2/3 du volume), séparés par le ligament falciforme (Lecluyse *et al.*, 2012 ;Corbineau., 2011).

Le foie est très vascularisé, principalement par l'artère hépatique (apport d'oxygène) et par la veine porte (apport de nutriments de l'intestin). Le retour veineux est assuré par les veines hépatiques, c'est l'organe du corps humain qui effectue le plus grand nombre de transformations chimiques (Allen., 2002;Kekis., 2006;Dalley&Moore., 2006).

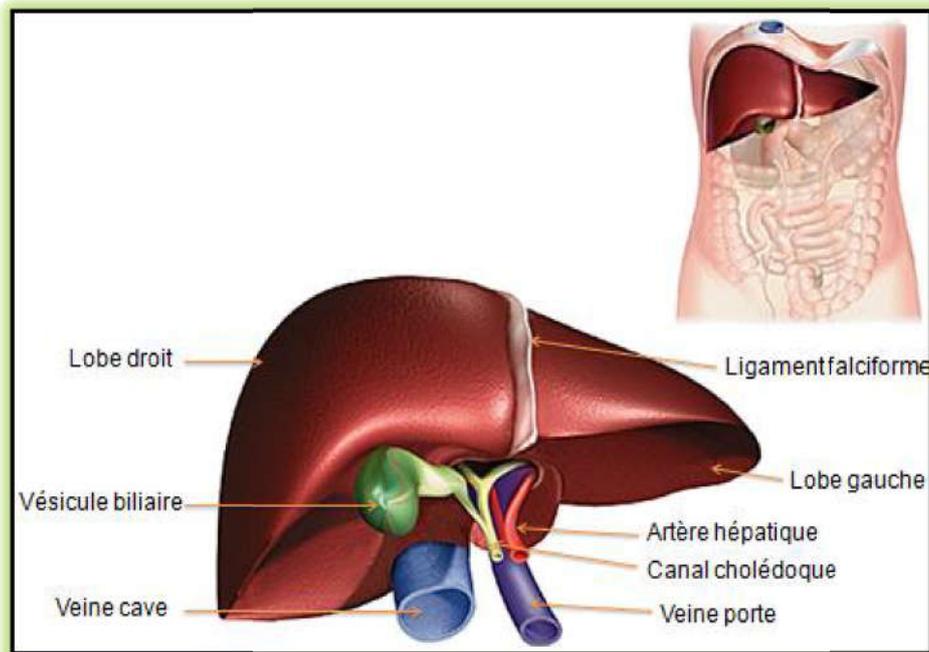


Figure 05. Anatomie externe du foie (Larousse Médical).

I.3.3. Composition cellulaire

Le foie est un organe complexe constitué de plusieurs types cellulaires : les hépatocytes, les cholangiocytes, les cellules endothéliales, les cellules de Kupffer, les cellules stellaires, les cellules à granulation et les cellules ovales.

- a) **Les hépatocytes** : sont les cellules les plus nombreuses du foie et représentent environ 60 à 70% du foie. Elles ont un rôle métabolique majeur (notamment la synthèse de protéines, de lipides, de glucides, de la bile et de la détoxification). Ils interviennent également dans la réponse inflammatoire de phase aiguë et la coagulation sanguine (Jean *et al.*, 1991).
- b) **Les cholangiocytes** : d'origine endodermique et dérivés d'un précurseur commun aux hépatocytes, l'hépatoblaste, les cholangiocytes représentent 3% des cellules du

foie. Ce sont des cellules épithéliales qui forment les canalicules et la vésicule biliaire qui respectivement acheminent et stocke la bile (Schulz *et al.*, 2012).

- c) **Les cellules endothéliales** : proviennent également de l'endoderme et forment les sinusoides hépatiques. Les cellules endothéliales, sont en contact avec le flux sanguin et forment une barrière permettant l'accès aux hépatocytes à l'espace de Disse (James., 2017).
- d) **Les cellules de Kupffer** : elles représentent 15% des cellules du foie (Naito *et al.*, 2004) et proviennent de précurseurs vitellins. Les cellules ont pour rôle de phagocyter les particules étrangères qui arriveraient de l'intestin avant qu'elles ne gagnent la circulation générale. Elles participent aussi à la réponse immunitaire en sécrétant des médiateurs de l'inflammation (cytokines, prostaglandines) et des agents cytotoxiques comme des dérivés oxygénés (Van Hul *et al.*, 2011 ;Boulter *et al.*, 2012).
- e) **Les cellules stellaires** : dans le foie sain ces cellules prolifèrent peu, et ont un rôle dans le stockage des rétinoïdes comme la vitamine A dans des gouttelettes lipidiques intracytoplasmiques, et dans la sécrétion de la matrice extracellulaire (collagène de type I, III et IV et MMP (theise *et al.*, 1999).
- f) **Les granulocytes** : font partie des cellules composant la paroi sinusoidale. Elles ont des caractéristiques lymphocytaires et sont capables d'activité cytolytique (James., 2017).
- g) **Les cellules ovales** : les cellules ovales présentent de nombreuses caractéristiques des hépatoblastes, qui sont des précurseurs hépatiques fœtaux. Elles ont aussi la capacité de se différencier en hépatocytes ou en cellules biliaires et peuvent constituer une voie de secours pour la régénération du foie qui se met en place quand la capacité proliférative des hépatocytes est altérée (Theise *et al.*, 1999).
- h) **La matrice extracellulaire** : est un réseau de fibres de collagène et de glycoprotéines qui forme l'architecture hépatique telle que l'espace de Disse, sur lequel s'attachent les différents types cellulaires. Les composants de la MEC sont différents types de collagène, des glycoprotéines (fibronectine, laminine...), des protéoglycanes et des glycosaminoglycanes (Schwarzbauer *et al.*, 1999).

I.3.4. Physiologie de foie :

Le foie est un organe polyvalent qui joue un rôle important dans une variété de fonctions essentielles : la digestion, l'épuration, le stockage, la désintoxication du sang ainsi que la production de la bile. Le foie est également impliqué dans le métabolisme des protéines, des lipides et des graisses. Il permet le stockage de vitamines, du fer et du sucre (Marie., 2013).

A. Métabolisme des glucides

Le foie joue un rôle majeur dans le métabolisme du glucose, il assure notamment le maintien d'une glycémie normale (entre 0,74 g/L et 1,06 g/L). Après le repas, les glucides (glucose, fructose, galactose) sont transformés en glycogènes et stockés au sein des hépatocytes. En fonction des besoins de l'organisme, le foie retransforme ensuite ce glycogène en glucose, et le libère dans la circulation sanguine (Claire&Jean-Charles., 2014).

B. Métabolisme des lipides

Les lipides forment un ensemble hétérogène constitué de triglycérides (TG), de phospholipides (PL), de cholestérol libre (CL) et de cholestérol estérifié (CE). Le foie joue un rôle fondamental dans l'homéostasie des lipides. Il possède les fonctions de catabolisme et d'anabolisme des triglycérides et des phospholipides. Les lipides parvenant au foie sont transformés en triglycérides et stockés dans les cellules hépatiques. En réponse aux besoins énergétiques du corps, ces triglycérides peuvent être ensuite divisés en acides gras et utilisés (Claire&Jean-Charles., 2014).

C. Métabolisme des protéines

Les protéines issues de l'alimentation vont essentiellement être dégradées par le foie en acides aminés, qui vont être utilisés pour une nouvelle synthèse protéique. Ces protéines ne sont pas spécifiques au foie : elles sont relarguées dans la circulation générale et constituent essentiellement les protéines plasmatiques (Haïne., 2015).

D. Synthèse et sécrétion de la bile

La bile est une sécrétion digestive formée et sécrétée conjointement par les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires (Cholangiocytes) (Dysmas., 2018). La formation de la bile résulte de trois mécanismes distincts : une sécrétion hépatocytaire dépendante des acides biliaires (40 % de la sécrétion biliaire) ; une sécrétion hépatocytaire indépendante des acides biliaires (35 %) ; une sécrétion cholangiocytaire (25 %) (Salma., 2016). La bile joue un rôle

d'élimination de produits du catabolisme qui ne sont pas éliminés par le rein d'une part, et dans la sécrétion exocrine essentielle aux fonctions de digestion et d'absorption du tube digestif d'autre part. La production quotidienne de bile représente un volume d'environ 600 ml (Christophe *et al.*, 2014).

E. Détoxification

Le foie est le siège principal de la détoxification. Le métabolisme des médicaments ou autres xénobiotiques (substances étrangères à l'organisme) correspond à l'ensemble des réactions enzymatiques permettant la biotransformation d'une molécule souvent insoluble, non excrétable dans sa forme primitive, en un ou plusieurs métabolites, pouvant être éliminés par voie biliaire ou rénale (Anthony., 2014). Cette biotransformation a lieu dans les microsomes des hépatocytes selon deux phases réactives : la phase de transformation chimique (phase I) et la phase de conjugaison (phase II) (Christophe *et al.*, 2014).

- ✓ **Réaction de phase I** : ce sont des réactions (oxydation, réduction et hydrolyse) qui permettent de démasquer un site réactif pour une éventuelle conjugaison : on parle de fonctionnalisation. L'oxydation est la réaction de phase I la plus fréquente, médiée principalement par des mono-oxygénases à noyau hémique, les cytochromes P450 (CYP450). Les CYP450 catalysent une oxydation en utilisant de l'oxygène et du NADPH (Christophe *et al.*, 2014).
- ✓ **Réaction de phase II** : grâce à des transférases, elle consiste à transférer sur un site réactif des groupes sulfate, méthyl, acétyl, ou glucuronate, ce qui augmente l'hydrosolubilité de la molécule transformée : on parle alors de sulfo-conjugaison, d'alcylation, d'acétylation ou de glucuro-conjugaison. Le glutathion peut aussi intervenir dans la détoxification des médicaments. Il est transféré par les glutathion S-transférases (Christophe *et al.*, 2014).

I.4. Physiopathologie de l' Hépatite virale B

Le VHB n'étant pas cytopathogène, les lésions hépatocytaires sont principalement dues à l'attaque des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques CD8 positifs reconnaissant principalement les épitopes de capsid, mais aussi de l'enveloppe virale, présentés par les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité. Les lymphocytes T cytotoxiques, de

même que les cellules Natural killers (NK) et les cellules NKT produisent des cytokines de type TH1 comme l'interféron gamma qui inhibe de façon puissante la réplication du VHB, de façon indépendante de la lyse hépatocytaire. Ces deux mécanismes conjoints peuvent être à l'origine du contrôle de l'infection virale par la réponse immune (Guo *et al.*, 2000 ;Guidotti *et al.*, 1999).

Lorsque la réponse immune cellulaire médiée par les lymphocytes T CD4 est insuffisamment vigoureuse, ceci aboutit à la génération d'une destruction chronique des hépatocytes insuffisante pour éliminer toutes les cellules répliquant le génome viral et permettant ainsi la perpétuation de la réplication virale et des lésions. Ceci est donc à l'origine des lésions d'hépatite chronique qui, par la suite, peuvent évoluer vers la cirrhose (Boni., 1998; Boni., 2001).

Infectés au cours de l'histoire naturelle de l'infection virale. Principaux variantes du virus de l'hépatite B ces infections par un mutant pré-core sont associées à une plus longue durée de l'infection virale et de ce fait, on retrouve une grande prévalence de cirrhose (Brunetto *et al.*, 1989; Brunetto *et al.* , 2002).

I.4.1.Histoire naturelle de l'hépatite virale B chronique

Après une incubation de 10 semaines à 6 mois, l'infection par le VHB entraîne une hépatite aiguë, voire rarement une hépatite fulminante. Si elle est contractée à l'âge adulte, elle évolue le plus souvent vers la guérison mais dans environ 5 % des cas, elle persiste sur le mode d'une hépatite chronique définie par le portage de l'AgHBs pendant plus de 6 mois après le début de l'infection.

En cas d'infection à la naissance ou dans la petite enfance, ce pourcentage de passage à la chronicité peut atteindre plus de 80 %.L'infection chronique peut donner lieu à un portage inactif asymptomatique avec peu de lésions hépatiques ou bien à une hépatite chronique active B à virus sauvage ou mutant, caractérisée par une inflammation et une nécrose du foie. Cette hépatite chronique peut au terme d'une ou de plusieurs décennie(s) évoluer en cirrhose (Carole., 2008). (figure 06)

Le risque d'évoluer vers la cirrhose augmente avec l'âge, le sexe masculin, la consommation d'alcool, l'activité histologique, un état de déficit immunitaire, une coïnfection C ou delta (Buffet., 2003).Schématiquement, l'hépatite chronique B est caractérisée par 3 phases :

- ✓ Une 1^{er} phase dite « **tolérance immunitaire** » : au cours de laquelle, la réponse immunitaire est faible voire inexistante, ce qui permet une multiplication intense du virus. Les marqueurs biologiques témoignant de la réplication virale, que sont l'AgHBe et l'ADN VHB (supérieur à 8 log UI/mL) présentent des taux sériques élevés, les taux de transaminases (marqueurs enzymatiques de cytololyse hépatiques) sont normaux ou légèrement augmentés. À cette phase, l'individu est extrêmement contagieux (Aurélien., 2015).
- ✓ Une deuxième phase dite de « **clairance immunitaire** » **Hépatite chronique à virus sauvage** : durant cette phase, le système immunitaire entre en action et le conflit entre la réplication virale et la réponse immune de l'organisme aboutit à la constitution de lésions chroniques nécro-inflammatoires du foie. Cette phase est définie par une réplication d'un VHB sauvage (ADN VHB inférieur à 8 log UI/mL, antigène HBe détectable, anticorps anti-HBe indétectables) et une forte activité de l'hépatite chronique (transaminases élevées et activité histologique prononcée, fibrose hépatique dont la sévérité dépend de la durée de cette phase). La proportion de patients passant à la phase suivante est de l'ordre de 10 % par an (Christophe *et al.*, 2015).
- ✓ Une troisième phase dite « **non répllicative** » **portage inactif** : durant cette phase, les hépatocytes infectés répliquent le génome viral à minima. La faible expression des antigènes viraux et notamment de la capsidène réduit donc l'attaque des cellules infectées par la réponse immune cellulaire. Le contrôle immunitaire de l'infection virale se caractérise par la séroconversion HBe avec négativation de l'AgHBe, apparition d'Ac anti-HBe, diminution de l'ADN viral sérique en dessous de 10⁴ copies/ml, normalisation complète des transaminases et l'absence de signes d'inflammation hépatique sur la biopsie (Fatima., 2016).
- ✓ **Réactivation virale** : la réactivation virale correspond à la reprise d'une réplication du VHB et peut s'accompagner d'une exacerbation cytololytique. On distingue généralement deux grands types de réactivation (Davis *et al.*, 1984; Lau *et al.*, 1997) : la réactivation d'un virus sauvage qui peut se voir classiquement dans le cadre d'une réversion en AgHBe. Il s'agit d'une réapparition de l'AgHBe chez une personne ayant antérieurement fait une séroconversion anti-HBe ; la deuxième réactivation d'un mutant pré-core, la personne infectée par le VHB ayant des Ac anti-HBe, l'ADN viral remonte sans modification des marqueurs HBe. à tout moment, les réactivations virales sont possibles (chez les porteurs

chroniques et chez les porteurs inactifs)(Carole.,2008), c'est une réapparition de l'ADN du VHB et repositivation de l'Ag HBe associée à une élévation des transaminases. Ce risque est plus élevé chez les malades qui avaient seulement négative d'ADN du VHB, sans séroconversion dans le système HBe. La perte de l'AgHBs et l'apparition.

- ✓ **Élimination de l'AgHBs** : à cette phase, peut succéder une phase d'élimination de l'AgHBs qui se caractérisera par la négativation de cet antigène viral, et éventuellement l'apparition d'Ac anti-HBs qui pourront parfois diminuer et disparaître au fil du temps. Très souvent, seul le marqueur de type anti-HBc reste positif, témoignant d'un contact ancien avec le VHB. Parfois, ce marqueur peut être absent (Werle-Lapostolle *et al.*, 2004).

I.4.2. Formes cliniques de la maladie

I.4.2.1. Hépatite aiguë : La durée d'incubation varie de 1 à 3 mois. Elle est en moyenne de 10 semaines. L'hépatite aiguë B est généralement asymptomatique chez la plupart (60%) des sujets contaminés. Il est plus fréquemment symptomatique (nausées, asthénie, anorexie, fièvre arthralgies et ictère) chez les adolescents ou les jeunes adultes (Stéphane., 2019).

I.4.2.2. Hépatite fulminante : l'hépatite fulminante (1%) des hépatites aiguës se caractérise par une encéphalopathie et une chute des facteurs de la coagulation. Les signes cliniques d'alarme sont une inversion du rythme nyctéméral, une encéphalopathie se manifestant par un astérisis et un syndrome confusionnel (Buffet., 2005).

I.4.2.3. Hépatite B chronique : les cliniciens considèrent que l'infection HBV devient chronique lorsque l'AgHBs, l'AgHBe et l'ADN viral restent détectables chez le patient 6 mois suivant l'infection (Marion., 2013).

I.4.3. Les complications de CHB

I.4.3.1. La Fibrose

C'est l'accumulation excessive de matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique. La matrice extracellulaire normale, attaquée par les métallo-protéinases sécrétées par les cellules stellaires et de Kupffer, fait place à une nouvelle matrice ; les modifications de la régulation physiologique (défaut de synthèse de collagénase, expression accrue de l'inhibiteur tissulaire des métallo-protéinases) en permettent l'accumulation (Jean Rosenbau *et al.*, 1994).

I.4.3.2. 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 caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération. Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves : hypertension portale, infections du liquide d'ascite, syndrome hépatorénal et carcinome hépatocellulaire (Sawadogo *et al.*, 2007).

I.4.3.3. Le Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire représente le type le plus fréquent de tumeur primitive du foie. Il touche généralement les personnes qui présentent une fibrose sévère du foie (cirrhose). Souvent les premiers symptômes consistent en des douleurs abdominales, une perte de poids et la présence d'une masse palpable au niveau de la région abdominale supérieure droite (Steven., 2019).

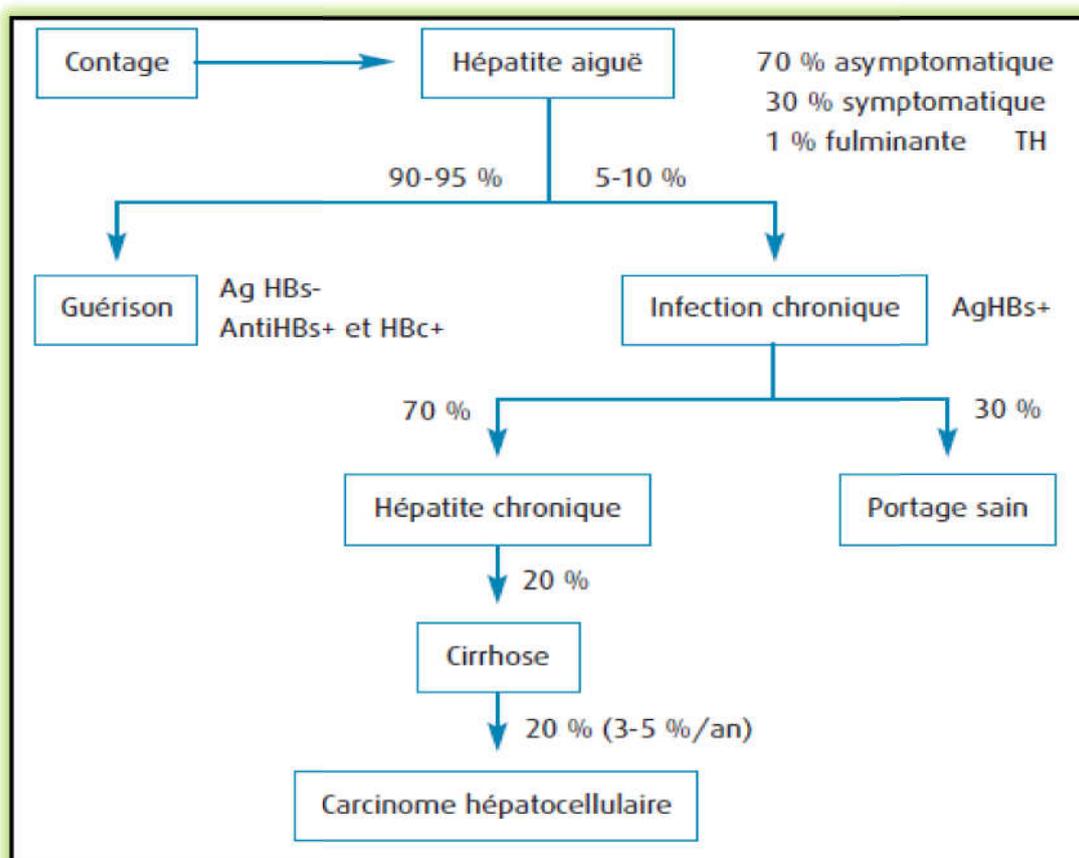


Figure 06. Histoire naturelle de l'infection virale B (Pol., 2006).

I.5. Evolution des marqueurs sérologiques de l'infection

I.5.1. antigènes et anticorps

La présence d'hépatite virale B est confirmée par la recherche de certains antigènes, anticorps et de l'ADN du VHB (Catrice., 2009).

- ✓ **Ag HBs** : un biomarqueur pour le diagnostic d'infection par le VHB. Il indique une infection encours et apparaît 1 à 3 semaines avant l'apparition de symptômes. La persistance de ce marqueur pendant plus de 6 mois (24 semaines) est considéré comme une infection chronique (Resat&Veysel., 2018).
- ✓ **Anti-HBs** : sa présence signe l'arrêt de réplication virale ; soit la guérison ou plutôt la résolution de l'infection ; 2 semaines à 4 mois après la disparition du l'Ag HBs ou bien une protection post vaccinale (Meyer M., 2008).
- ✓ **AgHBe** : il indique un degré élevé de réplication virale, donc une grande contagiosité Peut être absente chez le porteur chronique en raison d'une mutation génétique dans la région pré C (Elisa., 2008).
- ✓ **L'Ac anti HBe** : marque la fin de la réplication virale et l'entrée dans laguérison. (Nguyen., 2014).
- ✓ **AgHBc** : est un marqueur intracellulaire, il n'est donc pas détecté dans le sérum des patients infectés (Resat&Veysel., 2018).
- ✓ **les Ac anti-HBc (IgM et IgG)** : témoins d'un contact avec le virus B. Les IgG persistent toute la vie tandis que les IgM ne sont détectées qu'en cas d'hépatite B aigue ou de réactivation virale (Alice., 2015).

I.5.2. ADN viral

Indique la présence du virus, il traduit la multiplication virale (Catrice., 2009). Sa présence est bien corrélée à celle de l'antigène HBe, Une exception importante à cette règle est la mutation virale dite pré-C, pour laquelle il n'y pas de production d'antigène HBe malgré la réplication virale et la positivité de l'ADN-HVB sérique (Hibrahima., 2010).

Les génotypes et les sous-génotypes du VHB présentent une distribution géographique caractéristique. Les génotypes A et D ont été recensés dans le monde entier, le génotype A circule en Europe, en Afrique et dans les Amériques, les génotypes B et C sont courants en Asie, le génotype D est le deuxième génotype le plus répandu et domine dans les pays méditerranéens, en Inde, en Europe de l'Est et en Amérique du Nord (Gandhe *et al.*, 2003; Arankalle *et al.*, 2003).

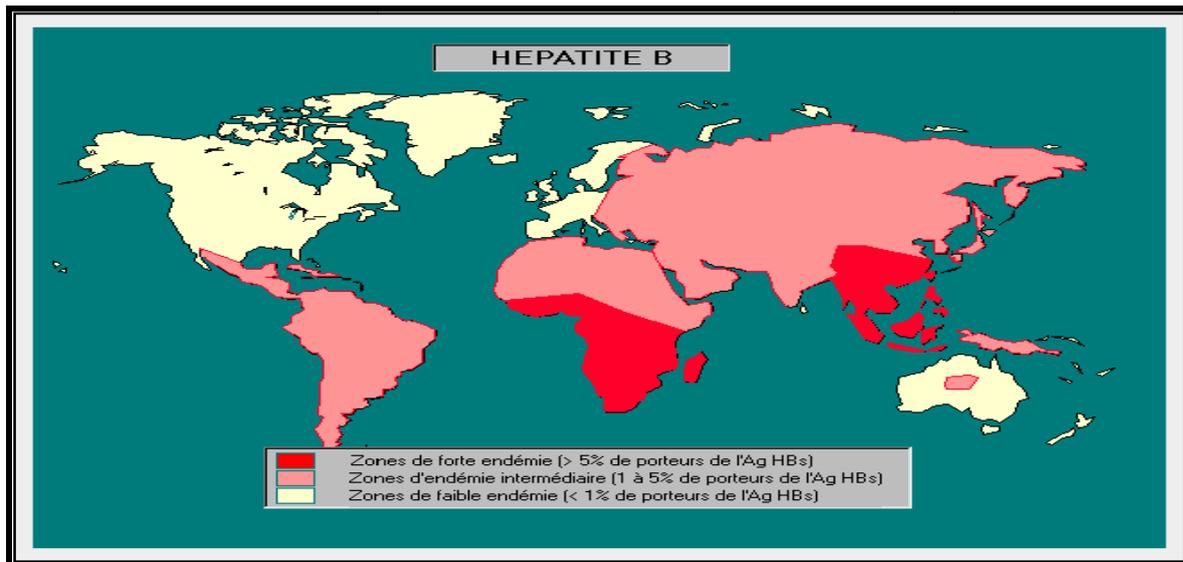


Figure 08. Répartition géographique du VHB dans le monde (Cerbac., 2018).

I.6.2. Mode de transmission de Virus de l'Hépatite virale B :

Selon l'OMS, le VHB est 50 à 100 fois plus contaminant que le VIH. C'est donc une maladie virale très contagieuse. Les contaminations s'expliquent par la présence du VHB dans la plupart des liquides biologiques comme le sang, le sperme et les sécrétions vaginales, mais également dans la salive, et à une plus faible concentration dans le lait maternel, l'urine, la sueur et les larmes à un titre encore plus faible. Cette contagiosité est également liée à la résistance du virus dans le milieu extérieur et à sa capacité de garder son pouvoir infectieux pendant plus de 7 jours à température ambiante (Vanherck *et al.*, 2008).

A. Transmission périnatale (verticale) :

C'est la transmission d'une maladie infectieuse de la mère à son enfant pendant l'accouchement. L'infection peut se faire par voie transplacentaire, par contact ou ingestion des sécrétions vaginales ou du sang contaminé, ou bien par une contamination sanguine lors d'une césarienne. Chez les mères porteuses chroniques de l'hépatite B, le risque de

transmission de la maladie à leur enfant par le biais du lait maternel est nul. La transmission in utéro est rare (Nguen., 2014).

B. La transmission parentérale (horizontale)

Ce mode de transmission regroupe les injections de drogues par voie intraveineuse avec des seringues souillées et les actes médicaux non sécurisés (transfusion sanguine l'hémodialyse, injections, acupuncture, soins dentaires). D'autres pratiques telles que le partage intrafamilial d'objets tranchants (rasoirs, brosses à dents, coupe-ongles). Les tatouages sont également associés à ce mode de transmission (Sangaré *et al.*, 2009).

C. Transmission sexuelle :

Le VHB se transmet très facilement par des rapports non protégés avec une personne porteuse de l'Ag HBs du VHB. Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80%. (Franchis *et al.*, 2003).

I.6.3. Les facteurs de risque

- Nouveau-nés de femmes séropositives pour le VHB
- Usagers de drogues par voie parentérale (intraveineux ou per-nasal).
- Personnes, hétérosexuelles ou homosexuelles, ayant des partenaires sexuels multiples et/ou une maladie sexuelle transmissible récente.
- Personnes en contact avec un sujet porteur de l'Ag HBs, les Membres d'une Même famille et dans les collectivités. collectivité).
- Population migrante ou voyageur en provenance de pays de forte endémie.
- Professionnels de santé.
- Patients hémodialysés ou transfusés chroniques.
- Personnes infectées par le VIH ou le VHC.
- Candidats à une greffe.
- Détenus
- Personnes adeptes du tatouage ou du piercing (Catrice., 2009).

I.7. Prévention des hépatites virales B

Pour prévenir l'hépatite B, deux types d'action sont à développer : la vaccination et l'application de mesures de réduction des risques de transmission (jeanblanc., 2009).

I.7.1. Les mesures générales :

- Le respect strict des règles d'hygiène et de stérilisation du matériel de soins utilisé lors d'actes médicaux
- La sélection et l'exclusion des donneurs de sang porteurs des marqueurs du VHB ont considérablement réduit la contamination par transfusion de sang (Trepo&Merle., 2006).
- Utiliser des préservatifs
- Ne pas partager ou emprunter le matériel de toilette (rasoir, brosse à dents) ou certains bijoux (anneaux, boucles d'oreille).
- Dépister l'hépatite B au cours de la grossesse pour prévenir la transmission du virus au nouveau née grâce à l'administration dès la naissance d'anticorps spécifiques et d'un vaccin.
- Ne pas partager ou emprunter le matériel pour consommer des drogues (paille, seringue, garrot, cuillère, coton, eau, pipe à crack)
- Pour le tatouage/piercing, choisir un professionnel qui respecte les recommandations de bonnes pratiques et qui a suivi une formation dans un organisme agréé (Jean., 2013).

I.7.2. Les mesures vaccinales

L'immunisation par la vaccination contre le VHB reste le moyen le plus efficace pour prévenir l'hépatite B et ses conséquences. Le mécanisme de la vaccination repose sur **l'induction d'anticorps neutralisants**. On considère actuellement que le système immunitaire, dès lors qu'il est apte à produire des Ac protecteurs contre le VHB, sera capable d'induire une protection en cas de contamination, par un mécanisme de mémoire immunitaire (WHO., 2002). Il existe deux types de vaccins contre le VHB :

- Les vaccins recombinés, issus du génie génétique. Ils sont fabriqués en utilisant de l'Ag HBs synthétisé par des levures dans lesquelles le gène de cet Ag a été inséré.
- Les vaccins dérivés du plasma, obtenus à partir d'Ag purifié tiré du plasma de porteurs

chroniques du VHB. Ces 2 types de vaccins ne diffèrent ni sur l'efficacité, ni sur la durée de protection (OMS., 2001).

On peut utiliser deux schémas vaccinaux : l'un à quatre injections, avec trois injections distantes d'un mois et un rappel au bout d'un an (schéma 0-1-2-12); l'autre à trois injections seulement, avec deux injections distantes de un mois et un rappel à six mois (schéma 0-1-6) (Asherio *et al.*, 2001).

I.8. Traitement des Hépatites virale B Chroniques :

Concernant les formes aiguës communes, aucune thérapeutique antivirale n'est indiquée. Devant les formes fulminantes, le traitement est essentiellement symptomatique jusqu'à, dans certaines conditions, la transplantation hépatique (HAS., 2017). Chez les malades ayant une hépatite chronique B, la décision thérapeutique est fondée sur le niveau de la charge virale ($>2 \times 10^4$ UI/MI), le niveau d'activité sérique des amino-transférases, et la sévérité de l'atteinte hépatique (Pawlotsky., 2002).

A) Les Objectifs thérapeutiques sont : la diminution de l'ADN du VHB dans le sérum, L'obtention d'une séroconversion HBe si hépatite Ag HBe positif, et (plus rare) d'une séroconversion HBs la normalisation des transaminases, une stabilisation, voire régression des lésions histologiques (HAS., 2013). Deux stratégies thérapeutiques sont disponibles, l'une reposant sur l'utilisation d'analogues nucléotidiques pour une durée longue (voire à vie chez certains patients), l'autre fondée sur un traitement par l'interféron (IFN- α pégylé) pour une durée finie (Stéphane., 2019).

A.1.Les interférons (immuno-modulateurs injectable) : l'action de l'interféron (IFN) est d'abord antivirale, il inhibe l'ADN du virus et active les enzymes antivirales. Elle est aussi immuno-modulatrice, il augmente l'activité de certaines cellules du système immunitaire (Easl., 2009).

A.2.Les analogues de nucléotidique : les analogues inhibent la réplication virale en perturbant la synthèse de l'ADN viral dont il existe 5 molécules sont :

- **Lamivudine (voie orale) :** un puissant inhibiteur de la réplication du VHB par inhibition des activités ADN- et ARN-dépendantes de l'ADN polymérase des hepadnavirus (Campbell *et al.*, 2005).

- **Entécavir/ Baraclude et l'adéfovir (voie orale)** : l'entécavir a une activité inhibitrice de la transcriptase inverse (Wagner *et al.*, 2004).
- **Telbivudine (voie orale)** : la telbivudine est un analogue de nucléoside dont les premières études cliniques ont montré une efficacité antivirale supérieure à la lamivudine en termes de réduction de la charge virale
- **Ténofovir (voie orale)** : initialement indiqué dans le traitement du VIH, le ténofovir est le dernier antiviral ayant prouvé une efficacité dans le traitement de l'hépatite B (Agarwal *et al.*, 2015).

I.9. Diagnostic des hépatites virales B chroniques

I.9.1. Détermination des facteurs de risque

Un test de dépistage de l'hépatite B est obligatoire chez la femme enceinte et chez les donneurs de sang. Il est également recommandé pour les personnes exposées au risque de contact présent ou passé avec le virus de l'hépatite B (Chemlal., 2014). Le diagnostic d'infection Chronique par le VHB repose généralement sur des analyses sérologiques et moléculaires (WHO., 2018). L'hépatite virale B est affirmée par un test de dépistage qui repose sur la recherche de l'**Ag HBs** et la Mise e évidence par la suite de l'ADN viral par biologie moléculaire (Nguyen., 2014).

I.9.2. Diagnostic spécifique de l'hépatite virale B chronique (Dépistage)

Depuis la découverte de l'**AgHBs**, il a servi de biomarqueur pour le diagnostic de l'infection par le VHB. Il indique une infection active et apparaît 1 à 3 semaines avant l'apparition des symptômes. La persistance de ce marqueur pendant plus de 6 mois (24 semaines) est considérée comme une infection chronique (Dény., 2010; Villar., 2015).

✓ Principe des tests de dépistage pour la détection de l'antigène HBs

A. Test Rapide D'orientation Diagnostique (TROD)

Ce diagnostic repose soit sur **les tests rapides** « il s'agit des tests unitaires, à lecture directe, de réalisation simple et fournissant un résultat en 30 minutes environ ». L'intérêt majeur est de pouvoir être réalisés sur des prélèvements biologiques divers (sang ; salive...), sans recourir à un prélèvement veineux (HAS., 2013). Le principe des (TROD) est simple. Ils permettent la capture des antigènes ou anticorps sur une surface solide. L'interaction de ces

derniers, permet une observation à l'œil nu d'un trait de couleur. Il existe plusieurs technologies, la plus utilisée est l'immunochromatographie sur bandelette (Florent., 2015).

B. Test ELISA

Technique **immuno-enzymatique** de détection, qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps (Magniez., 2008). Il existe différents types d'ELISA :

- **ELISA direct** : l'analyte d'intérêt (Ag ou Ac) est adsorbé sur une microplaque. Après fixation, celui-ci est révélé à l'aide d'un Ac primaire ou d'un Ag marqué par une enzyme.
- **ELISA indirect** : l'Ag spécifique de l'Ac recherché est adsorbé sur une microplaque. Après fixation, l'Ac d'intérêt est révélé à l'aide d'un Ac secondaire marqué par une enzyme (Anofel *et al.*, 2017).
- **ELISA sandwich** : cette technique fortement spécifique, consiste à isoler une protéine que l'on cherche à doser entre deux anticorps dirigés contre elle mais reconnaissant des épitopes différents. Concrètement, le premier anticorps est fixé sur un support, suivi d'une incubation de la protéine à doser. Enfin, le deuxième anticorps vient reconnaître le complexe protéine/premier anticorps, on dit alors que la protéine est prise en sandwich entre les deux anticorps. Une coloration de plus en plus forte indique une concentration d'antigènes croissants (Interchim., 2016).
- **ELISA par compétition** : lorsque l'on met en présence un anticorps, son antigène et ce même antigène marqué, il peut se créer deux types de complexe selon que l'anticorps se fixe à l'antigène ou à l'antigène marqué. Le principe de ce dosage réside donc dans la compétition entre les deux formes d'antigène (Klervi., 2012).

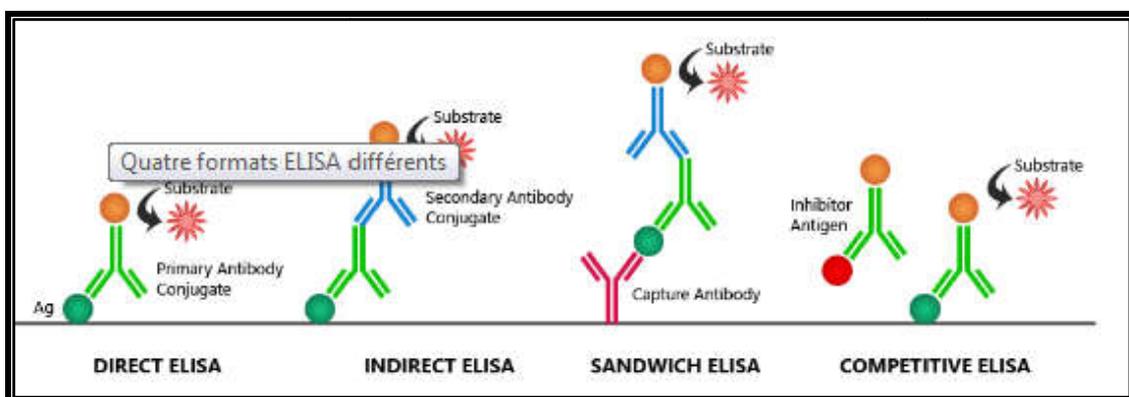


Figure 09 : les différents types d'ELISA (Bosterbio., 2017)

I.9.3. Diagnostic moléculaire par la détermination et la quantification d'ADN du VHB

La détection et la quantification de l'ADN du VHB sont indispensables afin de poser le diagnostic d'hépatite chronique B active, d'évaluer le risque d'évolution vers la cirrhose ou le carcinome (Stéphane., 2019). La détection et la quantification de l'ADN du VHB dans les liquides biologiques reposent classiquement sur deux types de techniques : les méthodes d'amplification de la cible, de type polymérase chaîne réaction (PCR), et les méthodes d'amplification du signal, comme la capture d'hybrides ou la technique des ADN branchés. Ces techniques sont progressivement remplacées par les techniques de PCR dite « en temps réel ». Celles-ci sont plus sensibles (seuil inférieur de détection de l'ADN VHB de l'ordre de 10 à 30 unités internationales : UI/mL (Pawlotsky., 2002).

- **Technique de PCR en temps réel :**

La PCR en temps réel est basée sur la détection et la quantification d'un fluorescent. L'augmentation du signal fluorescent est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons générés durant la réaction de PCR. En observant la quantité de fluorescence émise à chaque cycle (Maléki., 2012). Différentes méthodes de détection des amplicons sont possibles : soit non spécifiques (les agents se liant à l'ADN double brin), comme le SYBR Green (BioRad) ; soit spécifiques, telles les sondes TaqMan (BioRad), Molecular Beacons ou FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) (Mathys *et al.*, 2007).

I.10. Suivi biologique de l'infection virale B chronique

I.10.1. Suivi virologique

A. Détermination des biomarqueurs de l'hépatite virale B (Antigènes et Anticorps)

- **Ag HBs**

Depuis la découverte de l'AgHBs, il a servi de biomarqueur pour le diagnostic de l'infection par le VHB. Il indique une infection active et apparaît 1 à 3 semaines avant l'apparition des symptômes. La persistance de ce marqueur pendant plus de 6 mois (24 semaines) est considérée comme une infection chronique (Dény *et al.*, 2010; Villar *et al.*, 2015).

- **Anti-HBs**

Anti-HBs est un anticorps neutralisant qui indique une immunité à l'infection par le VHB.

Il apparaît 1 à 3 mois après la vaccination contre le VHB ou après le rétablissement de l'infection aiguë par le VHB (Dény *et al.*, 2010).

- **AgHBe**

AgHBe apparaît comme un marqueur avant l'apparition des symptômes et indique une réplication virale indépendante de la phase de l'infection. AgHBe est un indicateur de la réplication virale et montre un risque de transmission plus élevé d'infection (Dény *et al.*, 2010).

- **Anti-HBe**

La séroconversion de l'Ag Hbe en anti-HBe indique une rémission de la maladie du foie (Villar *et al.*, 2015). Certains sujets réactifs aux anti-HBe continuent d'avoir une réplication virale active et une maladie hépatique en raison de mutations de la région pré-noyau et de la région centrale ne produisant pas la protéine «e» (Dény *et al.*, 2010).

- **Anti-HBc**

Environ un mois après le début de l'Ag HBs, l'anticorps IgM anti-HBc est détecté au cours d'une infection aiguë, qui est un marqueur d'une infection récente. Les IgM anti-HBc disparaissent après 6 mois d'infection. Bien que les IgM anti-HBc indiquent bien que les IgM anti-HBc indiquent une infection, il reste détectable chez 10 à 20% des patients chroniques réactivés. On peut trouver des IgG anti-HBc chez les patients guéris du VHB et les patients chroniques (Dény *et al.*, 2010).

B. Quantification de l'antigène HBs, HBe et de la charge virale

La quantification de l'Ag HBs est associée à la concentration d'ADN circulaire fermé de manière covalente (ADNccc), la forme intra-hépatique persistante de l'ADN du VHB (Chan *et al.*, 2007) Ont suggéré que les taux sériques d'Ag HBs étaient corrélés avec l'ADN cb du VHB et l'ADN du VHB intra-hépatique (Fried *et al.*, 2002). Ont rapporté que le taux quantitatif d'Ag HBe était un marqueur plus utile que le taux sérique d'ADN du VHB pour prédire la séroconversion Ag HBe chez les patients traités par peg-IFN (Stéphane & Jean-Michel., 2009).

C. Détermination du génotype

Les patients avec les génotypes A et B ont une meilleure réponse au traitement que les génotypes C et D dans le traitement par interféron, et les patients infectés avec les génotypes B ou C avaient moins de chances d'obtenir une réponse sérologique au ténofovir. Ces évidences indiquent que le génotypage du VHB est significatif pour prédire la progression de la maladie à VHB et déterminer le traitement antiviral approprié. La trousse commercialisée

par Bayer Diagnostics (Trugene HBV genotyping kit) cible la région du gène P chevauchant le gène S, dont l'amplification puis le séquençage permettent l'identification du génotype de A à F (dans l'ORF S) et la détection simultanée des mutations de résistance au traitement (dans l'ORF P)(Aurélié., 2006).

I.10.2.Suivi biochimique et hémobiologique de l'hépatites virale BChronique

A. Principaux tests biochimiques utilisés pour le suivi de l'infection virale B chronique

- **Les transaminases**

Des enzymes ayant une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules. Leur augmentation reflète une lésion cellulaire, en particulier au niveau hépatique, cardiaque, rénal ou musculaire. Les transaminases les plus abondantes dans le foie sont la TGO et la TGP. Quand les hépatocytes (cellules du foie) sont détruits, ils libèrent une partie de leur contenu dans le sang, ce qui provoque une augmentation des transaminases, proportionnelle à l'intensité de l'agression (Zeba., 2009). C'est pour cela qu'une élévation des transaminases prédominante sur ALAT indiquera une cytolysé hépatique. Les taux sanguins normaux de ces deux enzymes sont compris entre 20 et 40 unités internationales (UI/L) de sang (Pascal&Christiane., 2007).

- **La gamma- glutamyl-transpeptidase (GGT)**

La GGT est une enzyme synthétisée par les hépatocytes. Sa concentration augmente en cas de fibrose mais les mécanismes de cette augmentation sont inconnus (Bacq *et al.*, 1993).

- **Bilirubine**

La bilirubine subit de nombreuses réactions au niveau hépatique. On la retrouve également dans le sérum, mais uniquement sous forme non conjuguée. Cela permet de cibler l'affection en fonction de la fraction augmentée : une augmentation de la bilirubine totale et libre signe un excès de production (hémolyse), ou un défaut de conjugaison. Une augmentation de la bilirubine totale et conjuguée oriente vers une choléstase intra (hépatite, cirrhose) ou extra hépatique (obstruction biliaire) (Pascal&Christiane., 2007).

- **L'albumine**

L'albumine, protéine sérique la plus abondante, est synthétisée exclusivement par le foie. On observe donc sa diminution en cas d'insuffisance hépatocellulaire (Pascal&Christiane., 2007).

- **Les Phosphatases alcalines :**

Les phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes majoritairement localisées dans les microvillosités des canalicules biliaires et au pôle sinusoidal des hépatocytes. Leurs taux sont augmentés lors des choléstase, conjointement à une augmentation de la GGT et de la 5' Nucléotidase qui est une PAL spécifique du foie (Haïne., 2015).

- **Le Cholestérol :** on retrouve une hypocholestérolémie lors de l'insuffisance hépatocellulaire (Haïne., 2015).

B. Les tests non invasifs : donne des résultats indirects sur le niveau de fibrose, et de l'activité virale, ces examens ont l'avantage de n'être pas traumatisants et de pouvoir être répétés aussi souvent que nécessaire.

- **Le Fibrotest :** c'est un index estimatif de fibrose hépatique établi d'après les valeurs de dosages de 5 paramètres, et en fonction de l'âge et du sexe du patient. Les marqueurs du Fibrotest sont les suivants : alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine-A1, bilirubine totale, GGT. Ce score est établi à l'aide d'une formule mathématique brevetée combinant les dosages précédemment (Boni *et al.*, 2001).
- **L'Acti-Test :** Cet index utilise les 5 marqueurs du Fibrotest auxquels est ajouté le dosage des transaminases ALAT (SGPT). Et l'estimation est établie d'après les valeurs de dosages de ces 6 paramètres et en fonction de l'âge et du sexe. L'Acti-T donne une estimation de l'intensité de l'inflammation, et de l'activité de destruction des cellules hépatique (Ledinghen *et al.*, 2008).

Partie

Expérimentale

Matériels et Méthodes

II. MATERIELS ET METHODES

II.1. Cadre et objectifs de l'étude

Notre étude s'est déroulée en une période de 5 mois entre Décembre 2018 et Mai 2019, au niveau du Centre de Transfusion Sanguine(CTS), établissement public hospitalier (EPH) « **Alia Salah** » (wilaya de Tébessa), et au sein de Point de Transfusion Sanguine (PTS) de l'établissement hospitalier public (EPH) «**Bouguerra Boulaaras**», Bekkaria(wilaya de Tébessa). Les deux terrains de stage déjà cités ont servis d'une part, pour la réalisation de diagnostic de l'hépatite virale B (**Dépistage**) avec son aspect prospectif pendant notre période de stage. Pour la collecte rétrospective sur dossier des résultats de dépistage obtenus pendant les deux années 2017 et 2018 d'autres laboratoires ont été inclus en plus des deux déjà cités situés à Tébessa (chef-lieu),il s'agit des laboratoires d'analyses médicales des secteurs sanitaires : **Cheriaa, Bir El Ater, El Ouneza, El Aouinet et Negrine**.

Enfin, le service de Médecine Interne de l'Etablissement Public Hospitalier (EPH) « **Bouguerra Boulaaras** » a servi pour réaliser la deuxième partie de notre étude rétrospective sur dossier qui est : le suivi des malades atteints d'hépatites virales B Chroniques sous thérapie antivirale.

➤ Notre étude a pour objectif :

- ✓ L'appréciation de la séroprévalence de l'Hépatite Virale B Chronique dans la population orientée pour un diagnostic sérologique (Dépistage) d'une Hépatite virale B chronique pendant la période de stage, et dans les deux années précédentes 2017 et 2018.
- ✓ Visualiser, la prévalence de cette atteinte chez les deux groupes hommes et femmes ainsi que les catégories enfant et nouveau-nés.
- ✓ La présence d'une éventuelle coïnfection HBV-HCV.

D'un autre côté le suivi biologique des malades sous traitement, atteints d'une hépatite virale B chronique confirmée, réalisée d'une façon rétrospective sur dossier vise à montrer :

- ✓ La variabilité biologique (biochimique, hémobiologique) et virologique (charge virale et profil sérologique).

II.2. Présentation de la région d'étude

La wilaya de Tébessa se situe à l'Est de l'Algérie ; s'étendant entre 34,75° et 36° de latitude Nord, 8,5° et 7,25° de longitude Est, et présentant une superficie de l'ordre de 13878 km² et une altitude de 960 m au-dessus du niveau de la mer. La wilaya de Tébessa est limitée au Nord par la wilaya de Souk Ahras, au Sud par la wilaya d'El Oued, à l'Ouest par la wilaya d'Oum El Bouaghi et Khenchela, et à l'Est par la frontière Algéro-Tunisienne (Figure 10). La wilaya de Tébessa, située dans les hauts plateaux telliens, a un climat semi-aride avec un hiver assez froid et faiblement neigeux (Bouguerra., 2019).

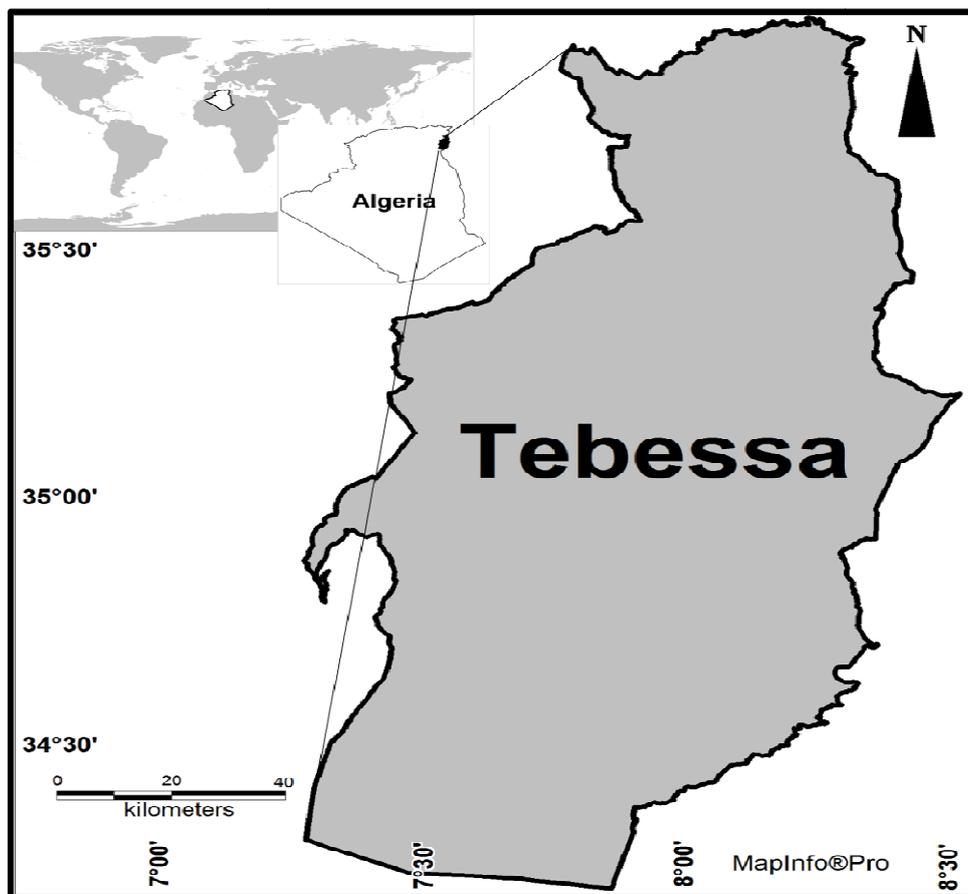


Figure10. Présentation de la région de Tébessa (MapInfo-Pro., 2019).

II.3. Population d'étude

II.3.1. Etude prospective (période de stage /dépistage)

Elle est constituée de tous les sujets orientés à ces deux laboratoires siège de notre stage pratique, pour diagnostic sérologique, renfermant toute les catégories cibles qui présentent des facteurs de risque (donneurs du sang, bilan pré-nuptial, hémodialysés, les femmes enceintes, enquête familiale, malades présentant des signes d'élévation des transaminases, les malades dont le résultat de dépistage est douteux au niveau d'autres laboratoires. Cette partie de notre étude ne présente pas de critères d'inclusion, mais par contre on a exclu les malades déjà diagnostiqués, atteints d'hépatite virale B auparavant et qui sont orientés vers ces laboratoires pour contrôle de leur statut virologique.

II.3.2. Etude rétrospective (sur dossier)

II.3.2.1. Dépistage

La population prise en compte est constituée par tous les sujets orientés aux différents laboratoires des deux établissements hospitaliers de la wilaya de Tébessa, pour dépistage d'une Hépatite virale B chronique pendant les deux années successives 2017 et 2018. Pas de critère d'inclusion mais par contre on a exclu les malades déjà diagnostiqués, atteints d'hépatite virale B auparavant et qui sont orientés vers ces laboratoires pour contrôler leur statut virologique.

II.3.2.2. Suivi des malades sous traitement

La population prise en compte est constituée par les malades sous traitement antivirale et présentant des bilans biologiques et virologiques exploitables (28 malades). Pas de critère d'inclusion, par contre sont exclus les malades ne présentant pas des bilans réguliers exploitables.

II.4. Recueil de données

Pour le diagnostic virologique (dépistage), s'est basé uniquement sur l'âge et le sexe des malades. Toutefois la deuxième partie de notre étude, qui concerne le suivi des malades sous traitement. Le recueil des données à partir des dossiers des malades, a été effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation (renseignement) (Annexe).

- ✓ **Données épidémiologiques** : âge et sexe du patient, Facteurs de risques.

- ✓ **Données biologiques** : ASAT, ALAT, bilirubine totale, bilirubine direct, Gamma GT, Phosphatases alcaline, Hémoglobine glyquée, plaquettes, albumine sanguin.
- ✓ **Données virologiques** : Profil sérologique, et charge virale.
- ✓ **Prise en charge thérapeutique** : traitement Antivirale.

II.5. Explorations

II.5.1. Etude prospective pendant la période de stage

Une exploration biologique qui consiste en une recherche de l'AgHBs dans le sang des malades, réalisée avec la technique immuno-enzymatique (**ELISA**).

II.5.1.1. Echantillon biologique

L'Echantillon est obtenu après un prélèvement sanguin veineux au niveau de pli de coude. Après désinfection locale. Le dépistage est effectué sur des échantillons non dilués de sérum ou de plasma, obtenus après collecte du sang totale dans des tubes Contenant (EDTA, Héparinate de Lithium, Citrate de Sodium ou ACD). Centrifugés à 2500 tours pendant 10 minutes, éviter toute hémolyse (une hémolyse très prononcée peut affecter les performances du test). Les échantillons seront conservés entre (2 et 8°C) si le dépistage est effectué dans les 7 jours ou ils peuvent être conservés à -20°C pour plusieurs mois (éviter les congélations/décongélations répétées). Les échantillons congelés et décongelés plus de 3 fois ne doivent pas être utilisés. Les échantillons doivent être décongelés à température ambiante (18-30°C). Il est recommandé de les homogénéiser avant utilisation.

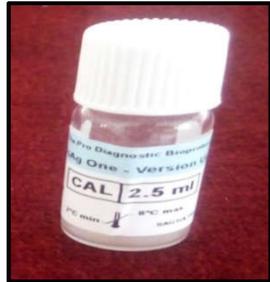
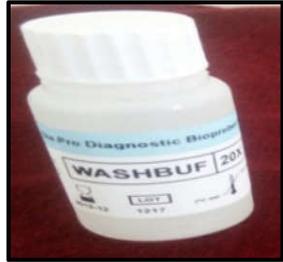


Figure 11. Prélèvement et centrifugation de l'échantillon (Photo personnelle., 2019).

II.5.1.2. Mise en évidence de l'Ag HBs

Grace à la technique Immuno-enzymatique **ELISA (Dia.Pro diagnostic bioprobes)Ag HBs Ultra de 4^{ème} génération**. Technique immuno-enzymatique de type "sandwich" en 1 temps. La phase solide ELISA HBs Ag ULTRA est sensibilisée avec des anticorps monoclonaux de souris spécifiques aux déterminants "a", "d" et "y" de l'AgHBs. Les conjugués sont basés sur l'utilisation des anticorps monoclonaux de souris, ces derniers sont couplés à la peroxydase.

Tableau 03. Différents composant de kit ELISA "sandwich" (Dia.Pro diagnostic bioprobes)
Ag HBs Ultra de 4^{ème} génération.

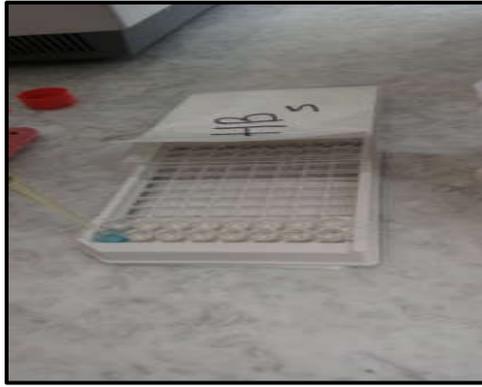
Désignation	Description	Photos personnelles
✓ Microplaque	12 barrettes de 8 cupules sensibilisées avec des anticorps monoclonaux anti HBS (souris).	
✓ Contrôle négatif (-)	sérum de chèvre, un tampon phosphate 10 Mm pH =7.4+0.09 na-azide 0,1%GC kathon.d'un couleur jaune pale	
✓ Calibrateur (CAL)	Ag HBs recombinant non infectieux du sérum de foetal bovin à 0,5 UI / ml +10 Mm tampon phosphate pH= 7.4, 0.02 sulfate de gentamicine 0.1% GC kathon	
✓ Wash buffer concentré (WASHBUF x20)	Solution de lavage concentré (x20) contient du tampon phosphate 10Mm pH 7 + 0.05% tween 20 + 0.1% GC kathon	
✓ Diluant de l'enzyme conjugué (DIL CONJ)	Solution opalescent du tampon tris pH = 7 additionné de BSA et 1 % du sérum de souris normal	

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Substrat/chromogène (SUBS TMB) 	<p>des anticorps monoclonaux de souris anti-Ag HBs marqués à la peroxydase de raifort (HRP) + tampon tris pH=6.8</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Solution d'arrêt H₂SO₄ 0.3 M 	<p>Solution d'acide sulfurique</p>	

a. Protocole opératoire

La Technique Immuno-enzymatique ELISA (Dia.Pro diagnostic bioprobes)-HBS Ag Ultra de 4^{ème} génération comporte les étapes suivantes (Figure 12) :

- ✓ Distribution des échantillons et des sérums de contrôle dans les cupules de la microplaque.
- ✓ Distribution du conjugué
- ✓ Après incubation pendant deux heures à 37°C, le conjugué non lié est éliminé par lavage (5- 6 fois).
- ✓ Distribution de la solution de révélation de l'activité enzymatique (substrat 200µl).
- ✓ Après 30 minutes d'incubation en présence du substrat à l'obscurité et à température ambiante (18-30°C), la présence du conjugué est révélée par un changement de couleur.
- ✓ Distribution de la solution d'arrêt. La coloration du substrat rosée (pour les échantillons négatifs) ou bleu (pour les échantillons positifs) disparaît, des cupules qui deviennent incolores (pour les échantillons négatifs) ou jaunes (pour les échantillons positifs) après addition de la solution d'arrêt.
- ✓ Lecture des densités optiques à 450 nm et interprétation des résultats.



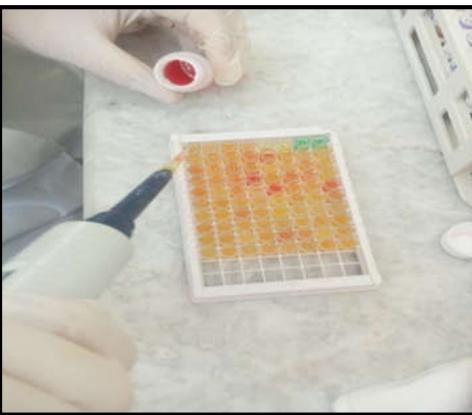
*Répartition de control positif



*Répartition de control négatif



*Répartition des échantillons



* Répartition de diluant de conjugué



*Incubation à 37°C pendant 120 minutes



* cycle de lavage du 5-6 fois

*Mise en place du substrat



*2eme incubation à 37°
C pendant 30 min

*Répartition de la solution d'arrêt



*Lecture des différentes absorbances

Figure 12. Différente étapes de la chaîne ELISA de type sandwich (Photo personnelle., 2019)

b. Calcule de l'absorbance et critères de validation

Une vérification est effectuée sur les contrôles / le calibrateur, chaque fois que le kit est utilisé, afin de vérifier que les valeurs DO 450nm ou S/co attendues ont été mises en correspondance dans l'analyse. S'assurer que les résultats suivants sont atteints :

Tableau 04 : Critères de validation de Test ELISA sandwich (contrôle de qualité interne)

Paramètre	Conditions
Blanc	< 0.100 DO : 450 nm
Control négatif (CN)	> 0.50 DO/450 nm
Calibrateur 0.5 UI/ML	S/Co \geq 2
Control positif	> 1.000 DO / 450 nm

- **Calcule de l'absorbance :** la présence ou l'absence de l'Ag HBs est déterminée en comparant pour chaque échantillon l'absorbance enregistrée à celle de la valeur seuil calculée (Cut-Off). Pour calculer la valeur seuil en ajoute 0,05 à la valeur de la moyenne des répliques du contrôle négatif :

$$\text{Valeur seuil (Cut-Off)} = \text{NC} + 0.05$$

NC : valeur moyenne de l'absorbance de répliques négatives.

c. Interprétation des résultats

Les résultats du test sont interprétés comme un rapport entre la densité optique de l'échantillon (S) (DO=450nm) et la valeur limite (Co).

Tableau 05. Seuil limites d'interprétation des résultats du test ELISA

S/CO (sample/cut-off)	Interprétation
< 0.9	Négative
0.9-1.1	douteux
> 1.1	Positive

- Les échantillons dont la densité optique est inférieure à la valeur seuil sont considérés négatifs. Les résultats situés juste au-dessous de la valeur seuil compris entre 0.9 et 1.1 doivent être interprétés avec prudence, il est conseillé de tester de nouveau les

échantillons correspondant en double lorsque les systèmes utilisés et les procédures du laboratoire le permettent.

- Les échantillons dont la densité optique est supérieure ou égale au seuil sont considérés comme initialement positifs et doivent être confirmés en répétant le test sur l'échantillon, après l'avoir filtré sur filtre 0.2-0.8 μ pour dissiper toute interférence de microparticules. Ensuite, s'il reste positif, l'échantillon doit être soumis à un test de confirmation avant qu'un diagnostic d'hépatite virale ne soit divulgué.
- Les échantillons qui ont été testés 2 fois et trouvés négatifs avec le test d'Elisa de 4^{ème} génération ‘ Ag HBs une version ULTRA ’, mais dont l'une des deux valeurs est proche de la valeur seuil (entre 0.9 et 1.1), doivent être interprétés avec prudence. Il est conseillé de re-tester le patient avec un autre prélèvement ou avec une autre technique.

II.6. Analyses des données

La détermination des différents pourcentages ainsi que les présentations graphiques ont été réalisées grâce à l'Excel Stat (2014)



***R*ésultats**

III. Résultats

III.1. Etude prospective pendant la période de stage

III.1.1. Dépistage selon l'âge

Pendant la période de stage le nombre totale des malades adressés aux deux laboratoires pour un dépistage de l'Ag HBs était de : **4114** (Figure 13).

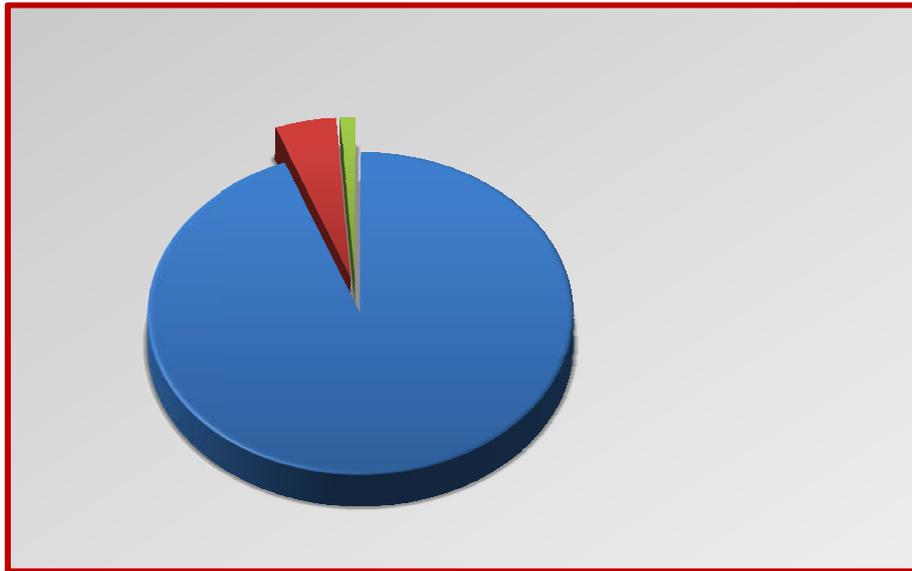


Figure 13. Répartition des patients orientés pour un dépistage Ag HBs selon l'âge (période de stage)

III.1.2. Dépistage selon le sexe

Les nombre totaux des malades qui ont été adressés aux deux laboratoires, pour un dépistage de l'Ag HBs sont réparties selon le sexe dont **1677** hommes et **2385** femmes (Figure 14).

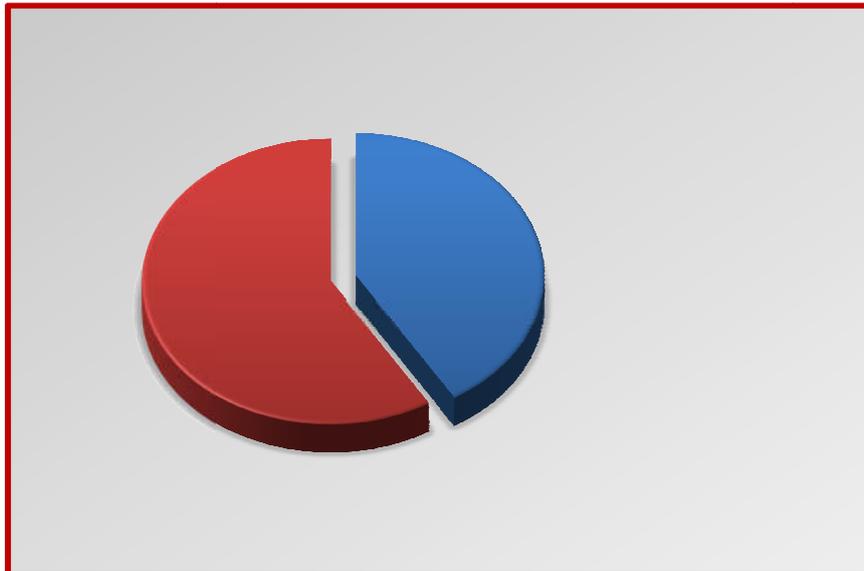


Figure 14. Répartition des patients orientés pour un dépistage d'Ag HBs selon le sexe (période de stage)

A.3. Dépistage positif de l'Ag HBs

Parmi la totalité des malades **24** patients ont présentés un résultat positif et **4090** ce sont révélés négatifs (Figure 15 et 16).



Figure 15. Résultat du Test Immuno-enzymatique (ELISA) Sandwich

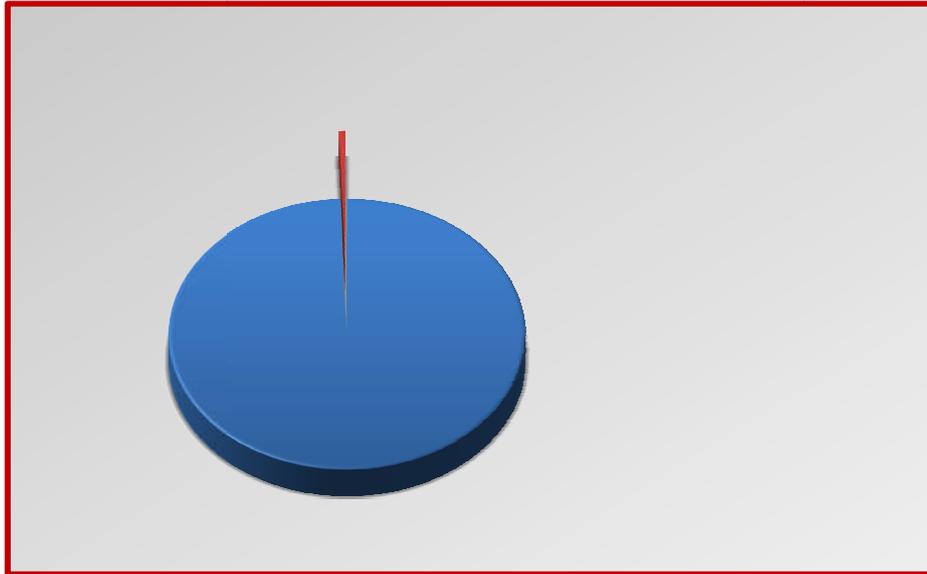


Figure 16. Répartition des patients selon le dépistage positif et négatif de l'Ag HBs (période de stage)

A.4. Test de dépistage positif selon l'âge

Parmi les **24** cas de dépistage positifs, **23** étaient des adultes et **01** enfant (Figure 17).

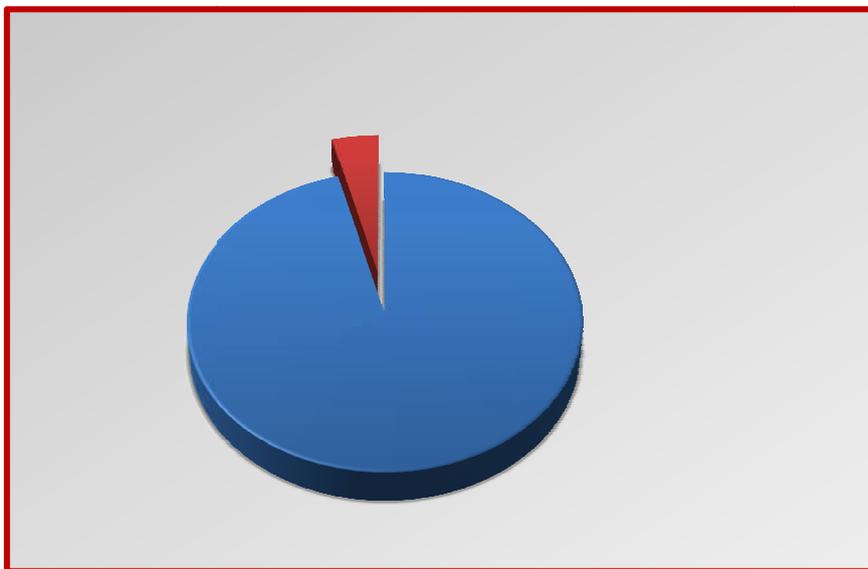


Figure17. Répartition des cas positifs selon l'âge (période de stage)

A.5. Dépistage positif selon le sexe

Le dépistage a révélé une Prédominance de positivité chez l'homme par rapport aux femme : **15** hommes et **09** femmes (Figure 18).

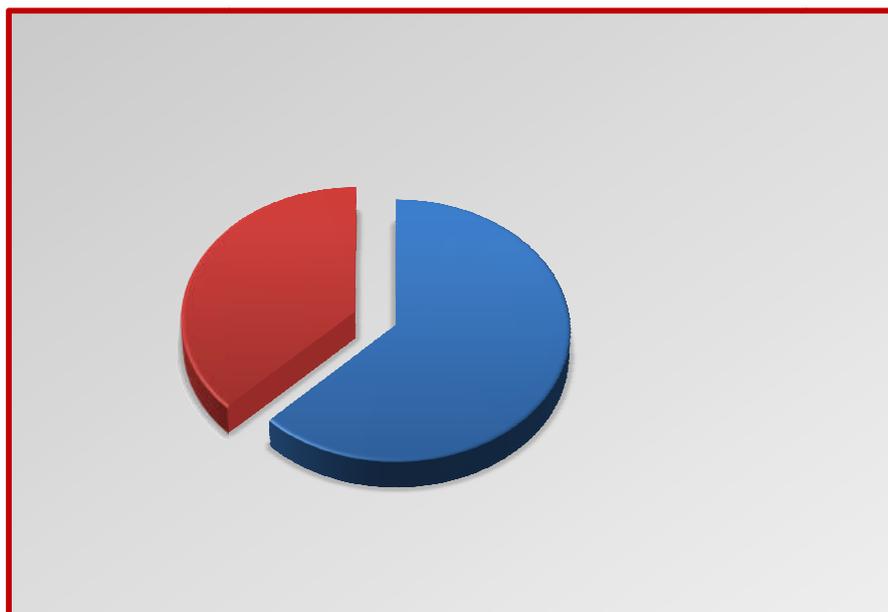


Figure 18. Répartition des cas positifs selon le sexe (période de stage)

A.6. Co-infection HBV-HCV

Notre étude on a noté l'absence de toute co-infection HBV-HCV.

III.2. Etude Rétrospective (Dépistage)

La collecte des résultats obtenus à partir des dossiers des malades enregistrés pour dépistage d'une hépatite virale B chronique, pour les deux années 2017 et 2018, qui sont repartie sur le territoire de la wilaya de Tébessa (Tébessa, Aouinet, Bir el Ater, Cheraia, Negrine, Ouenza) a permis d'évaluer : le nombre totale des malades orientés vers ces laboratoires, la fréquence des malades **Ag HBs +** et ceux **Ag HBs -**, la fréquence de la positivité du test de dépistage selon l'âge et le sexe, la Co-infection HBV-HCV.

A. Répartition des demandes de dépistage sur les deux années d'étude 2017 et 2018

Les différents laboratoires ont réceptionnés au cours des deux années 2017 et 2018 un nombre de malades réparties comme suivant (Tableau 06) :

Tableau 06. Récapitulatif des demandes de dépistage des Ag HBs pendant les années 2017 et 2018

Année	Nombre de personnes dépistés par l'Ag HBs
2017	17 691
2018	13 911

B. Caractéristiques de dépistage sur les deux années d'étude 2017 et 2018.

B.1. Dépistage 2017

B.1.1. Age des malades orientés pour dépistage

La répartition de la demande d'un dépistage de l'Ag HBs, selon l'âge a montré une très large prédominance des adultes par rapport aux enfants et aux nouveau née : **17691** (Figure 19).

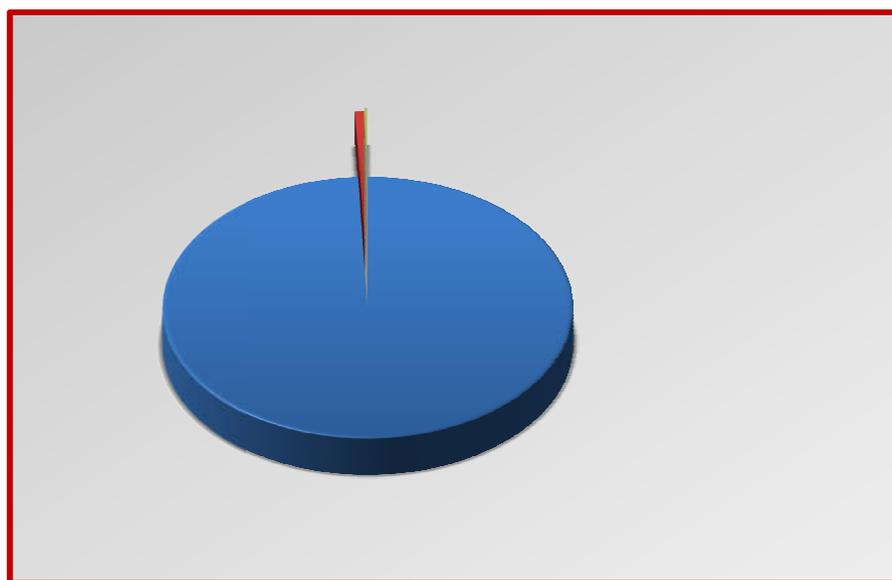


Figure 19. Répartition selon la catégorie d'âge des malades orientés pour un dépistage Ag HBs (année 2017)

B.1.2. Sexe des malades

La répartition de la demande d'un dépistage de l'Ag HBs selon le sexe a montré presque une égalité entre les 2 catégories, dont la présence de **8790** femmes et **8787** hommes (Figure 20).

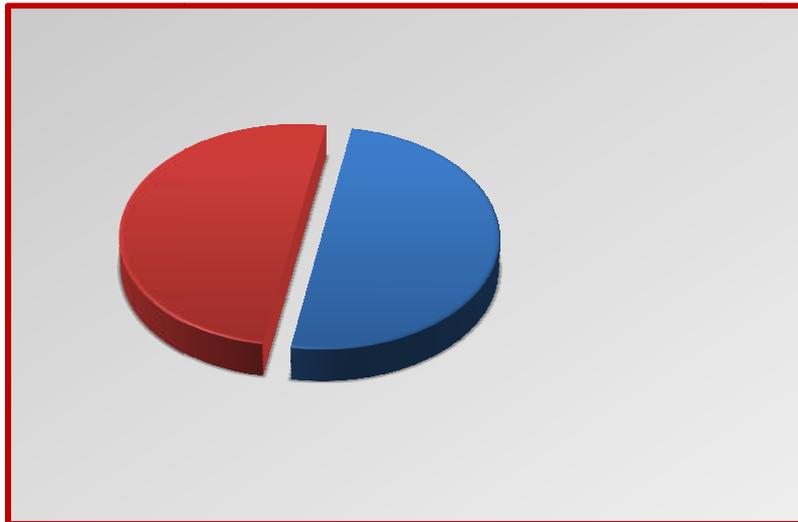


Figure 20. Répartition des patients orientés pour un dépistage Ag HBs selon le sexe (année 2017)

B.1.3. Dépistage positif de l'Ag HBs

L'année 2017 a enregistré un nombre de **52** test de dépistage positif et **17 639** test de dépistage négatif (Figure 21).

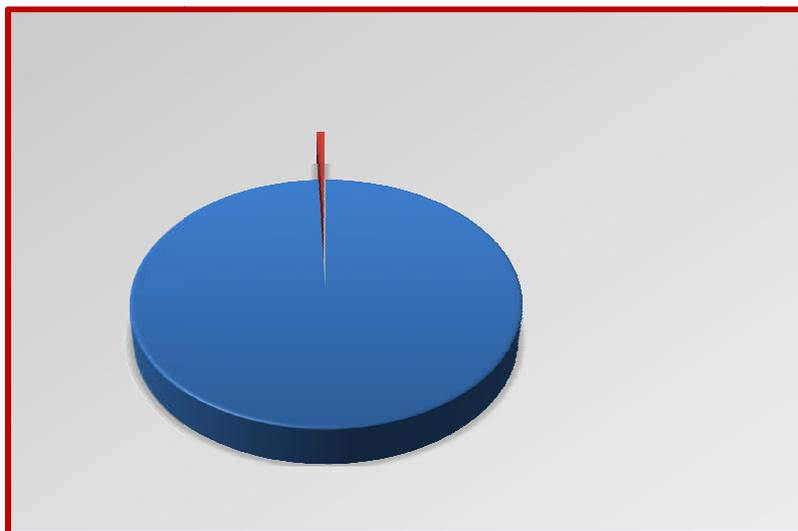


Figure 21. Répartition de dépistage positif et négatif dans la population étudiée(année 2017)

La répartition géographique des malades Ag HBs positif qui ont montrés un test de dépistage positif a révélé que : **26** cas positifs (Figure 22).

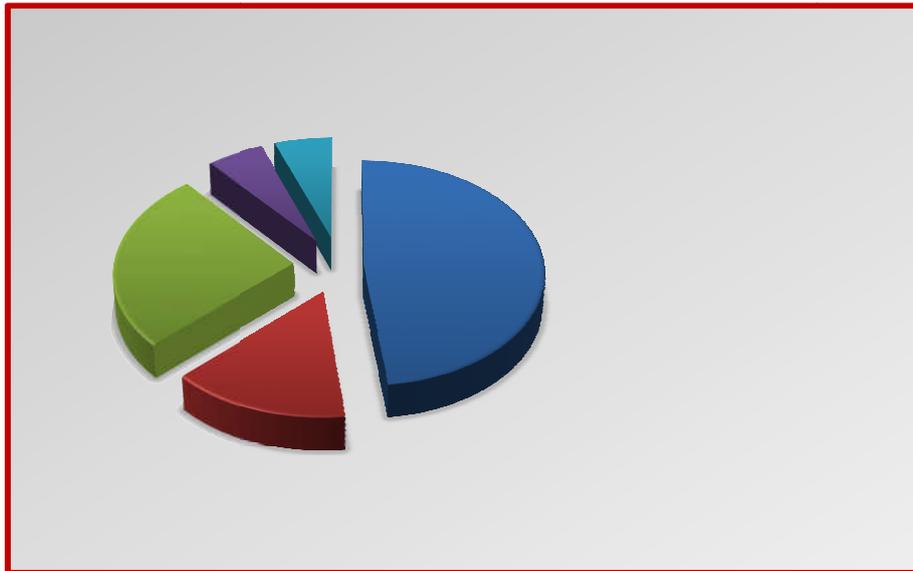


Figure 22. Répartition des cas positifs selon les Communes (année 2017)

B.1.4. Dépistage positif selon le sexe

L'année 2017 a enregistré une positivité de dépistage de l'Ag HBs chez **52** (Figure 23).

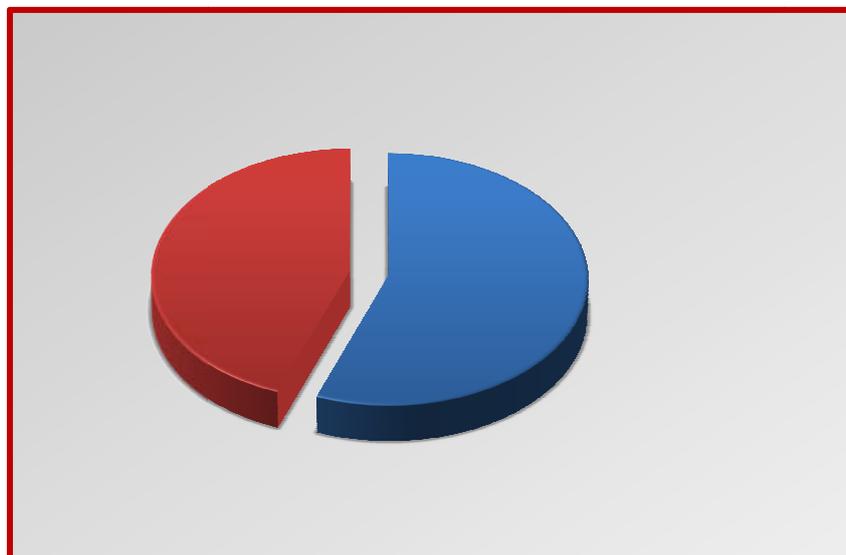


Figure 23. Répartition des cas positifs selon le sexe (année 2017)

B.1.5. Test de dépistage positif selon l'âge et le sexe

- ✓ Les malades de 45-64 ans, représentés **16**
- ✓ Le pic de fréquence a été observé avec les malades de 20-44 ans **23**
- ✓ Les malades avec un Age entre 15-19 ans sont les moins touchées, représentés par **4**
- ✓ la tranche d'âge de 65 ans et plus sont représentés par **9**
- ✓ Aucun test de dépistage positif n'a été observé avec les sujets inférieurs à **15** ans **0** (Figure 24).

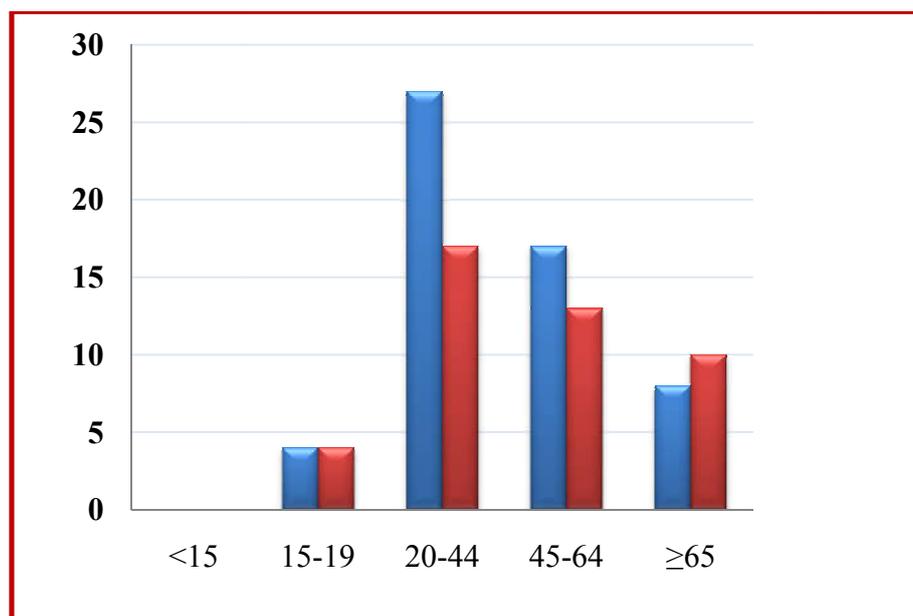


Figure 24. Répartition des cas positifs selon les tranches d'âge et le sexe (année 2017)

B.1.6. Co-infection HBV-HCV

Dans cette partie de notre étude on a noté l'absence de toute co-infection HBV-HCV.

B.2. Dépistage 2018

B.2.1. Age des malades orientés pour dépistage

La répartition de la demande d'un dépistage de l'Ag HBs selon l'âge **13911** (Figure 25).

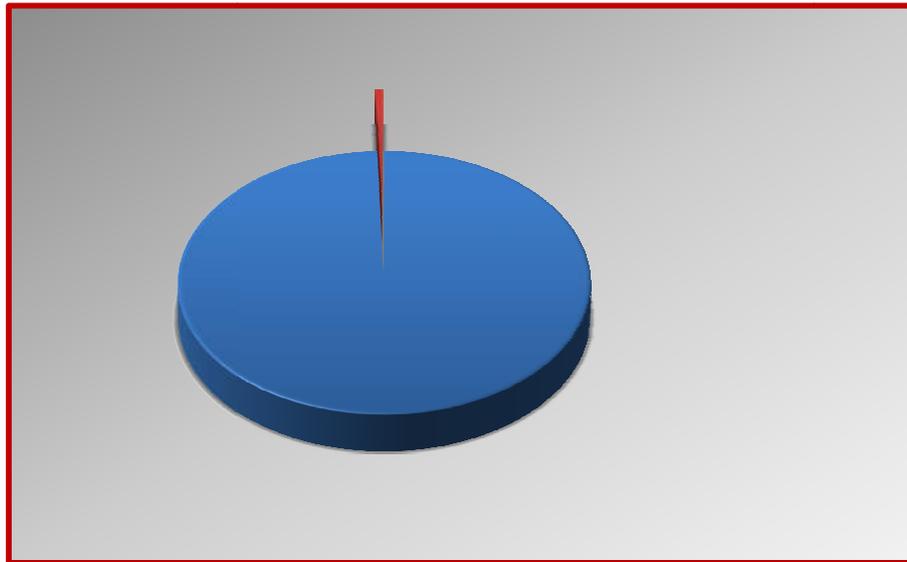


Figure 25. Répartition des patients orientés pour un dépistage Ag HBs selon l'âge (année 2018)

B.2.1. Dépistage selon le sexe

La répartition selon le sexe a montré une prédominance des hommes **8059** par rapport aux femmes **5776** (Figure 26).

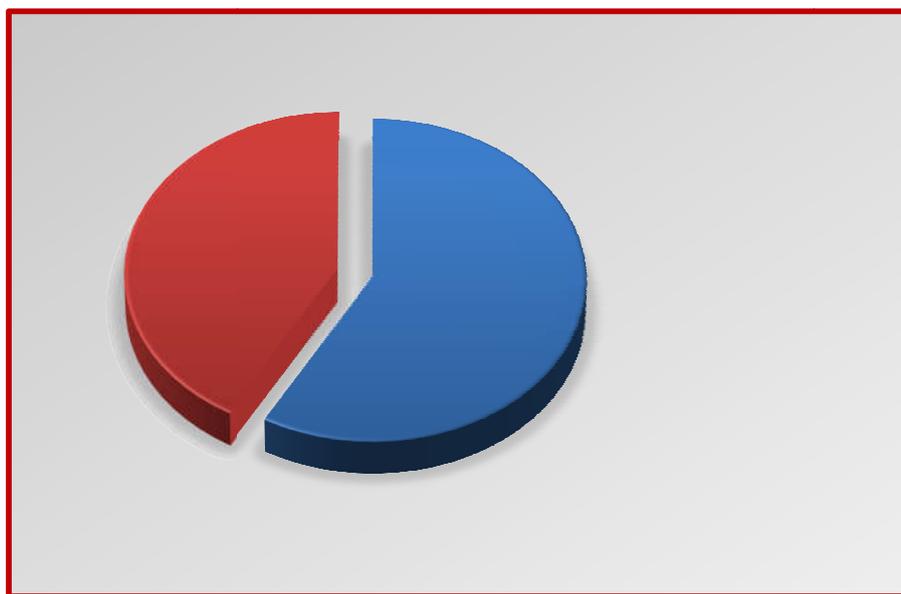


Figure 26. Répartition selon le sexe des malades orientés pour un dépistage (année 2018)

B.2.3. Dépistage positif de l'Ag HBs

L'année 2018 a enregistré un nombre de **58** test de dépistage positif et **13 853** test de dépistage négatif (Figure 27).

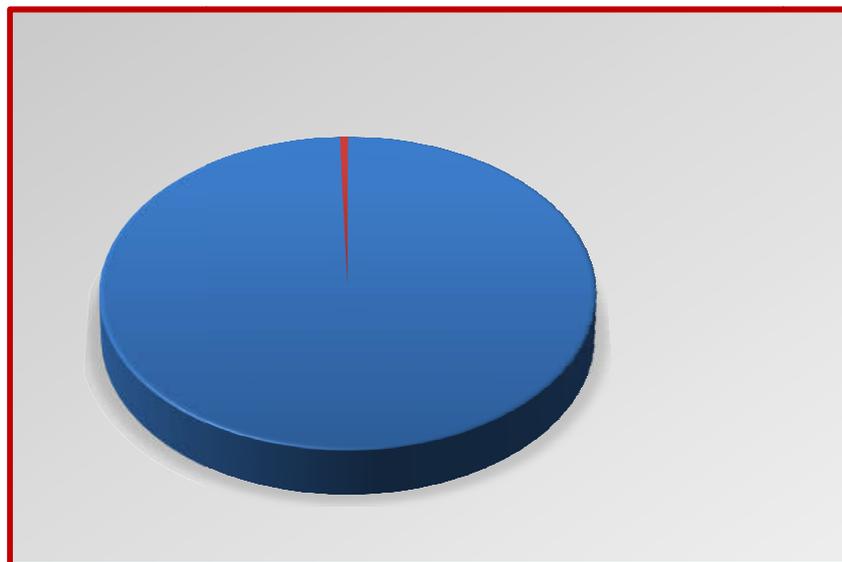


Figure 27. Répartition de dépistage positif et négatif dans la population étudiée (année 2018)

La répartition géographique des malades qui ont montrés un test de dépistage positif a révélé que **25** cas positifs appartiennent à la commune de Tébessa, **07** cas positifs à Cheriaa, **18** cas de Bir el Ater, **06** cas au niveau de Elaouinat et **02** cas de Ouenza et enfin aucun cas a été déclaré à Negrine (Figure 28).

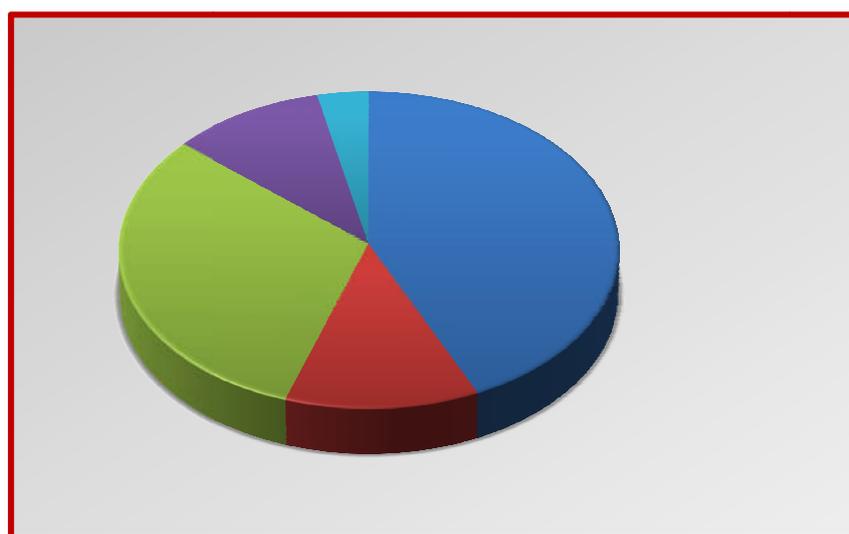


Figure 28. Répartition des cas positifs selon les Communes (année 2018)

B.2.4. Dépistage positif selon le sexe

La répartition des cas positifs selon le sexe est de **26 hommes** et **32 femmes** (Figure 29).

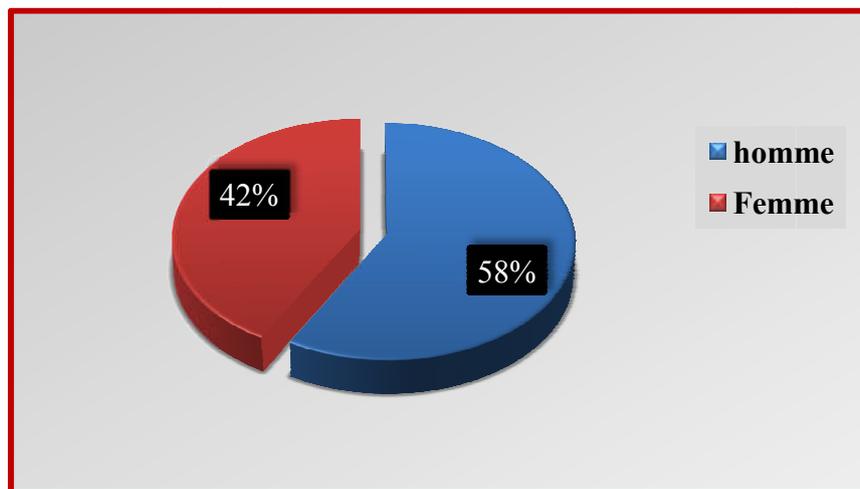


Figure 29. Répartition des cas positifs selon le sexe (année 2018)

B.2.5. Test de dépistage positif selon l'âge et le sexe :

- ✓ Les patients, test de dépistage positif, dont l'âge est compris entre 45-64 ans représenté par **21**.
- ✓ Le pic de fréquence est situé entre 20 et 44 ans. Cette tranche représente **27**
- ✓ Les malades dont l'âge est entre 15-19 ans sont les moins touchés, représentant seulement **02**
- ✓ La tranche inférieure à 15 ans est représentée par un enfant .
- ✓ 7 représentent l'âge de 65 ans et plus (Figure 30).

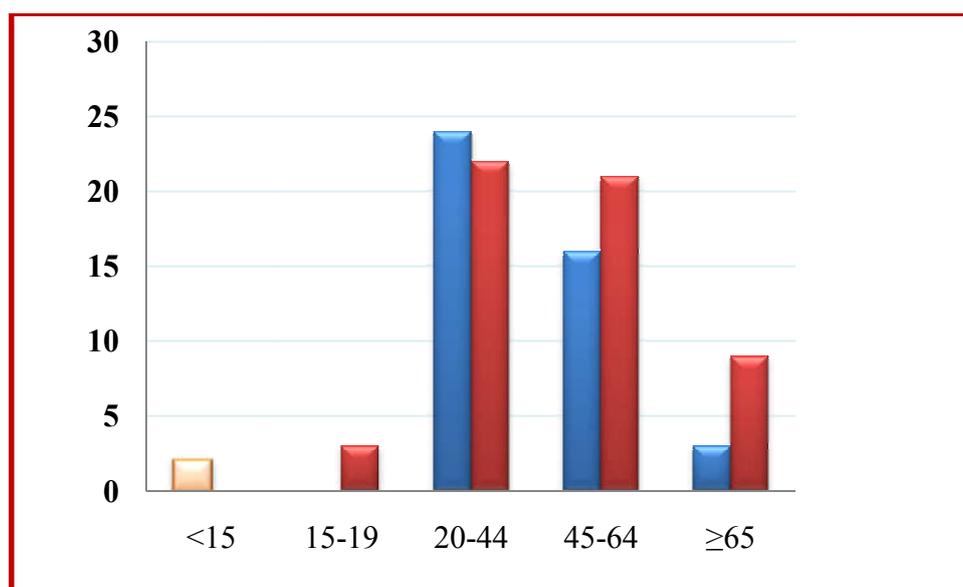


Figure 30. Répartition des cas positifs selon les tranches d'âge et le sexe (année 2018)

B.2.5. Co-infection HBV-HCV

La présence d'une co-infection a été enregistrée chez **03** malades, parmi les **58** cas dépistage positif de l'Ag HBs (Figure 31).

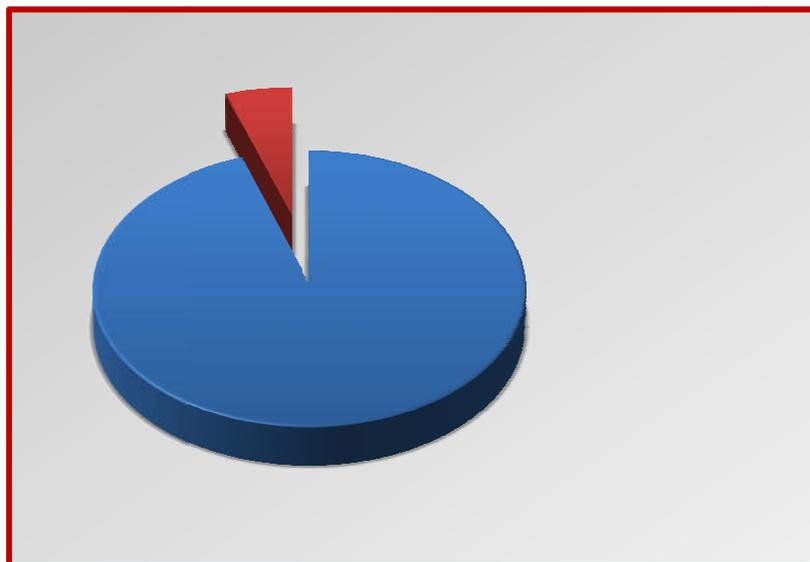


Figure 31. Répartition des co-infections HBV-HCV (année 2018)

III.3. Répartition des malades selon les facteurs de risques

L'appréciation des Facteurs de risques chez les malades est difficile à établir, suite au décalage dans le temps entre contamination effective et dépistage biologique de l'Ag HBs. Toutefois la notion de Soins dentaire était présente chez **37%** des malades, les actes chirurgicaux, le rapport sexuelles multipartenaires, transmission horizontale par contact avec des malades porteurs de L'Ag HBs, l'hémodialyse et la toxicomanie IV (Tableau 07).

Tableau 07. Répartition des patients selon les facteurs de risque de contamination

Facteurs de risque	Pourcentage %
Soins dentaire	37
Opération	15
Césarienne	12
Rapport sexuel	07
Diabète (immunodépression)	08
Contact avec des personnes présent HBs+	05
Hémodialyse	05

Toxicomanie IV	02
Transfusion sanguine	03
Tatouage	03
Piercing	03

III.4.Résultats d'étude rétrospective (Suivi des malades sous traitement)

L'évaluation de la variabilité des différents paramètres pendant la période de suivi des malades sous traitement antivirale a permis d'enregistrer les résultats suivants :

- **Aspect Thérapeutique**

L'ensemble de 28 malades pris en considération dans cette étude ont été mis sous une même thérapie antivirale représentée par **L'Entécavir (ERTIVIX®)**, analogue nucléosidique de la transcriptase inverse, indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB).

III.5.Profil virologique

III.5.1.Profil sérologique des Anticorps et des Antigènes de VHB

a.1. L'Ag HBs

La présence de **l'Ag HBs** a été enregistrée chez les 28 malades (100 %) dès le début de traitement et pendant toute la durée de prise de la thérapie antivirale, cette présence a persisté même chez les malades qui ont observées une disparition de la charge virale.

a .2. L'Ag HBe

Parmi les 25 malades qui ont déterminés ce biomarqueur : L'Ag HBe était négatif chez **17** patients, L'Ag HBe était positif chez **07** patients, L'Ag HBe était négatif et devenu positif chez **01** homme (**100%**) (Figure 32).

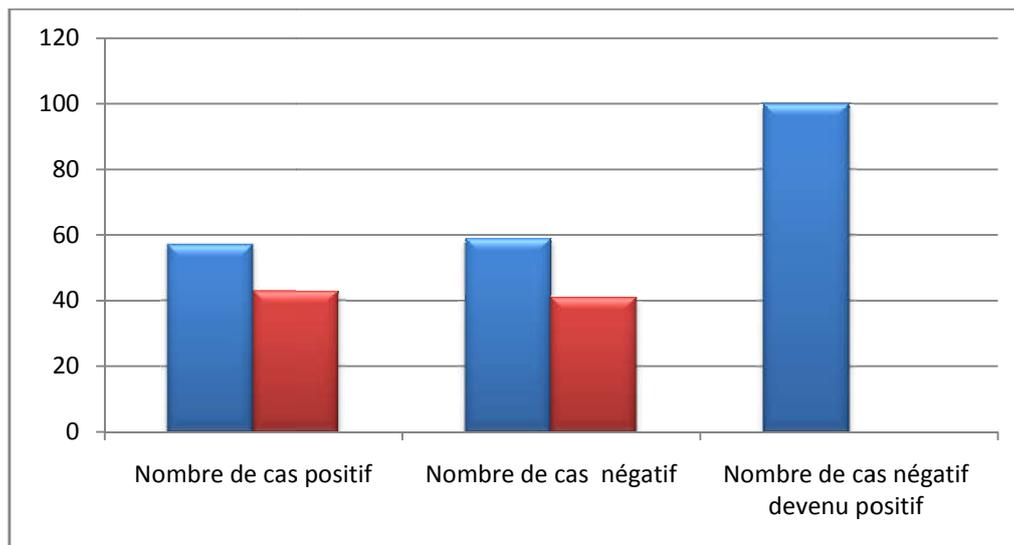


Figure 32. Répartition des patients selon le marqueur sérologique Ag HBe

a.3. Les AC anti HBe

Parmi les 25 malades qui ont effectués ce biomarqueur : L'AC anti HBe était négatif chez 14 patients. L'AC anti HBe est positif chez les 11 patients.

a.4. Les AC anti HBC

Les 25 malades qui ont déterminés ce biomarqueur ont montrés une positivité des AC anti HBC (Figure 33).

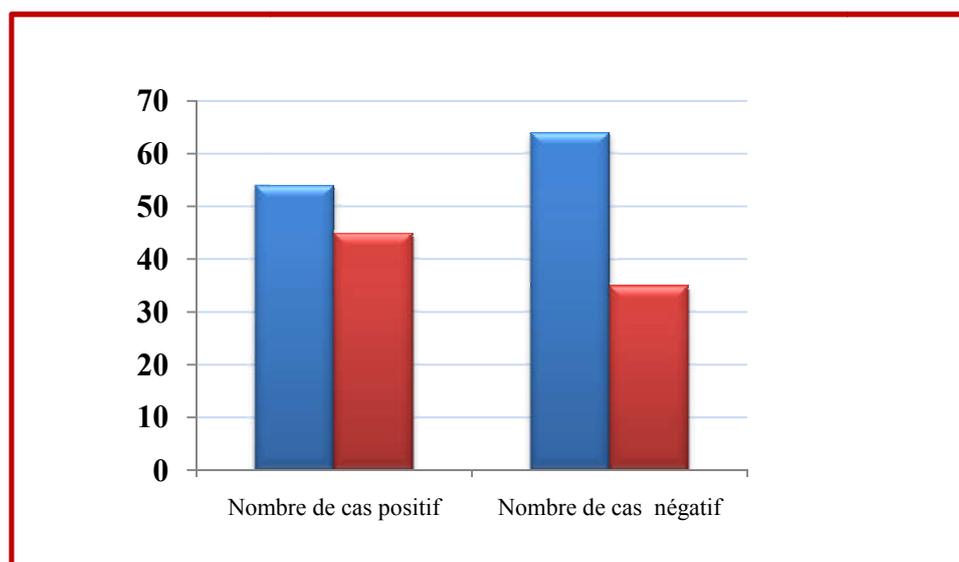


Figure 33. Répartition des patients selon les marqueurs sérologiques (AC anti HBe)

III.5.2.La charge virale

La recherche de la charge virale a été appréciée chez 26 patients parmi les 28 malades inclus dans notre étude (Tableau 08).

Tableau 08. Valeurs des charges virales dans la population étudiée.

Charge virale	Nombre des cas	Pourcentages (%)
Déterminée	26	92.85
Non déterminée	02	7.15
Totale	28	100

Parmi les 26 patients, qui ont quantifiés la charge virale pendant le traitement, 15 patients (Figure 34).

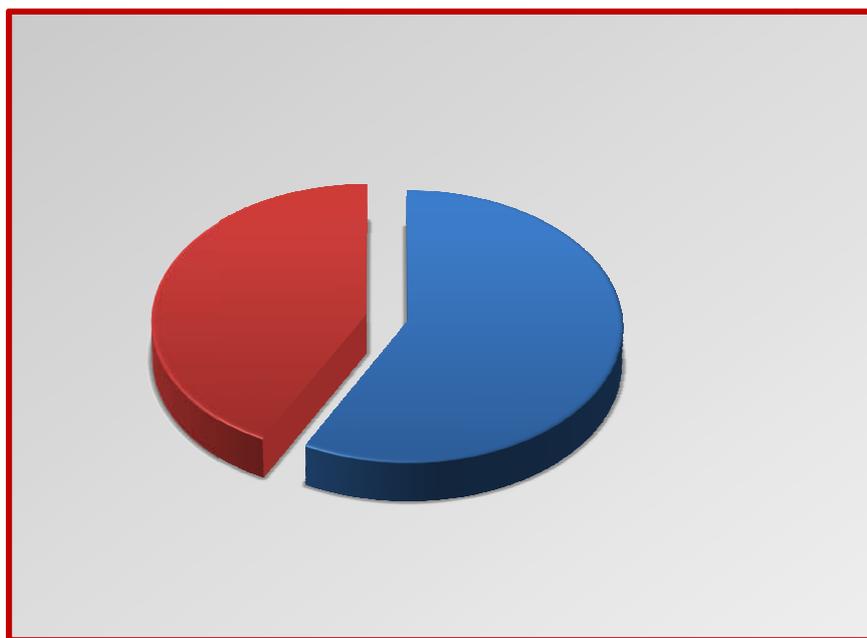


Figure 34. Répartition de la réalisation de la charge virale selon le sexe

On observe une charge virale non détecté après le traitement chez 09 patients, (Tableau 09).

Tableau 09. Répartition de la charge virale non détecté après le traitement selon le sexe dans la population étudiée

Charges virales non détecté	Nombre de cas
hommes	6

Femmes	3
Totale	9

➤ Répartition des charges virales détectées après le diagnostic selon le sexe dans la population étudiée :

- Une charge virale =2000 UI/ml a été retrouvée chez 03 hommes .
- (100%) Une charge virale [2000-10.000]UI/ml a été retrouvée chez 03 cas
- Une charge virale [10.000-100.000]UI/ml a été retrouvée chez 05 cas Une charge virale [100.000-1000.000]UI/ml a été retrouvée chez 02 cas
- Une charge virale [1000.000-100.000.000]UI/ml a été retrouvée chez hommes

➤ Virus associé :

Trois patients avaient une coinfection HBV-HCV

III.6.1.Profil Biochimique

a. Les transaminases (ALAT et ASAT)

La valeur des ALAT a été évalué par rapport à celle de la valeur Normale chez l'humain qui est <40 UI/ML, une appréciation qui a été effectuée chez 24 malades parmi les 28.

- Un taux d'ALAT normale est été noté chez 15 patients, Les ALAT étaient à des taux supérieur à N et < à 80 UI/ML chez 05 patients,.
- Des taux d'ALAT supérieur à N et < à 90 UI/ML ont été notés chez 04 patients (Figure 35).

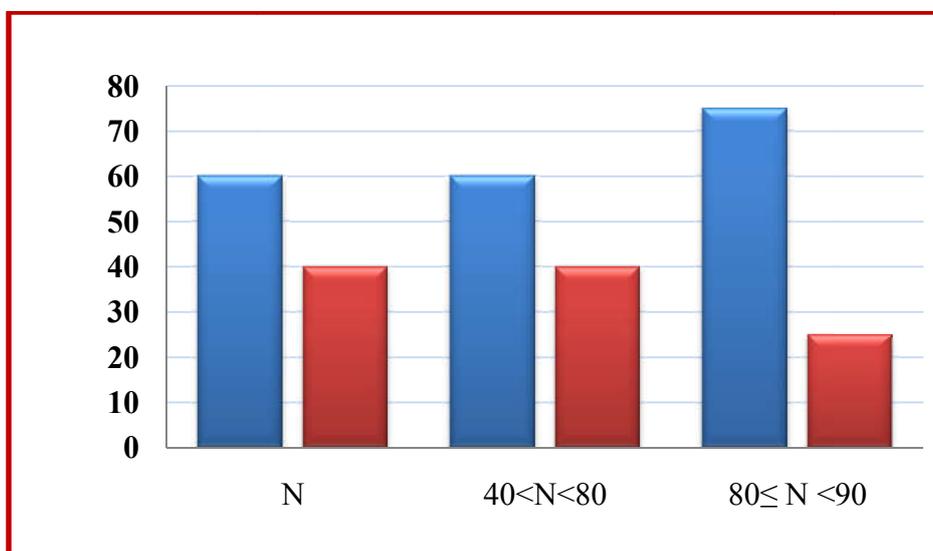


Figure 35. Variabilité des ALAT au cours de traitement

La valeur des ASAT a été évalué par rapport à celle de la valeur Normale chez l'humain qui est de <40 UI /ML, une appréciation qui a été effectuée chez **18** malades parmi les **28**.

- Un taux d'ASAT normale est été noté chez **12** patients
- Les ASAT étaient à des taux supérieur à N et < à 80 UI /MLchez **03** patients
- Des taux d'ASAT supérieur àN et < à 90 UI/ML ont été notés chez **03** patients (Figure 36).

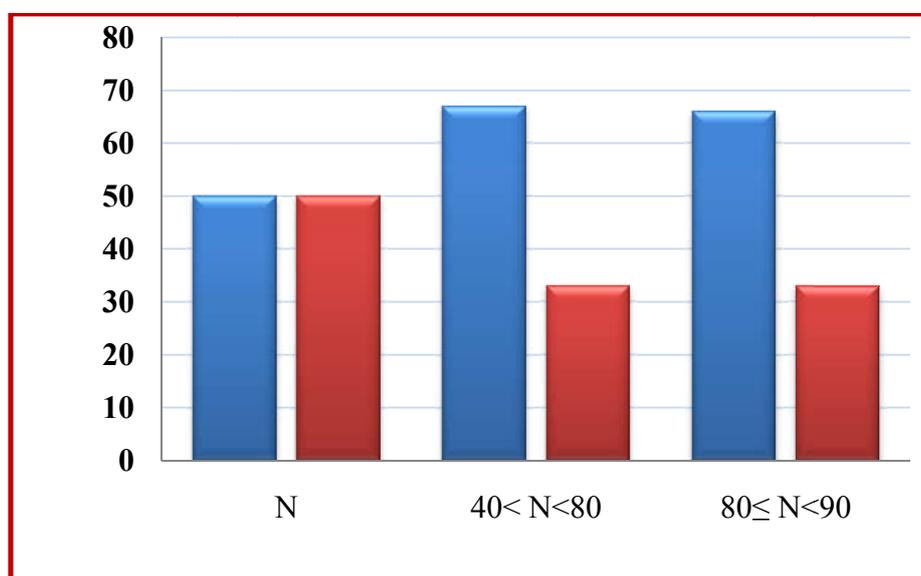


Figure 36. Variabilité des ASAT au cours de Traitement

a. Le taux d'albumine sanguin

La valeur de l'albumine a été évalué par rapport à la valeur normale "N" (35-75g /l).Une appréciation faite chez **08** malades parmi les **28**.

- Un taux d'albumine normale est été enregistré chez **04** patients,
- l'albumine était à des taux supérieur à la N 75 et< à 100 g/l chez **01** patient,
- Des taux d'albumines inférieur à la valeur Normale 35g/l chez **03** patients (Figure 37).

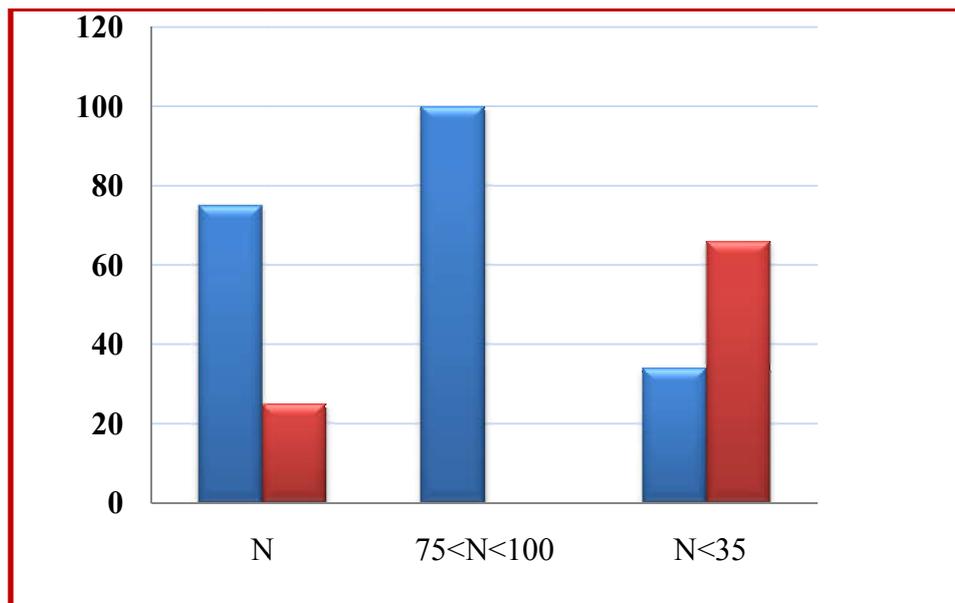


Figure 37. Variabilité des valeurs d'albumine au cours de traitement

b. La Phosphatase alcaline

Les valeurs de **la phosphatase alcaline** ont été exprimées par rapport à la l'intervalle normale "N" qui est entre (90- 275UI/l).Une appréciation faite chez **16** malades parmi les **28**.

- Un **taux de phosphatase alcaline** normale est été noté chez **11** patients,
- **la phosphatase alcaline** était à des taux supérieur à **N275** et < a **300 UI/l** chez **01** patient,
- Des **taux de phosphatase alcaline** inférieur à **N90 UI/l** ont été notés chez **05** patients (Figure 38).

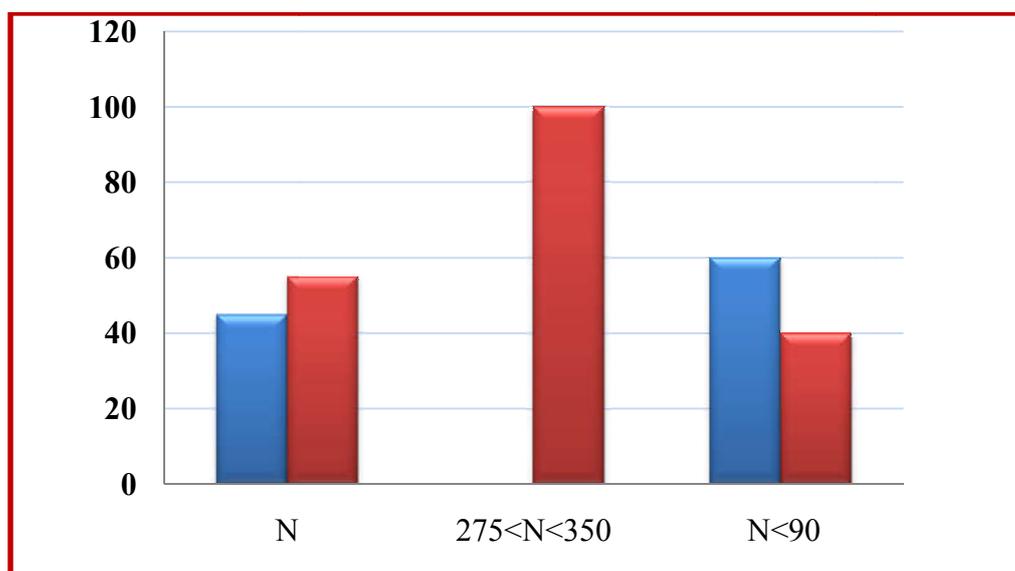


Figure 38. Variabilité de la phosphatase alcaline au cours de traitement

c. Un taux de Gamma GT

Les valeurs des Gamma- glutamyl transférases (**Gamma GT**) ont été évalués par rapport à l'intervalle normale "N" qui est entre (11-50UI/l). Une appréciation faite chez **15** malades parmi les **28**.

- Un taux de **Gamma GT** normale est été noté chez **14** patients.
- le **Gamma GT** était à des taux supérieur à N 11UI/l chez **04** patients, (Figure 39).

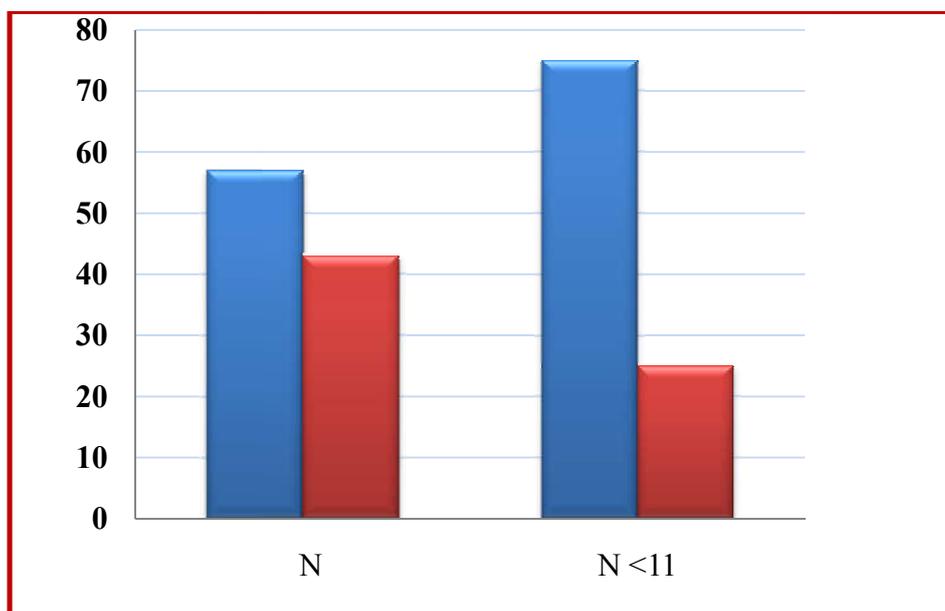


Figure 39. Variabilité des taux Gamma GT au cours de traitement

d. Le taux de la bilirubine direct et la bilirubine totale

Les valeurs de la bilirubine totale ont été exprimées par rapport à l'intervalle normale "N" qui est entre (0-12mg/l). Une appréciation faite chez **21** malades parmi les **28**.

- Un taux de bilirubine totale normale est été noté chez **12** patients,
- Les bilirubines totales étaient à des taux supérieur à N 12 et < à 24mg chez **06** patients ,
- Des taux de bilirubine totale supérieur à 24 et inférieur à 40 mg/l ont été notés chez **03** patients (Figure 40).

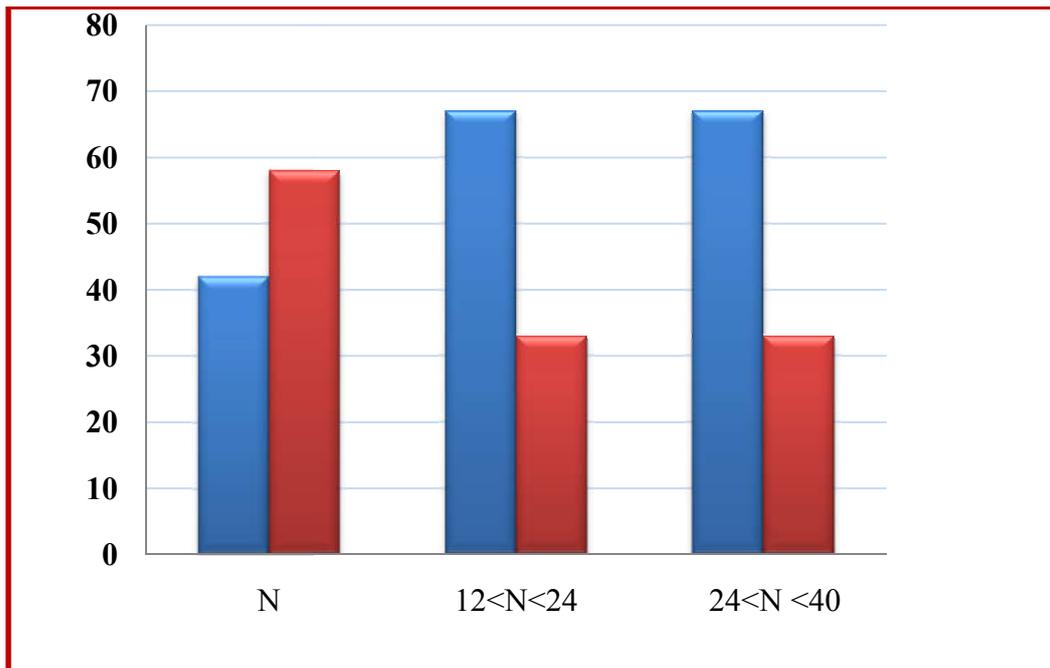


Figure 40. Variabilité de la bilirubine totale au cours de traitement

Les valeurs de la bilirubine direct ont été exprimées par rapport à la valeur normale "N" qui est entre (0 - 4mg/l). Une appréciation faite chez 20 malades parmi les 28.

- Un taux de bilirubine direct normale est été noté chez 16 patients,
- La bilirubine direct était à des taux supérieur à N 4 et < à 8 chez 03 patients ,
- Des taux de bilirubine direct supérieur à 8 et inférieur à 14 ont été notés chez un patient (Figure 41).

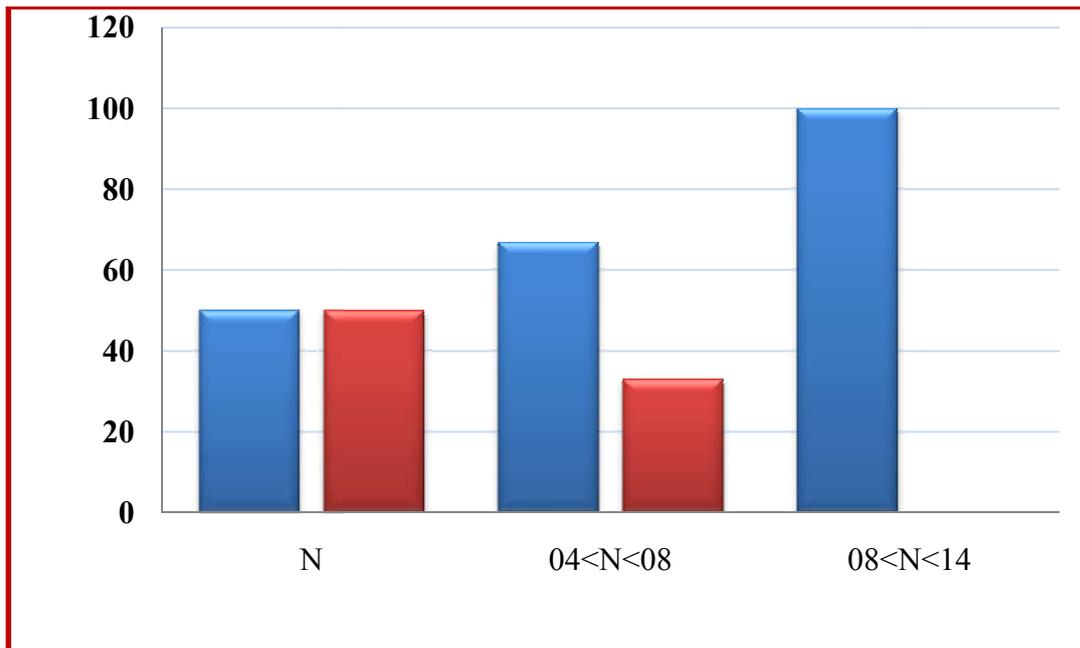


Figure 41. Variabilité de taux de bilirubine directe au cours de traitement

III.7. Le profil hématologique

a. Le taux prothrombine

Le taux prothrombine a été évaluée par rapport à l'intervalle normale "N" qui est entre (80-100). Une appréciation faite chez **24** malades parmi les **28**.

- Un taux de prothrombine normale est été noté chez **15** patients,
- La prothrombine à des taux inférieure à **N80** chez **09** patients , (Figure 42).

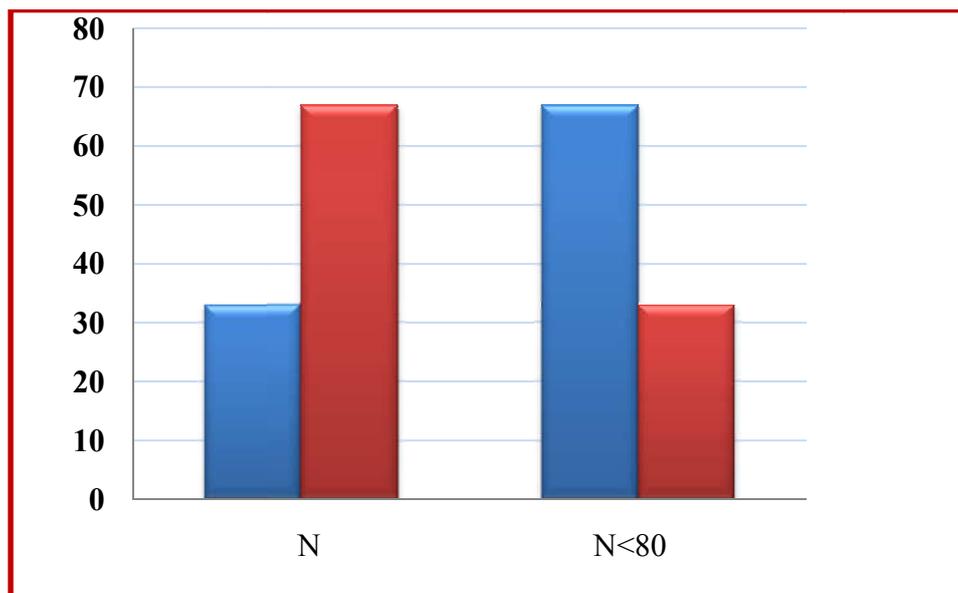


Figure 42. Variabilité de taux le taux de prothrombine au cours de traitement

b. Le taux d'hémoglobine glyquée

La valeur de l'hémoglobine glyquée a été évaluée par rapport à l'intervalle normale "N" qui est entre (11-16). Une appréciation faite chez **10** malades parmi les **28**.

- Un taux d'hémoglobines glyquée normale a été noté chez **08** patients,
- L'hémoglobine glyquée à des taux inférieur à N 10 chez **02** patients, (Figure 43).

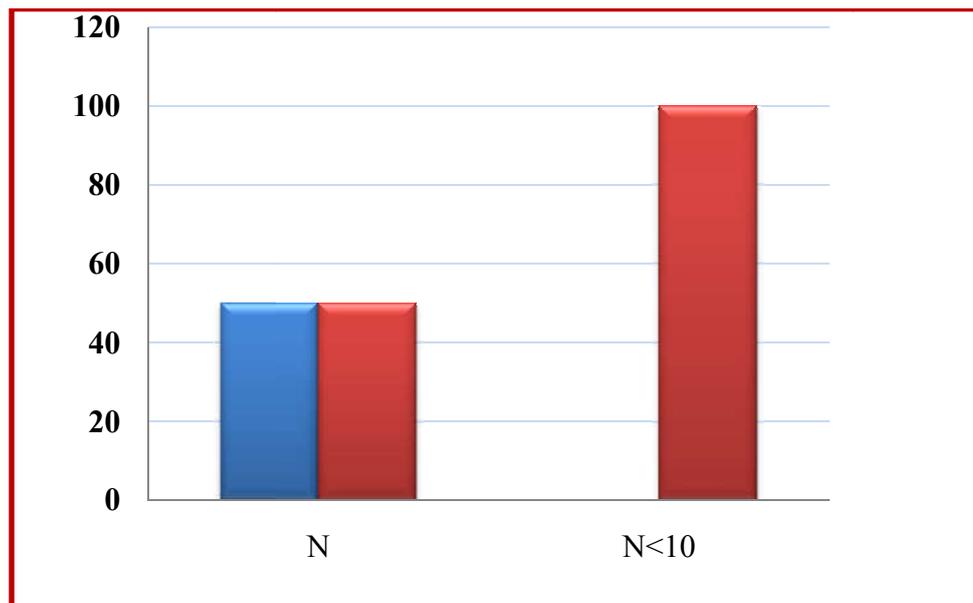


Figure 43. Variabilité de taux d'hémoglobine glyquée au cours de traitement

c. Le taux des plaquettes

Les taux de plaquette ont été exprimées par rapport à la valeur normale "N" qui est entre (150-450 $10^3/\mu\text{l}$). Une appréciation faite chez **21** malades parmi les **28**.

- Un taux de plaquette normale a été noté chez **11** patients,
- Les Plaquettes à des taux inférieur à N 150 chez **10** patients, (Figure 44).

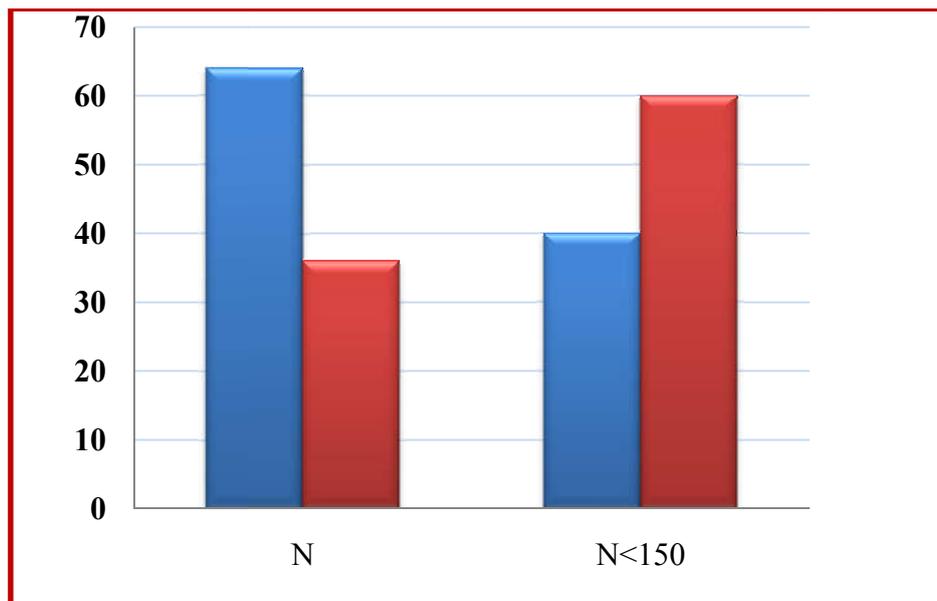


Figure 44. Variabilité de taux des plaquettes au cours de traitement

III.8. Complication de l'hépatite B chronique

Le suivi des 28 patients a montré l'évolution de la maladie " hépatite B chronique vers la cirrhose chez **08** malades (Figure 45).

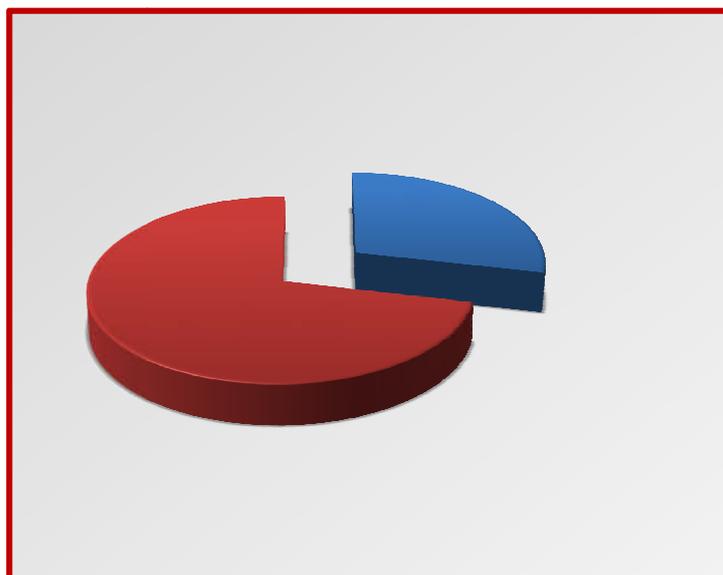


Figure 45. Répartition des patients en fonction de l'évolution de la maladie vers la cirrhose

- Complication du HBC selon le sexe

L'évolution vers la cirrhose a été marquée chez **05** hommes (Figure 46).

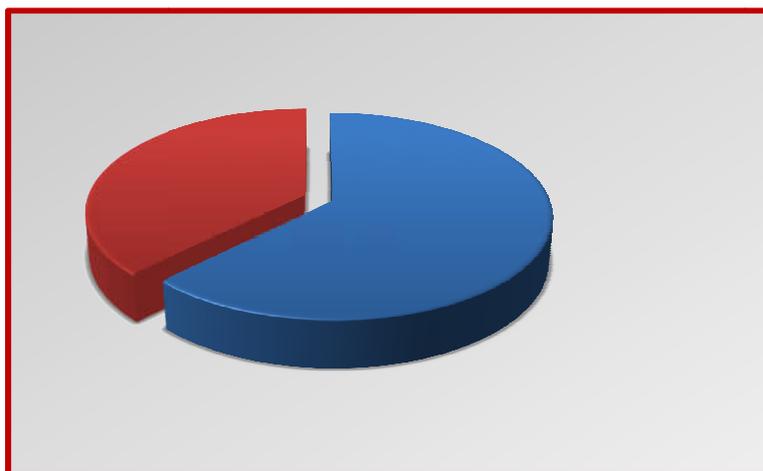


Figure 46. Répartition des patients selon le sexe en fonction de l'évolution de la maladie vers la cirrhose

Discussion

IV. DISCUSSION

Les infections chroniques par le virus de l'hépatite B (VHB) demeurent un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, plus de 2 milliards de personnes ont été infecté par le VHB dans le monde, 257 millions de personnes étaient infectées de manière chronique (WHO., 2017). La situation épidémiologique concernant l'hépatite B est mal connue en Algérie. Cependant, on considère généralement que l'Algérie est située dans une région intermédiaire (2-7%) selon les données de L'OMS (Nebab., 2014). La première enquête épidémiologique, publiée en 1984, a révélé une prévalence des porteurs d'AgHBs comprise entre 1,8 et 2,8% (Khalifa&Ardjoun., 1984). En 1998, la prévalence nationale estimée de l'état de porteur de l'AgHBs était de 2,2% (Khelifa&Thibault., 2009). Dans notre étude la séroprévalence enregistrée aussi bien dans la période de stage ainsi qu'au cours de l'étude rétrospective 2017 et 2018a montré une baisse importante. Cette baisse peut être expliquée par la réussite du programme vaccinale introduit à la naissance dans le calendrier vaccinale Algérien depuis 2003 (Bensalem *et al.*, 2017).

D'après les résultats obtenus, l'orientation vers un dépistage de l'Ag HBs a ciblé surtout les adultes par rapport aux enfants et les nouveau-née ; les femmes par rapport aux hommes. Ceci est justifié par la politique de dépistage de l'hépatite virale B chronique, qui a rendu le dépistage obligatoire chez la femme enceinte vu que la transmission verticale de la mère à l'enfant est l'un des moyens de maintien de VHB au sein des populations (Toukan *et al.*, 1990) et également chez les donneurs de sang et les personnes exposées au risque de contact avec le virus de l'hépatite B (personnel de la santé) qui sont tous des catégories adultes (Chemlal ., 2014).

La séroprévalence la plus élevée a été enregistrée à Tébessa (chef-lieu) suivie par celle de BirElater, Chreaa, les trois communes qui renferment respectivement les plus grandes populations dans la wilaya. La positivité de test de dépistage Ag HBs a été prédominante chez l'homme par rapport à la femme, ce qui concorde avec les résultats de dépistage obtenus dans d'autres régions, y compris M'sila et Ghardaïa, où cette prédominance masculine atteint 71-78% (Bensalem *et al.*, 2017). En revanche, le pourcentage d'hommes n'était que de 38% à Adrar et à Bechar, dans ces régions du sud-ouest de l'Algérie, les femmes sont plus exposées au virus que les hommes. Les raisons de cette situation ne sont pas connues mais sont probablement dues à certaines

pratiques de style de vie ou traditions propres à ces régions (Ferhati., 2007; Moussa *et al.*, 2009; Nebab., 2014).

La tranche d'âge la plus touchée dans notre travail est entre 20 - 44 ans et de 45 - 64 ans, qui sont probablement les populations les plus exposées, à la fois socialement et professionnellement et qui n'ont pas bénéficié de la vaccination obligatoire à la naissance (WHO., 2005). Ce qui est intéressant, dans notre étude est la fréquence presque nulle dans le groupe d'âge de 0 à 15 ans, ce qui suggère que les enfants normalement vaccinés depuis 2003 sont actuellement bien protégés en Algérie. Ce dernier résultat concorde avec l'étude réalisée en Maroc par (Sba *et al.*, 2011) qui n'a pas enregistré des cas d'hépatites virales B dans la tranche d'âge qui a été touchée par la vaccination dès la naissance, conformément au programme marocain mis en place en 1999. Dans notre étude l'association Hépatite virale B et Hépatites virales C (HBV-HCV) a été enregistrée en 2018 chez 3 malades, absente en 2017 et pendant la période de stage. Cette association HBV-HCV était estimée à 1,9% en Libye (Kutrani *et al.*, 2007) et à 5% au Maroc (Cacoub *et al.*, 2000) et en Tunisie (Ben Halima *et al.*, 2010). En Algérie et en Mauritanie, il n'y a pas de données concernant la prévalence de la co-infection VHB / VHC (Sayeh *et al.*, 2013).

Dans notre étude l'Ag HBs était positif chez tous les 28 malades qui ont été sous traitement même chez les malades qui ont enregistré une charge virale indétectable suite à la thérapie antivirale, rarement, l'immunité conduit à l'élimination de l'Ag HBs, voire l'acquisition des AC anti HBs qui confère un profil de guérison (Lai&Yuen., 2007). L'Ag HBe était négatif chez 17 patients, dont 11 ont déjà développés des AC anti HBe ; qui est une caractéristique de la diminution de la multiplication virale et d'une bonne évolution de la maladie (Nguyen., 2014). Chez 07 malades sous traitement, l'antigène AgHBe, était positif, ce qui témoigne d'une répllication virale significative, donc une grande contagiosité (Elisa., 2008). Toutefois un seul malade a observé une réapparition de l'Ag Hbe après sa disparition, ce qui indique une réactivation de la multiplication virale et probablement une réactivation de l'hépatite virale B chronique (Carole., 2008).

Enfin, les perturbations biochimiques et hématologiques étaient minimales chez les malades sous traitement, les valeurs enregistrées sont comprises entre les taux normaux et légèrement supérieurs à la normale ce qui concorde avec la disparition de

l'Ag HBe, l'apparition des Ac anti HBe et la diminution de la charge virale chez la majorité des malades (26 malades parmi les 28), les malades sont rentrés dans une phase « non répliquative », les hépatocytes infectés répliquent le génome viral à minima. La faible expression des antigènes viraux et notamment de capsidite réduit donc l'attaque des cellules infectées par la réponse immunitaire cellulaire (Fatima., 2016).

Ce travail a permis de déduire que les facteurs de risque majeurs sont constitués par les soins dentaires en premier lieu suivis des différents actes chirurgicaux. L'identification des facteurs de risque devrait être lancée sur des bases coopératives. Avec des méthodes moléculaires précises permettant d'identifier les sous-types, les variantes, afin de mettre en œuvre des mesures préventives efficaces (Besalem *et al.*, 2007).

***C*onclusion**

Et perspectives

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les infections chroniques par le virus de l'hépatite B (VHB) demeurent un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. L'objectif d'une éradication mondiale de l'infection. Peut être atteint par une politique de prévention et de lutte adéquates. Malheureusement La situation épidémiologique concernant l'hépatite virale B est mal connue en Algérie. Le dépistage et le suivi des malades atteint d'hépatites virales B chroniques est nécessaire pour adapter les stratégies de prévention et celles thérapeutique en Algérie.

Notre travail est une contribution pour établir une épidémiologie spécifique à notre région Tébessa et probablement à celle de notre pays Algérie. Nos objectifs étaient de déterminer la séroprévalence de cette infection et de suivre l'évolution biologique des malades sous traitement.

- Les résultats montrent clairement que l'adulte constitue la catégorie d'âge la plus orientée pour un dépistage des Ag HBS : **(98.73%)** période de stage, **(99.36%)** 2017, **(99.46%)** 2018.
- Cette étude a permis de montrer que dans la période de stage ainsi qu'au cours de l'étude rétrospective 2017 et 2018, une baisse importante de la séroprévalence de l'Ag HBs a été enregistrée, avec des taux de (0.59%), (0.23%), (0.41%) respectivement, ceci par rapport à la séroprévalence estimé pour l'Algérie par l'OMS qui est de (2 à 8%).
- Le pourcentage des malades orientés pour un dépistage ainsi que le pourcentage de sérologies positifs reflètent la taille de la population de chaque commune : Tébessa, Chréa, Bir el Ater et El Aouinet.
- Le dépistage positif des Ag HBs était prédominant chez l'homme par rapport à la femme : 15 hommes **(62.5%)** et 09 femmes **(37.5%)** période de stage, 29 hommes **(56%)** et 23 femmes **(44%)** 2017, 26 hommes **(58%)** et 32 femmes **(42%)** 2018.

- Cette étude a permis d'enregistrer un faible taux de co-infection HBV-HCV, uniquement 03 malades en **2018**.
- La tranche d'âge la plus touchée dans notre travail est de 20 - 44 ans et de 45 - 64 ans, qui sont probablement les populations les plus exposées et qui n'ont pas bénéficié de la vaccination obligatoire à la naissance.
- Ce qui est intéressant, dans notre étude est la fréquence presque nulle de l'Ag HBs dans le groupe d'âge de 0 à 15 ans, ce qui suggère que les enfants normalement vaccinés depuis 2003 sont actuellement bien protégés en Algérie.
- Dans notre étude on a enregistré la persistance de l'Ag HBs chez tous les 28 malades qui ont été sous traitement, même chez les malades qui ont enregistré une charge virale indétectable suite à la thérapie antivirale. Ce qui témoigne de la limite de la thérapie antivirale en un arrêt de la multiplication virale sans aboutir à une élimination totale de l'infection virale.
- Mise à part des malades qui ont observés des complications, les perturbations biochimiques et hématologiques étaient minimales chez une majorité des malades sous traitement ce qui est en corrélation avec la diminution de la multiplication virale et l'activité de l'hépatite.

Notre travail a permis de réfléchir et de planifier plusieurs perspectives dans l'avenir afin de renforcer nos données épidémiologiques, cette dernière représente la clé de la lutte et de la prévention contre cette maladie infectieuse.

A l'avenir, il serait intéressant de compléter le présent travail par :

- Une étude sur le niveau de l'immunité offerte par la vaccination par dosage des AC anti Ag HBs afin d'évaluer l'efficacité de la protection vaccinale.
- Vérifier, la séroprévalence de l'Ag HBs chez certains groupes : les étudiants universitaires, les hémodialysés, le personnel médical et paramédical.

Référence

Bibliographiques

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

A

- 1) **Aderien N (2019).** VHB chronique : suivi biologique. [En ligne] http://www.memobio.fr/html/viro/vi_vhb_sui.html .Consulté le (21/02/2019)
- 2) **Agarwal K, Fung S, Nguyen T, Cheng W, Sicard E, et al (2015).** Twenty-eight day safety, antiviral activity and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J. Hepatology*. 62 : 533-540.
- 3) **Alice R (2015).** Quantification de l'antigène hbs : impact sur l'histoire naturelle de l'hépatite b chronique. Résultats d'une cohorte prospective monocentrique. université toulouse III – paul sabatier facultés de médecine, 88 p.
- 4) **Allen S (2002).** The liver: Anatomy, physiology, disease and treatment North Eastern University Press, USA, 282 p.
- 5) **Anne G (2010).** Hepatitis B genome organisation. [En ligne]. http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Goffard_VHB/co/03_generalites.html . (Consulté le 01/01/2019).
- 6) **Anofel , Françoise botterel M, Dardé A, Debourgone L, Delhaes S, et al (2017).** Cauffmann-lacrois C Roques Technique ELISA et apparentées, Parasitologie et mycologie médicale. Elsevier Masson, 175-181.
- 7) **Anthony B (2014).** Nutrition et détoxification. [En ligne]. <http://www.sante-et-nutrition.com/nutrition-et-detoxication/> . Consulté le 14/03/2019
- 8) **Arankalle VA, Murhekar KM, Gandhe SS, Murhekar MV, Ramdasi AY, et al (2003).** Hepatitis B virus: predominance of genotype D in primitive tribes of Andaman and Nicobar islands, India (1989–1999). *J General Virology*. 84 : 1915–20.
- 9) **Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO (2002).** Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J General Virology*. 83 (8) : 2059-73.
- 10) **Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, et al (2001).** Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA 02115.344 (5) : 327-32.

- 11) **Aurélié M (2006)**. Etude des souches du virus de l'hépatite b dans les compartiments sérique et leucocytaire chez des patients présentant une infection b occulte et chez des témoins. Université de limoges école doctorale science – technologie – santé. faculté de médecine, 152 p.

B

- 12) **Bacq Y, Schillio Y, Brechot JF, De Muret A, Dubois F, et al (1993)**. Decrease of haptoglobin serum level in patients with chronic viral hepatitis C. *Gastroenterol Clinical Biology*. 17 (5) : 364-9.
- 13) **Bayer ME, BS Blumberg & Werner B (1968)**. Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukaemia, Down's Syndrome and hepatitis. *Nature* .218 (5146) : 1057-1059.
- 14) **Beck J & Nassal M (2007)**. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterology*. 13 (1) : 48-64.
- 15) **Belaouira S & Kiniouar N (2016)** . Etude virologique et épidémiologique de l'hépatite B au niveau du CHU Constantine. Mémoire de master. Université des Frères Mentouri Constantine ,49 p.
- 16) **Ben Halima S, Bahri O, Maamouri N, Imed Cheikh, Ben Alaya N (2010)**. Serological and molecular expression of Hepatitis B infection in patients with chronic H'epatitis C from Tunisia, North Africa. *J Virol*. 7: 229.
- 17) **Bensalem A, Selmani k, Hihhi N, Bencherifa N, Soltani M, et al(2017)**. Widespread geographical disparities in chronic hepatitis B virus infection in Algeria, Issue 6. pp 1641:1648.
- 18) **Benzernadji A & Merouani N (2017)**. Le mode de transmission de l'hépatite B. Mémoire de master. Université des Frères Mentouri Constantine ,48 p.
- 19) **Blumberg BS, AI Sutnick & London WT (1969)**. Australia antigen and hepatitis. *JAMA*. 207(10) : 1895-1896.
- 20) **Blumberg BS, HJ Alter & VISNICH SA (1965)**. A New Antigen in Leukemia Sera. *JAMA*. 191 : 541-546.
- 21) **Boni C, Bertoletti A, Penna A, Cavalli A, Pilli M, et al (1998)**. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* .102 : 968-75.

- 22) **Boni C, Penna A, Ogg GS, Bertoletti A, Pilli M, et al (2001)**. Lamivudine treatment can overcome cytotoxic T-cell hyporesponsiveness in chronic hepatitis B: new perspectives for immune therapy. *Hepatology* . 33: 963-71.
- 23) **Bosterbio (2017)**. *Experts en anticorps et ELISA*. [En ligne]. <https://www.bosterbio.com/newsletter-archive/20170728-which-elisa> . Consulté le 24/04/2019
- 24) **Bouguerra N(2019)**. Efficacité comparée des extraits de deux plantes, *Thymus vulgaris* et *Origanum vulgare* à l'égard d'une espèce de moustique, *Culex pipiens*: Composition chimique, Toxicité, Biochimie et Biomarqueurs. Université Larbi Tébessi-Tébessa, 6p.
- 25) **Boulter L, Govaere O, Bird T G, Radulescu S, Ramachandran P et al (2012)**. Macrophage-derived Wnt opposes Notch signaling to specify hepatic progenitor cell fate in chronic liver disease. *Nature Medicine* .18 (4) : 572–579.
- 26) **Brunetto M, Oliveri F, Rocca G, Criscuolo D, Chiaberge E, et al (1989)**. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B antigen. *Hepatology* .10 : 198-202.
- 27) **Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, et al (2002)**. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha interferon treated and untreated patients: a long-term cohort study. *J Hepatology* . 36 : 263-70.
- 28) **Bruss V (1997)**. A short linear sequence in the pre-S domain of the large hepatitis B virus envelope protein required for virion formation. *J Virology*. 71 (12) : 9350-7.
- 29) **Buffet C (2003)**. Hépatite chronique virale B. *Revue française des laboratoires*. 358 : 31-37.

C

- 30) **Cacoub P, Ohayon V, Sekkat S, Dumont B, Sbai A, Lunel F et al (2000)**. Epidemiologic and virologic study of hepatitis C virus infections in Morocco (French). *Gastroenterol Clin Biol*. 24: 169–73.
- 31) **Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, Zolopa AR, Young RK, et al (2005)**. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clinical Infectious Diseases*. 41 : 236-242.

- 32) **Carole E (2008)**. Actualités sur le VHB. D'après une communication de P. Colson, lors des 17 Journées de biologie de Marseille .16-17.
- 33) **Catrice M (2009)**. Prévention de l'hépatite b dans les populations migrantes originaires de zones de forte endémie : Afrique subsaharienne et Asie .Université paris 7 – Denis diderot, 194 p.
- 34) **Cerbac (2018)**.Santé :l'hépatite B. [En ligne] <http://companehemie.over-blog.com/2018/12/sante-l-hepatite-b.html>. (consulté le 12/03/2019)
- 35) **Chan HL, Wong VW, GL Wong, Tse CH, Chan HY, et al (2010)**. Étude longitudinale de l'évolution naturelle de l'antigène de surface de l'hépatite B sérique chez l'hépatite chronique B. *J Clinical and molecular Hepatology*. 52 : 1232-1241.
- 36) **Charlotte D (2009)**. Analyse du mécanisme d'entrée du virus de l'hépatite B : Identification d'un nouveau déterminant de l'infectivité. *Biologie cellulaire*. Université Rennes, 140 p.
- 37) **Chemlal K & Jestin C (2014)**. Hépatite B dépistage (Santé publique France).<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1497.pdf>. (Consulté le 10/03/2019)
- 38) **Chiara S (2015)**. Hnf4 α and choline metabolism role in β -caten inactivated liver carcinogenesis .Thèse .université Paris-sud, 11p.
- 39) **Chien YC, Jan CF, Kuo HS & Chen CJ (2006)**. Nation wide hepatitis B vaccination program in Taiwan:effectiveness in the 20 years after it was launched. *Revue Epidemiology*. 28:126–35.
- 40) **Chih-Lin L & Jia-Horng K (2015)**. Hepatitis B Virus Genotypes and Variants.Cold Spring Harb Perspect Med. 5 (5) : 021436.
- 41) **Christophe A, Marc B, Laurent B, Guillaume C, Xavier D et al (2014)**. Les fondamentaux de la pathologie digestive : foie-voies biliaires. Paris : Elsevier Masson, 288 p.
- 42) **Christophe A, Marc B, Laurent B, Guillaume C, Xavier D et al (2015)**. Abrégé d'Hepto-Gastro-Enterologie et de Chirurgie Digestive_Partie connaissance : hépatites virales.3ème édition. Paris : Elsevier Masson ,536 p.
- 43) **Claire M & Jean-Charles (2014)**. *Les fonctions du foie* [En ligne]. <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/fonctions-hepatiques.htm>. (Consulté le 15/02/2019).

- 44) **Claude B (2017)**. Biochimie des grandes fonctions hépatique. [En ligne]. <http://www.aaemr.org/polys/polys2017/m2/digestif/m2-digestif-Biochimie-du-foie.pdf>
- 45) **Corbineau Sébastien (2011)**. Génération de progéniteurs hépatiques dérivés de cellules souches : application à l'hyper cholestérolémie familial. Thèse. Physiopathologie Moléculaire et Cellulaire. Université Paris-sud11 ,244p.
- 46) **Courouce-Pauty AM, Plancon A & Soulier JP (1983)**. Distribution of HBs Ag subtypes in the world. *Vox Sang.* 44 : 197-211.

D

- 47) **Dalley AF & Moore KL (2006)**. Embryological and surgical anatomy of the intrahepatic and extrahepatic biliary tree. In: *Liver and biliary tract surgery: Embryological anatomy to 3D- imaging and transplant innovations*. Karaliotas. C, Broelsch.C&Habib.N, 3-16.
- 48) **Dane DS, Cameron CH & Briggs M (1970)**. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* **1**. (7649) : 695-8.
- 49) **Daou A (2018)**. Etude des connaissances, attitudes et pratiques du personnel de santé du CS Réf CIV du District de Bamako à propos de l'hépatite virale B. Thèse .Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako , 86 p.
- 50) **Davis GL, Hoofnagle JH & Waggoner JG (1984)**. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 86 : 230-5.
- 51) **Denis O (2000)**. l'hépatite virale B .In *Les hépatites et leurs virus* .Paris:ellipses , 23 p.
- 52) **Dény P & Zoulim F (2010)**. Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. *Patho Biology.* Paris . 58 : 245–53.
- 53) **Dolan K, Wirtz AL, Moazen B, Ndeffo-mbah M, Galvani A, et al (2016)**. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. *Lancet.* 388 (10049) : 1089–102.

- 54) Dos Santos Bragança A (2017).** Elévation des tests hépatiques - Service de médecine de premier recours–DMCPRU–HUG. https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_tests_hepatiques.pdf
- 55) Duclos-Vallée J, Mabit H, Ducloux S, Capel F, Dubanchet S (2000).** Les différents candidats récepteurs du virus de l'hépatite B .*Virologie* . vol 4 : 473-83.
- 56) Dysmas P (2018).** Analyse de la performance diagnostique de la cytologie biliaire prélevée par aspiration et brosse au cours d'une cholangio pancréatographie rétrograde endoscopique en comparaison simultanée à lacytoponction pancréatique réalisée au cours d'une échoendoscopie pancréatique dans le diagnostic des sténoses biliaires malignes. *Médecine humaine et pathologie*, 61 p.

E

- 57) Easl (2009).** Clinical practice guideline : Management of chronic hepatitis B. *J Hepatologie*. 50 : 227-42.
- 58) Ezzikouri S, Pascal P & Soumaya B (2013).** Hepatitis B virus in the Maghreb Region: from epidemiology to prospective research. Viral Hepatitis Laboratory, Pasteur Institute of Morocco.Casablanca, Morocco, 811-819 p.

F

- 59) Fatima B (2016).** La séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région de Marrakech .Thèse .Faculté de médecine et de pharmacie. Marrakech, 88 p.
- 60) Ferhati B (2007).** Les clotures symboliques des Algeriennes: la virginité ou l'honneur social en question. *Clio* 2:169–180.
- 61) Florent M (2015).**Performance des tests de diagnostic rapide de l'hépatite b en comparaison a un test de référence l'Elisa. Rapport de stage pour l'obtention du diplôme de licence professionnelle. Université d'abomey-calavi, 27 p.

- 62) **Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, et al (2003).** EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatologie*. 39 Suppl1: S3-25.
- 63) **Fried M, Shiffman L, Reddy R, Smith C, Marinos G et al (2002).** Peg interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis c virus infection. New. England. *J Médecine*. 347:975-982.

G

- 64) **Gandhe SS, Chadha MS & Arankalle VA (2003).** Hepatitis B virus genotypes and serotypes in Western India: lack of clinical significance. *J Medecine Virology*. 69 : 324–30.
- 65) **Ganem D & Prince AM (2004).** Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Conséquences. *New England J Medicine*. 350 (11) : 1118–1129.
- 66) **Ganem D & Varmus HE (1987).** The molecularbiology of the hepatitis B virus. *Annual Review of Biochemistry*. 56 :651–93.
- 67) **Ganem, D (1991).** "Assembly of hepadnaviral virions and subviral particles." *Current Topics Microbiology Immunology*. 168: 61-83.
- 68) **Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, et al (1999).** Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science*. 284 (5415) : 825-9.
- 69) **Guo JT, Zhou H, Liu C, Aldrich C, Saputelli J, et al (2000).** Apoptosis and regeneration of hepatocytes during recovery from transien the padnavirus infections. *Journal Virology*. 74 : 1495-505.

H

- 70) **HAÏNE C (2015).** Iatrogenie et fonctions hepaticues. Universite toulouse paul sabatier faculte des sciences pharmaceutiques ,109 p.
- 71) **Halima C (2013).** Prévalence des infections virales par le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine en milieu carcéral : une étude départementale. Traitement de l'hépatite C à la maison

d'arrêt de Rouen. Médecine humaine et pathologie. Thèse .Faculté de médecine et de pharmacie Rouen ,109 p.

- 72) Haute Autorité de Santé (2011).** Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS. [En ligne]. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201105/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c_-_argumentaire.pdf.
- 73) Haute Autorité de Santé (2013).** Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C .Saint-Denis, 34 p.
- 74) Hibrhima D (2010).** Suivi clinique et biologique de l'hépatite chronique B sous traitement Traditionnel : cochlo spermumt inctorium. Université de Bamako ,86 p.

I

- 75) Interchim (2016)** .Kits ELISA : La solution aux méthodes immuno-enzymatique.[En ligne]. http://www.interchim.com/blog_fr/kits-elisa-methodes-immuno-enzymatique/ .consulté le 24/04/2019.

J

- 76) James A (2017).**Protéine HBx du virus de l'hépatite B : impacts sur la polyploïdisation hépatique au cours du développement et de la maladie du foie. Thèse de doctorat de Virologie. Université Pierre et Marie Curie -Paris VI, 252 p.
- 77) Jean R, Philippe M & Daniel D (1991).** Interactions cellulaires dans le foie. *Médecine/science*. 7 : 110-7.
- 78) Jeanblanc G (2009).** Note de cadrage « Algorithmes de dépistage des hépatites B et C». https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010_03/note_de_cadrage_algorithmes_de_depistage_des_hepatites_b_et_c.pdf
- 79) Julie L (2008).** Etude de la réplication du VHB et de la réponse à l'intracellulaire à l'infection virale. Biologie cellulaire. Université Claude Bernard - Lyon I, 300 p.

K

- 80) Kaplan M, RL Greenman, Gerin JL, Purcell RH, Robinson WS (1973).** "DNA polymerase associated with human hepatitis B antigen." *J Virology*. 12 (5) : 995-1005.
- 81) Karayiannis P (2017).** Hepatitis B virus: virology , molecular biology, life cycle and intra hepatic spread. *Hepatology International* .11 (6) : 500–508.
- 82) kekis P & Kekis B (2006).** Surgical anatomy of the liver. In: *Liver and biliary tractsurgery: Embryological anatomy to 3D- imaging and transplant innovations*. ed. Karaliotas C, Broelsch C and Habib , 17-33.
- 83) Khalfa S&Ardjoun H(1984).** Epidemiology of viral hepatitis in Algeria (French). *Med Trop*. 44: 247–52.
- 84) Khalfallah M, Merabet N, Mecheri F & Gherib D (2018).** L'hépatite virale B et l'hépatocarcinome. Mémoire .Université constantine 03 ,76 p.
- 85) Khelifa F&Thibault V(2009).** Characteristics of hepatitis B viral strains in chronic carrier patients from North-East Algeria (French). *PatholBiol (Paris)*. 57: 107–13.
- 86) KHLIFA F & THIBAUT V (2009).** Caracteristiques des souches virales responsables d'hépatites B Chroniques Algerie du nord-est. *pathologie biologie .EMC consulte elsevier*. 57 : 107-113.
- 87) Klervi ED (2012).** *Développement d'outils innovants pour le diagnostic et la découverte de cibles dans le cancer du sein.thèse de doctorat*. Université d'AIX-Marseille ,169 p.
- 88) Kutrani H, El-Gatit A, Shekhteryea A, El-Gitait Y, Sudani O, Akoub S (2007).** Demo FigureicfactorsinfluencinghepatitisB and C infection in Benghazi. Libyan Arab Jamahiriya. *East J Mediter Health*. 13: 85–97.

L

- 89) L Sangaré, R Sombié, AW Combasséré , A Kouanda , D Kania ,et al (2009).** transmission of hepatitis B virus in an area of HIV moderate prevalence. Burkina Faso. *Santé publique*, 226-229.
- 90) Lai C & Yuen M (2008).** Chronic hepatitis B new goals, new treatment. *New Engl and Journal Mededecine*. 359 : 2488–2491.

- 91) **Lai CL & Yuen MF (2007)**. The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. *Ann Intern Med.* 147 (1):58-61.
- 92) Larousse Médical
- 93) **Lau GK, Liang R, Chiu EK, Lee CK, Lam SK (1997)**. Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection: a case control study. *Bone Marrow Transplant.* 19 : 795-979.
- 94) **Lecluyse E L, Witek RP, Andersen M E & Powers M J (2012)**. Organotypic liver culture models: meeting current challenges in toxicity testing. *Critical reviews in toxicology* . 42 : 501-48.
- 95) **Ledinghen V, Poynard T, Wartelle C & Rosenthal E (2008)**. Evaluation non-invasive de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C. *Gastroentérologie clinique et biologique.* 32 : 590-595.
- 96) **Lepère-Douard C (2009)**. Analyse du mécanisme de l'hépatite B: Identification d'un nouveau déterminant de l'infectivité. Thèse de fin d'étude. Université de Rennes 1 ,140 p.
- 97) **Liu YP & Yao CY (2015)**. Rapid and quantitative detection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol.* 21 (42) : 11954–63.

M

- 98) **Magniez F (2008)**. La technique ELISA [En ligne]. <http://www.technobio.fr/article-18589062.html> . (Consulté le 23/04/2019)
- 99) **Maléki A (2012)**, Diagnostic simultané des Virus des Hépatites B, C (VHB, VHC) et du VIH par PCR multiplex en temps réel chez les donneurs de sang à Lomé (Togo). mémoire de master. Université de Ouagadougou ,52 p.
- 100) MapInfo Professional est un logiciel SIG (Système d'information géographique) édité par la société Pitney Bowes Software (PBS), anciennement Pitney Bowes Business Insight, MapInfo et Group 1 Software .

- 101) Marie N (2013).**Caractérisation par image en temps réel de cultures cellulaires hépatiques en biopuces microfluidiques. thèse de doctorat : bioingénierie biomécanique biomatériaux.Université de technologie de compïègne ,175 p.
- 102) Marion G (2013).** La protéine Core du virus de l'hépatite B est le déterminant majeur responsable de l'inhibition précoce de la réponse IFN dans les hépatocytes. Virologie. Université Claude Bernard - Lyon I ,185p
- 103) Mathys V, Lefèvre P, Fontaine V, Dehem M, Donnio P, et al(2007).** La PCR en temps réel : principe et application en infectiologie. Antibiotiques. 9 (3) : 205-11.
- 104) Maxime L (2016).** Bile : définition et composition, de quoi s'agit-il. [Enligne]. https://www.maxisciences.com/bile/bile-definition-et-composition-de-quoi-s-agit-il_art37322.html. (Consulté le 16/03/2019)
- 105) Meyer M (2008).** Precis de biopathologie analyses medicales specialisees : hépatite b.biomnis ,799 p.
- 106) Mildred D (2011).** Import nucléaire de la capsid du virus de l'hépatite B et libération du génome viral. Thèse.Université bordeaux 2 ,244 p.
- 107) Moussa F, Masmoudi B&Barboucha R (2009).** Du tabou de la virginite au mythe de l'inviolabilité. Dialogue. 3:91–102 31.

N

- 108) Naito M, G Hasegawa, Ebe Y & Yamamoto T (2004).** Differentiation and function of Kupffer cells. Med Electron Microscopy. **37**(1) : 16-28.
- 109) Nebab A (2014).** Prévalence et facteurs de risque de transmission des h'épatites virales B et C chez les couples mariées en 2008 dans la wilaya d'Alger. Rev Epidemiol Sante Publique. 62 : S176–S177.
- 110) Nguyen VT (2014).** Situations sanitaires de l'hépatite B en France et au Vietnam. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 81 p.
- 111) Niesters H, Pas S & deMan R (2005).** Detection of hepatitis B virus géno-types and mutants: current status. *Clinical J Virology* . 34(suppl1) : S4-S8.
- 112) Norder H, Courouce AM, Coursaget P, Echevarria JM, Lee SD et al (2004).** Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived world wide:genotypes, subgenotypes, and HB(s)Ag subtypes. Intervirology . 47 : 289-309.

O

113) Oriana C & Denis C (2015).

https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap6_fondamenux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf

P

114) Pascal S & Christiane B (2007). Université Lyon Sud. Sémiologie hépatique. Université lyon1.Paris [En ligne]. http://lyon-sud.univlyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=1320402911105.

115) Patient R, Hourieux C & Roingeard P (2009). "Morphogenesis of hepatitis B virus and its subviral envelope particles." *Cell Microbiology*. 11 (11) : 1561-70.

116) Pawlotsky J (2008). Les techniques virologiques de diagnostic et de suivi de l'hépatite B. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 32 (1) : S56-S63.

117) Pol S (2005). Epidémiologie et histoire naturelle de l'hépatite B. *La Revue du praticien*. 55 (6) : 599-606.

R

118) Radziwill G, Tucker W & Schaller H (1990). Mutational analysis of the hepatitis B virus P gene product: domain structure and RNase H activity. *J Virology*. 64 (2) : 613-620.

119) Resat O & Veysel T (2014). *Viral Hepatitis: Chronic Hepatitis B*. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature, Switzerland , 141p.

120) Rosenbaum J & Mavier J (1994). La fibrose hépatique une (itopathie). *Revue médecine/sciences*. 12 : 1245-52.

121) Rosenbaum J, Mavier P & Dhumeaux D (1991). Interactions cellulaires dans le foie, *Revue Médecine /Science.Paris* . 7 (2) : 110-117.

S

- 122) **Salma E (2016)**. La dilatation congénitale des voies biliaires chez l'enfant .Thèse de doctorat en médecine .Université sidi Mohammed ben abdallah _ Maroc, 56p.
- 123) **Sawadogo N, Dib P & Calès (2007)**. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications Pathophysiology of cirrhosis and its complications. Société de réanimation de langue française. 16 : 557—562.
- 124) **Sayeh E, Pascal P&Soumaya B (2013)**. Hepatitis B virus in the Maghreb Region: from epidemiology to prospective research, Liver International, p811-819.
- 125) **Sba A, Baha W, Ougabrai H, Allalia T, Dersi N, et al (2011)**. Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B et l'évaluation des facteurs de risque au Maroc. PatholBiol 60:65–69.
- 126) **Schaefer S (2007)**. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterology*. 13 (1) : 14-21.
- 127) **Schulz C, Gomez PE, Chorro L, Szabo-Rogers H, Cagnard N, et al (2012)**. "A lineage of myeloid cells independent of Myband hemato poietic stem cells." *Science*. 336 (6077) : 86-90.
- 128) **Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott J (2015)**. Estimations of world wide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: asystematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 386 (10003) : 1546–55.
- 129) **Société nationale francaise de gastro-enterologie (2019)**. Carcinome hépatocellulaire. [En ligne]. [http://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie](http://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie?page)[page]. Consultée le 20/04/2019.
- 130) **Stéphane CH (2019)**. Le virus de l'hépatite B (VHB). [En ligne]. https://www.sfmicrobiologie.org/wpcontent/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-B.pdf.
- 131) **Steven K (2019)**. Division of Gastroenterology and Hepatology, and Vice Dean for Academic Affairs, Sidney Kimmel Medical Collegeat .Thomas Jefferson University. [En ligne].<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-foie-et-de-la-v%C3%A9sicule-biliaire/tumeurs-h%C3%A9patiques/carcinome-h%C3%A9patocellulaire> .

T

- 132) **Theise ND, Saxena R, Portmann BC, Thung SN, Yee H, et al (1999)**. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology*. 30 : 1425–33.
- 133) **Toukan A, Sharaiha Z, Abu-el-Rub O, Hmoud M, Dahbour S, et al (1990)**. The epidemiology of hepatitis B virus among family members in the Middle East. *Am J Epidemiol* .132:220–232.
- 134) **Trépo C, Merle P & Zoulim F (2006)**. Hépatites virales B et C. Paris : John Libbey Eurotext, 246p.

V

- 135) **Van Herck K, Vorsters A & Vandamme P (2008)**. Prévention of viral hepatitis (B and C) reassessed. *Best Pract Res Clinical Gastro enterology*. 22 : 1009-1029.
- 136) **Van Hul N, Lanthier N, Español Suñer R, Abarca Quinones J, van Rooijen N,et al (2011)**. Kupffer cells influence parenchymal invasion and phenotypic orientation, but not the proliferation, of liver progenitor cells in a murine model of liver injury. *Am. J Pathology*. 179 : 1839–1850.
- 137) **Villar LM, Cruz HM, Barbosa JR, Bezerra CS, Portilho MM, et al (2015)**. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World J Virology* .4 (4) : 323–42.

W

- 138) **Wagner A, Denis F, Ranger-Rogez S, Loustaud-Ratti V, Alain S (2004)**.Génotypes du virus de l'hépatite B .analyse & Biologie spécialisée .19 330–342 p.
- 139) **Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, et al (2004)**. Persistence of cDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology*. 126:1750-8.
- 140) **World Health Assembly (2005)**. Resolutions and decisions, annexes. Geneva: World Health Organization. [En ligne].http://www.who.int/bloodsafety/WHA58_13-en.pdf?ua=1

- 141) **World Health Organisation (2002)** .Hepatitis B. Department of Communicable Diseases Surveillance and Response . 2 : 1-76.
- 142) **World Health Organization (2005)**. Hepatitis B, factsheet No. 204. [En ligne] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
- 143) **World Health Organization (2017)**. Global hepatitis report 2017. Geneva.
- 144) **World Health Organization (2017)**. Global hepatitis report, April 2017. [En ligne]<http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
- 145) **World Health Organization (2017)**. Guidelines on Hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 146) **World Health Organization (2018)**. Hepatitis B, factsheet No. 204.[En ligne] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204>.
- 147) **Wynne SA, Crowther RA & Leslie AG (1999)**. "The crystal structure of the human hepatitis B virus capsid." *Molecular Cell*. **3** (6) : 771-80.

Z

- 148) **Zeba T (2009)**. Coïnfection du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les femmes enceintes au centre médical Saint-Camille de Ouagadougou. Mémoire .Université de ouagadougou, 67p.

Annexe

ANNEXES

Fiche d'exploitation

Fiche N° :.....

Hépatite chronique virale B (HBS)1. Identification du patient :Sexe : Age : 2. Renseignements cliniques :Stade de la maladie hépatique : HC asymptomatique HC active Cirrhose CHC Fibrose 3. Traitement :• Traitement : antiviral interféron

✓ Durée du traitement :.....

✓ Molécules antivirales :.....

4. Facteur de risque :

Hémodialyse		Soins dentaires occasionnels	
Transfusion sanguine		ATCD chirurgicaux	
Piercing		Toxicomanie IV	
Tatouage		ATCD IST	
Professionnel de santé		Alcool	
Soins dentaires réguliers		Diabète	
Obésité		Tabac	

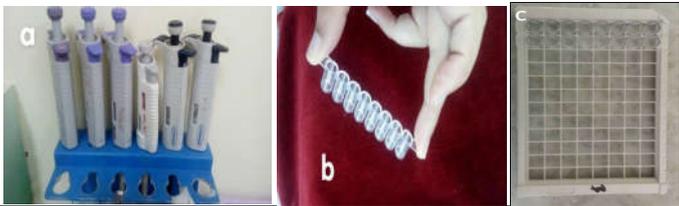
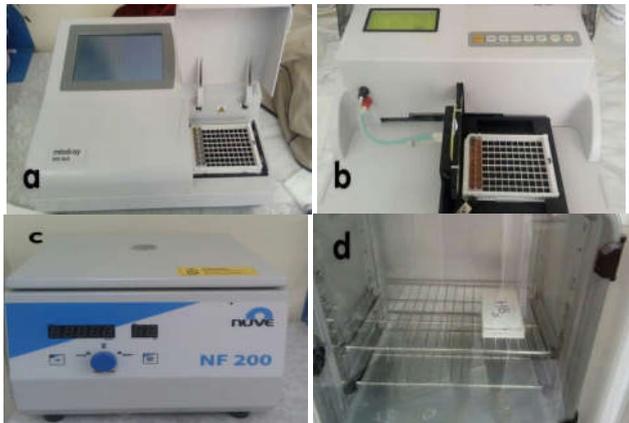
5. Virologie et sérologie :

Dates de suivi	Profile	Valeur
	AgHBs	
	Ac anti-HBs	
	AC anti-HBc	
	AgHBe	
	Ac anti-HBe	
	Charge virale	

6. Biochimie et hématologie :

Paramètre	Valeur
ALAT	
ASAT	
HB	
Taux de prothrombine	
Plaquette	
Gamma GT	
Phosphate alcaline	
Albumine	
Bilirubine total	
Bilirubine directe	

❖ Matériels utilisés pour le test d'ELISA :

<ul style="list-style-type: none"> • Gans • Pipettes (réglable / fixe) • Embouts • Microplaque • Eau distillé 	 <p>Photographie 01 : a : pipettes b : barrette c : microplaque</p>
<p>➤ Appareillage :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centrifugeuse • Etuve • Laveur • Lecteur de microplaque en absorbance (ELISA spectro_photométrique) 	 <p>Photographie 02 : ELISA b : laveur c :centrifugeuse d :étuve</p>

❖ Tableau des paramètres :

Paramètre	Norme
ASAT/ALAT	<40 UI/L
albumine	35-55 g/l
Phosphatase alcaline	90-275 UI/L
Bilirubine totale	0-12 mg/l
Bilirubine directe	0-4 mg/l
Gamma GT	11-50 UI/L
Hémoglobine glyque	10-16 g/dl
Plaquettes	150-450 UI/L
Prothrombine	80-100 %
Chagre virale	20-170 000 000 UI/ML



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : Liaouel Assia

Régulièrement inscrit(e) en **Master** au département : Biologie appliquée

N° de carte d'étudiant : 2270 - 34021439

Année universitaire : 2018 - 2019

Domaine : science de la nature et de la vie

Filière : science biologique

Spécialité : Microbiologie appliquée

Intitulé du mémoire : Diagnostic et suivi biologique
des hépatites virales B chronique

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

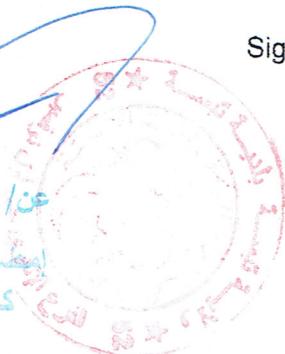
- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le : 18/06/2019

Signature de l'étudiant(e) :

18 جوان 2019

عن / رئيس المجلس الشعبي البلدي
وتفويض من
أعضاء المجلس من طرفه نجات
كاتب راسن إقليمي





REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Larbi Tébessi - Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Déclaration sur l'honneur de non-plagiat
(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : *Soualima Rachida*
Régulièrement inscrit(e) en **Master** au département : *de biologie appliquée*
N° de carte d'étudiant : *34028206*
Année universitaire : *2018-2019*
Domaine : *Science de la nature et de la vie*
Filière : *Science biologique*
Spécialité : *Microbiologie appliquée*
Intitulé du mémoire : *Diagnostic et suivi des hépatites virales B chroniques*

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le : *18/06/2019*

Signature de l'étudiant(e) : *[Signature]*

18 جوان 2019

