



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de Recherche Scientifique

Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

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

Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : science biologique

Option : Biologie Moléculaire Et Cellulaire

Thème :

Diagnostic de L'hépatit B à partir du dosage des quelques enzymes sanguines

Présenté par :

AYED Chaima

Et

SOUALHAIA Amira

Devant le jury :

J. Dris

Université de Larbi Tébessi

Président

M. Hamiri

Université de Larbi Tébessi

Promoteur

H. Bouabida

Université de Larbi Tébessi

Examineur

Date de soutenance

Note : / Mention :



Remerciements

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.

Nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur soutien et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

On adresse tous d'abord notre grand respect et nos remerciements les plus distingués à notre encadreur de mémoire *HAMIRI. M* qui nous a permis bénéficier de son encadrement.

Pour l'orientation, la confiance et la patience qui ont constitué un apport important sans lequel ce travail n'aurait pas pu être réalisé, Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Nous sommes conscientes de l'honneur que nous a fait *Mme : DRISS.D*, en étant que présidente de jury et *Mme : Bouabida .H*, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

On leur adresse toutes nos reconnaissances pour l'intérêt qu'ils ont apporté à notre travail en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leurs propositions.

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 " *CWIS* " 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 soeurs pour leurs soutien, contribution et encouragement sans oublier nos amis qui nous aidé tout au long de la réalisation de ce travail.

Chaima, Amira

RESUME

Le virus de l'hépatite B (VHB) est l'un des différents virus responsables de l'hépatite virale. Dans le monde, plus de 2 milliards de personnes ont été infectées par le VHB et plus de 350 millions d'entre elles ont une infection chronique. Des marqueurs sérologiques sont couramment utilisés pour confirmer le diagnostic et/ou aider au pronostic d'une infection aiguë ou chronique par le VHB. Le principal marqueur de l'infection par le VHB est la présence de l'antigène d'enveloppe (**AgHBs**). Bien que les porteurs puissent éliminer l'**AgHBs** et développer des anticorps anti-HBs, il semble qu'il y ait toujours un risque ultérieur de complications hépatiques graves.

Par conséquent, l'utilisation de ce marqueur peut avoir un intérêt limité dans la surveillance de l'évolution de la maladie. L'ADN du VHB a une valeur pronostique pour ce qui concerne l'évolution des infections aiguës et chroniques. Cependant, dans les pays en développement, les structures de biologie moléculaire sont quasi inexistantes. C'est ainsi que nous avons entrepris cette étude dans le but d'évaluer l'utilisation des échantillons de sang séché sur papier buvard, en vue de réaliser la PCR du VHB.

Nous avons réalisé une étude transversale, à recueil des données prospectif, comparative entre d'une part les conditions de conservation des échantillons (température ambiante et -20°C) et d'autre part les types de prélèvements (sang total et plasma). Ces échantillons provenaient de 20 sujets **Ag HBs** positifs, sélectionnés parmi les donneurs de sang du Centre inter départemental de Pointe-Noire.

L'extraction par la méthode au Phénol chloroforme est plus sensible que celle utilisant le kit commercial Qiagen.

La différence n'était pas significative en ce qui concerne les rendements d'extraction par méthode au phénol chloroforme, quel que soit le type de prélèvement et quel que soit le mode de conservation des échantillons.

L'utilisation des échantillons de sang séché sur papier buvard représente une méthode efficace, simple et peu onéreuse dans le diagnostic moléculaire de l'infection à VHB.

Mots clés : Hépatite viral B, papier buvard, ADN viral

ملخص

فيروس التهاب الكبد (HBV) هو واحد من الفيروسات المختلفة المسؤولة عن التهاب الكبد الفيروسي. في جميع أنحاء العالم ، أصيب أكثر من 2 مليار شخص بفيروس التهاب الكبد B وأكثر من 350 مليون منهم مصابون بعدوى مزمنة. تستخدم العلامات المصلية بشكل شائع لتأكيد التشخيص و / أو المساعدة في تشخيص الإصابة بفيروس التهاب الكبد B الحاد أو المزمّن. العلامة الرئيسية لعدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي هي وجود مستضد المغلف (HBsAg). على الرغم من أن الناقلات يمكنها إزالة HBsAg وتطوير الأجسام المضادة لـ HBs ، إلا أنه لا يزال يبدو أن هناك خطرًا لاحقًا من مضاعفات الكبد الخطيرة.

لذلك ، قد يكون لاستخدام هذا المؤشر اهتمامًا محدودًا في مراقبة مسار المرض. الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد الوبائي له قيمة تنبؤية لمسار العدوى الحادة والمزمنة. ومع ذلك ، في البلدان النامية ، تكاد تكون هياكل البيولوجيا الجزيئية غير موجودة. هذه هي الطريقة التي أجرينا بها هذه الدراسة بهدف تقييم استخدام عينات الدم المجفف على الورق النشاف ، بهدف تنفيذ HBV PCR.

أجرينا دراسة مقطعية مستعرضة ، مع جمع بيانات مستقبلي ، ومقارنة ظروف تخزين العينات من جهة (درجة الحرارة المحيطة و -20 درجة مئوية) ومن ناحية أخرى أنواع العينات (الدم الكامل والبلازما). جاءت هذه العينات من 20 حالة إيجابية من HBsAg ، تم اختيارها من المتبرعين بالدم في المركز بين الأقسام بوانت نوار.

استخراج الكلوروفورم الفينول أكثر حساسية من ذلك باستخدام مجموعة Qiagen التجارية.

لم يكن الفرق معنويًا فيما يتعلق بمردودات الاستخراج باستخدام طريقة الفينول كلوروفورم أيا كان نوع العينة وأيا كانت طريقة حفظ العينات.

يمثل استخدام عينات الدم المجفف على ورق النشاف طريقة فعالة وبسيطة وغير مكلفة في التشخيص الجزيئي لعدوى التهاب الكبد B.

الكلمات المفتاحية: التهاب الكبد الفيروسي B ، الورق النشاف ، الحمض النووي الفيروسي

Abstract

The hepatitis B virus (HBV) is one of several viruses responsible for viral hepatitis. In the world, more than 2 billion people have been infected with HBV and more than 350 million of them have chronic infection. Serological markers are used to confirm the diagnosis and / or assist in the prognosis of acute infection or chronic HBV. The main marker of HBV infection is the presence of the envelope antigen (HBsAg). Although holders can eliminate the HBsAg and develop anti-HBs, it seems there is always a risk of serious liver complications. The antigen HBV (HBeAg) is generally used as a marker and indicates a secondary active replication of HBV associated with a progressive liver disease. Therefore, this marker may have limited interest in monitoring the disease. The HBV DNA has a prognostic value with regard to the development of acute and chronic infections. However, in developing countries, the structures of molecular biology are almost nonexistent. Thus, we undertook this study to evaluate the use of dried blood spot, with a view to achieving PCR HBV. We conducted a cross-sectional study, to prospective data collection, comparing the one hand the conditions of conservation of samples (room temperature and -20 ° C) and other types of samples (whole blood and plasma). These samples came from 20 subjects HBs Ag positive, selected among blood donors Center inter-departmental Pointe Noire.

The extraction method in Phenol chloroform is more sensitive than using the commercial Qiagen kit. The difference was not significant in regard to returns extraction method using phenol chloroform, whatever the type of sampling and whatever the method of preservation of samples.

Key words: Viral Hepatitis B , Blotting paper, viral DNA

LISTE DES ABREVIATIONS

AC HBc	Anticorps dirigée contre la capsid de l'hépatite B
AC	Anticorps
ADNrc	ADN circulaire relâché
AND	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	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	Région 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 Métallo protéase
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NK	Natural Killers

NTCP	Oidium Taurocholate Co-transporting polypeptide
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORF	Open Reading Framme (cadre ouvert de lecture)
PAL	Phosphatase Alcalin
Pb	Paire de base
PCR	Polymérase Chain Réaction

LISTE DES FIGURES

Figure	Titres	Pages
01	Visualisation en microscopie électronique du structure des particules VHB	1
02	Organisation du génome virale du virus de l'hépatite B	2
03	Structure du virus de l'hépatite B	6
04	Cycle de multiplication du virus de l'hépatite B	9
05	Répartition des génotypes du VHB	10
06	Anatomie externe du foie	11
07	Histoire naturelle de l'infection virale B	18
08	L'évolution des marqueurs du VHB chronique	20
09	Cinétique de marqueurs sériques de l'Hépatite virale B aiguë	20
10	Cinétique de marqueurs sériques de l'Hépatite viral B chronique	21
11	Prévalence de l'infection chronique	23
12	Les quatres type d'elisa	30
13	Présentation de la région de Tébessa	36
14	Prélèvement et centrifugation de l'échantillon	38
15	Différente étapes de la chaine ELISA de type sandwich	42
16	Répartition des patients orientés pour un dépistage Ag HBs selon l'âge	46
17	Répartition des patients orientés pour un dépistage d'Ag HBs selon le sexe	46
18	Résultat du Test Immuno-enzymatique (ELISA) Sandwich	47
19	Répartition des patients selon le dépistage positif et négatif de l'Ag HBs	47
20	Répartition des cas positifs selon l'âge	48
21	Répartition des cas positifs selon le sexe	48
22	Répartition des cas positifs selon les tranches d'âge et le sexe	49
23	Répartition des patients selon le marqueur sérologique Ag HBe	50
24	Répartition des patients selon les marqueurs sérologiques AC anti hbe	51
25	Variabilité des ALAT au cours de traitement	52
26	Variabilité des ASAT au cours de Traitement	52
27	Variabilité des valeurs d'albumine au cours de traitement	53
28	Variabilité des taux Gamma GT au cours de traitement	54
29	Variabilité de la bilirubine totale au cours de traitement	54
30	Variabilité de taux de bilirubine directe au cours de traitement	55
31	Variabilité de taux d'hémoglobine au cours de traitement	56
32	Variabilité de taux des plaquettes au cours de traitement	56
33	Répartition des patients en fonction de l'évolution de la maladie vers la cirrhose	57
34	Répartition des patients selon le sexe en fonction de l'évolution de la maladie vers la cirrhose	57

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux	Titres	Pages
01	Les principaux virus de la famille des Hepadnaviridae	3
02	Différentes situations sérologiques rencontrées au cours de l'infection à VHB	21
03	Différents composant de kit ELISA (sandwich directe) une version ULTRA kit DIA.PRO pour la détermination d'Ag HBs	40
04	Critères de validation de Test ELISA sandwich (contrôle de qualité interne)	43
05	Seuil limites d'interprétation des résultats du test ELISA	43
06	Répartition des patients selon les facteurs de risque de contamination	50

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	
ABSTRACT	
ملخص	
RESUME	
LISTE DES ABREVIATIONS	
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES TABLEAUX	
INTRODUCTION.....	1

I-SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I	Le virus de l'hépatite B(VHB).....	2
I.1.	Historique.....	2
I.2.	Caractéristique générales du virus de l'hépatite B.....	2
I.2.1.	Classification.....	2
I.2.2	Structure de la Particules viral du VHB.....	3
I.2.2.1	Génome du VHB.....	4
I.2.2.2	La capsid virale.....	5
I.2.2.3	Enveloppe virale.....	5
I.2.2.4.	La protéine X.....	5
I.2.2.5.	La polymérase virale.....	6
I.2.3	Cycle de réplication du virus de l'hépatite B	6
I.2.3.1.	Attachement.....	7
I.2.3.2.	Transport et libération du génome.....	7
I.2.3.3	Formation et transcription de l'ADNccc.....	7
I.2.3.4.	Encapsidation.....	7
I.2.3.5.	Synthèse de l'ADN viral.....	8
I.2.3.6	Assemblage et sortie.....	8
I.2.4.	Génotype de virus de l'Hépatite virale.....	9
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.	Physiologie du foie.....	13
I.4.	Physiopathologie de l 'Hépatite virale B.....	13
I.4.1.	Histoire naturelle de l'hépatite virale B chronique.....	16
I.4.2.	Formes cliniques de la maladie.....	16
I.4.2.1	Hépatite aiguë.....	16
I.4.2.2	Hépatite fulminante.....	16
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.	Cirrhose virale B	17
I.4.3.3	VHB et carcinome hépatocellulaire	18
I.5	Evolution des marqueurs sérologiques de l'infection	19

I.5.1	Antigènes et anticorps.....	19
I.6	Epidémiologie de l'hépatite virale B chronique.....	22
I.6.1	Prévalence et répartition géographique.....	22
I.6.2.	Mode de transmission de virus de l'hépatite B.....	23
I.7	Prévention des hépatites virales B.....	24
I. 7.1	Les mesures générales.....	24
I. 7.2	Les mesures vaccinales.....	25
I.8	Traitement des hépatites virales B chroniques.....	25
I.8.1	Traitement curatif.....	25
I.8.1.1	Principes généraux	25
I.8.1.1.2.	Antiviraux actuellement disponibles	26
I.8.2	Les Objectifs thérapeutiques sont	27
I.8.3.	Indications du traitement antiviral	28
I.9	Diagnostic des hépatites virales B chroniques	28
I.9.1.	Principe des tests de dépistage pour la détection de l'antigène HBs	29
I.9.2	Diagnostic moléculaire par la détermination et la quantification d'ADN du VHB	31
I.10	Suivi biochimique et hémobiologique de l'hépatites virale B Chronique.....	31

II-PARTIE EXPERIMENTALE

II.	MATERIEL ET METHODES.....	35
II.1.	Cadre et objectifs de l'étude	35
II.2.	Présentation de la région d'étude	35
II.3	Population d'étude	36
II.3.1.	Etude prospective (période de stage /dépistage).....	36
II.3.2.	Etude rétrospective (sur dossier).....	37
II.3.2.1	Dépistage	37
II.3.2.2	Suivi des malades sous traitement.....	37
II.4.	Recueil de données.....	37
II.5.	Explorations.....	37
II.5.1	Etude prospective pendant la période de Stage.....	37
II.5.1.1	Echantillon biologique.....	37
II.5.1.2	II.5.1.2. Mise en évidence de l'Ag HBs.....	38

III-RESULTATS

III.1.	Etude prospective pendant la période de stage.....	46
III.1.1	Dépistage selon l'âge.....	46
III.1.2	Dépistage selon le sexe.....	46
III.2	Répartition des malades selon les facteurs de risques.....	49
III.3	Profil virologique.....	50
III.4	Profil Biochimique.....	51
III.5	Le profil hématologique.....	55
III.6	Complication de l'hépatite B chronique.....	57

IV-DISCUSSION

IV.DISCUSSION.....	59
CONCLUSION.....	63
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	65

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) constitue un problème de santé publique mondial majeur. D'après les derniers chiffres de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), actuellement 2 milliards d'individus dans le monde ont été infectés par le VHB et environ 350 à 400 millions d'entre eux ont une infection chronique et sont porteurs de l'antigène de surface du VHB (AgHBs), avec un risque élevé d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). On estime à plus de 300 000 le nombre de nouveaux cas de CHC observés par an dans le monde.

Du fait des complications de l'hépatite chronique et de ses conséquences, un million de personnes décéderont chaque année de cette infection (**WHO, 2002**). Parmi les virus à ADN qui infectent l'homme, le VHB est celui dont le génome est le plus petit. C'est un virus enveloppé à ADN bicaténaire partiel dont le cycle de développement fait intervenir une polymérase virale, qui effectue la synthèse d'ADN génomique à partir d'un ARN pré-génomique (ARNpg). Le génome viral de 3 200 paires de base est caractérisé par un chevauchement des cadres de lecture.

Malgré cette importante condensation de l'information 10 à 20% de la séquence de l'ADN viral peut varier sans nuire à la réplication. Les régions les plus susceptibles de variation sont la région Pré-S2 et le gène X.

La survenue de mutations permet d'expliquer les variations antigéniques et les variations de séquence du génome ont permis de définir des génotypes. Cette classification repose sur des divergences intergroupes supérieure à 8% de la séquence nucléotidique du génome complet. En général, les génotypes sont déterminés à partir de la région Pré-S2, Actuellement 8 génotypes sont identifiés, classés de A à H (**Okamoto et al., 1987; Norder et al., 1993; Stuyver et al., 2000**) dont la plupart a une distribution géographique plus ou moins distincte (**Kimbi et al., 2004; Hannoun et al., 2005; Kurbanov et al., 2005; Makuwa et al., 2006; Olinger et al., 2006**).

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

I. LE VIRUS DE L'HEPATITE 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).

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

	ASHV Arctic Squirrel Hepatitis Virus	Ecureuil terrestre arctique
<i>Avihepadnavirus</i>	DHBV Duck Hepatitis B Virus	Canard de Pékin
	GTHBV Grey Teal Hepatitis B Virus	Sarcelle australienne
	HHBV Heron Hepatitis B Virus	Héron cendré
	MDHBV Maned Duck Hepatitis B Virus	Canard à crinière
	RGHV Ross Goose Hepatitis Virus	Oie de Ross
	SGHBV Snow Goose Hepatitis B Virus	Oie des neiges
	STHBV Stork Hepatitis B Virus	Cigogne blanche Grue demoiselle
	CHBV Crane Hépatites B Virus	Grue royale

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

I.2.2 Structure de la particule viral B :

Le virus de l'hépatite B est de culture difficile mais il a été mis en évidence très tôt par microscopie électronique grâce à la forte concentration de particules virales dans le sérum des malades. Trois types de structure peuvent être observés :

- Les particules virales infectieuses de 40 à 48 nm de diamètre, appelées particules de Dane correspondant aux virions complets. Elles sont les moins fréquentes et sont constituées d'un core (nucléocapside contenant un ADN partiellement bicaténaire associé à une ADN polymérase) et d'une enveloppe.
- Les particules sphériques ou sphérules, très nombreuses, de 18 à 25 nm de diamètre et des filaments ou tubules de 22 nm de diamètre sur 50 à 250 nm de longueur qui pourraient être des sphères agrégées. Ces deux derniers éléments ont la même structure que l'enveloppe virale et portent l'AgHBs. Ils se composent d'une enveloppe constituée d'une bicouche lipidique et ont un diamètre de 25 à 27 nm. Ces sphérules et filaments, non infectieux, sont produits en excès. Il peut y avoir en moyenne 3.10¹³ sphères pour 2.10¹² filaments et 2.10¹⁰ particules de Dane dans 1 mL de sérum d'un sujet infecté. (Dane et al., 1970; Tiollais et al., 1985).

Sphérique

Filament

Virion

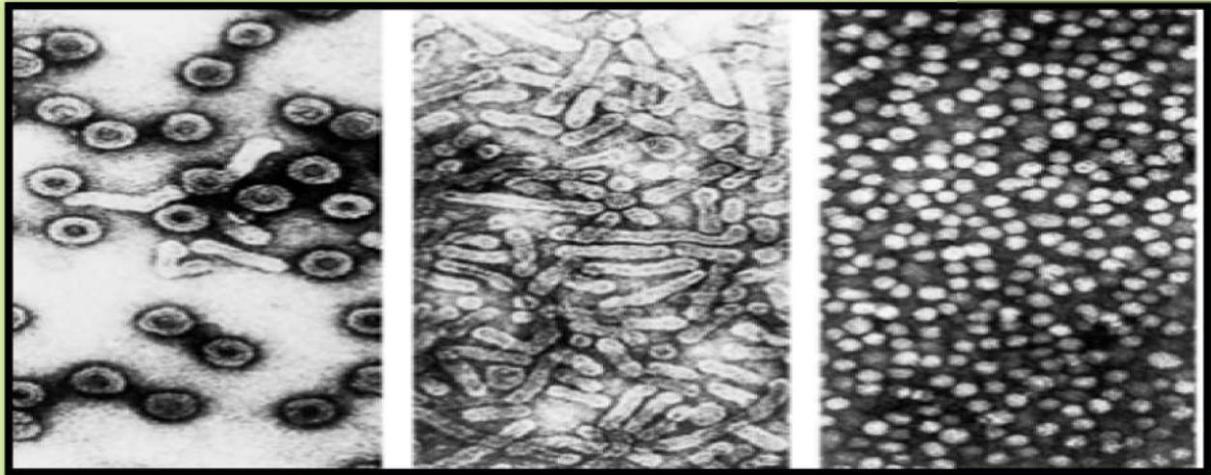


Figure 01 : Visualisation en microscopie électronique de la structure des particules VHB (Duclos-Vallée *et al.*, 2000).

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).
- ✓ réplication du virus de l'hépatite B ((Daou., 2017) (Fig.02).

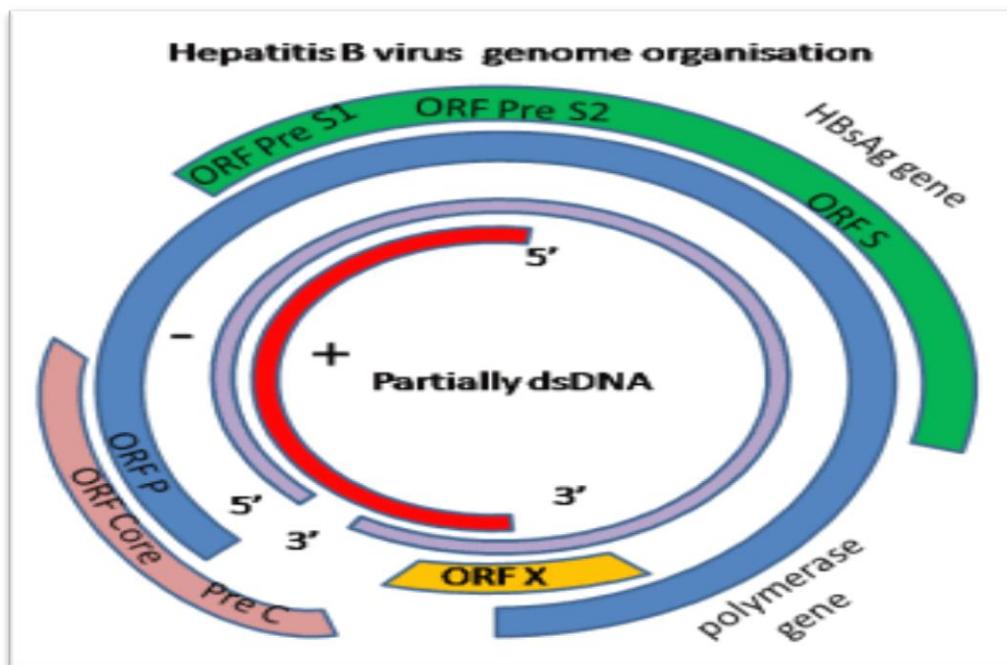


Figure 02 : Organisation du génome virale du VHB (Anne., 2010).

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 (**AgHBe**) (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 30 kDa 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).

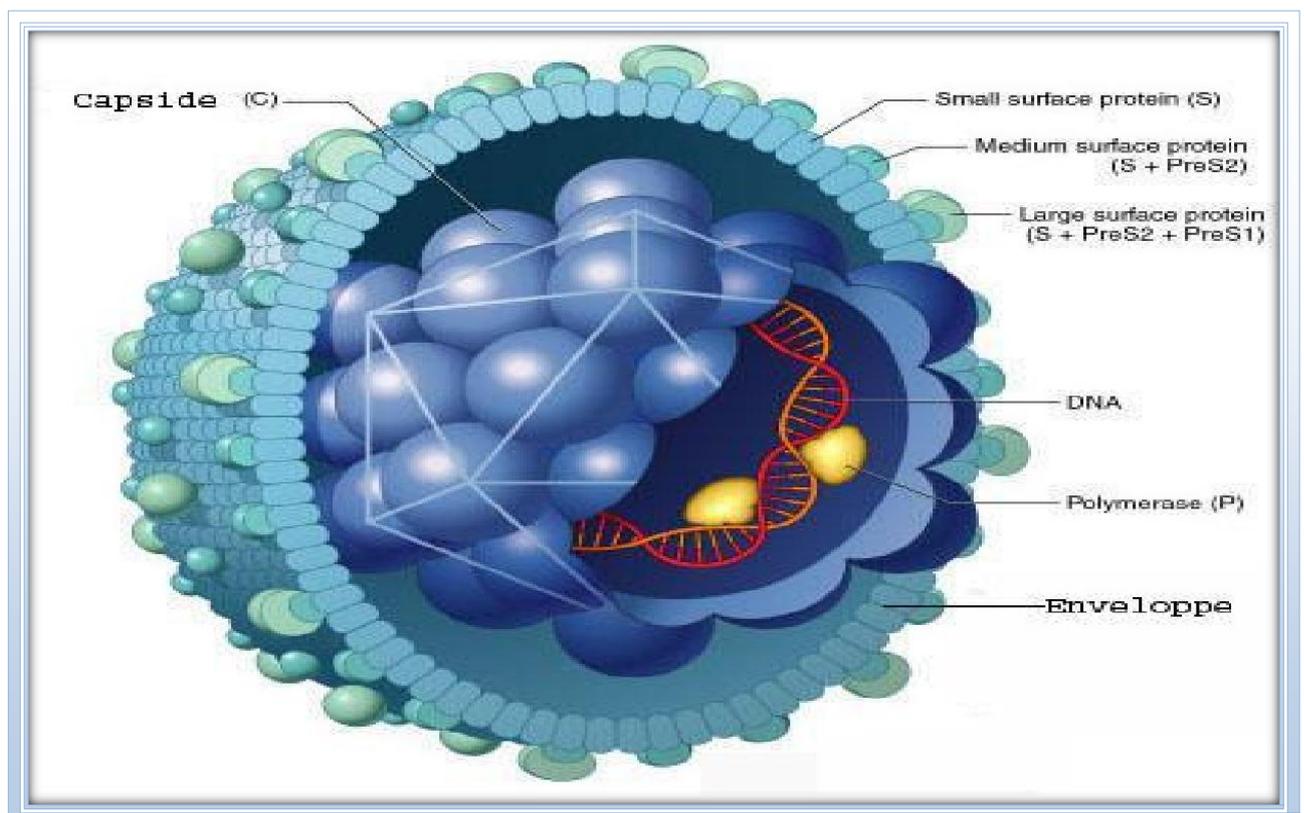


Figure 03 : Structure du virus de l'hépatite B. (James A. perkins, 2002)

I.2.3. Cycle de réplication du virus de l'hépatite B :

Le cycle de multiplication du VHB se déroule à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau des hépatocytes suivent plusieurs étape :

I.2.3.1. Attachement :

De la particule à la surface des hépatocytes. Le virion interagit dans un premier temps avec les héparines sulfate (HS), famille de polysaccharides complexes, à la surface des hépatocytes, et ce avec une faible affinité, Cette étape permet ensuite au virus d'interagir avec une forte affinité avec la protéine NTCP, transporteur d'acides biliaires exprimé dans le foie, et ce par l'intermédiaire du domaine preS1 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 :

Au cours de cette étape, la nucléocapside contenant la forme circulaire relâchée de l'ADN (ADNrc) est libérée dans le cytoplasme et transportée vers le noyau grâce à un signal de localisation nucléaire (NLS) localisé au niveau de la protéine de capsidie via le réseau des microtubules.

I.2.3.3. Formation et transcription de l'ADNccc :

Le génome viral est ainsi libéré dans le nucléoplasme. L'ADN circulaire relâché va être converti en ADNccc (covalently closed circular DNA), forme épisomale servant de matrice transcriptomique à l'ARN polymérase II pour la synthèse des ARN messagers (ARNm), ce par l'action de protéines nucléaires impliquées dans la réparation de l'ADN (James., 2017). L'ADNccc est également la forme de persistance du VHB dans les hépatocytes et est peu sensible à l'action des antiviraux anti-VHB. Différents ARNm seront transcrits à partir de l'ADNccc (Charlotte., 2009).

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 capsidie.

I.2.3.5. Synthèse de l'ADN viral :

ARNm subgénomiques codant les protéines structurales et de régulation et un ARN pré-génomique (ARNpg) d'une taille supérieure à la longueur du génome. L'ARNpg est encapsidé avec la polymérase virale. Il sert de matrice à la transcription au sein de la nucléocapside via un processus complexe, à l'image de celui des rétrovirus avec lesquels il partage quelques points communs. Le processus de réplication implique un mécanisme d'initiation de la réplication très originale que seuls les hepadnavirus utilisent : une étape de transcription inverse et trois transpositions intramoléculaires. Après synthèse des brins de polarité négative et positive, la nucléocapside contient un ADN circulaire relâché partiellement double brin qui pourra, soit acquérir une enveloppe via le réticulum endoplasmique et/ou le compartiment intermédiaire pour être ensuite secrétée à l'extérieur des hépatocytes, soit retourner vers le noyau pour augmenter le pool d'ADNccc. L'ARNpg sert aussi d'ARNm pour la transcription de la protéine de capsid et de la polymérase virale. (Hureauux JMet al..2003)

I.2.3.6. Assemblage et sortie :

Ces nouveaux virus sortent de la cellule par **éclatement** pour les virus nus, par **bourgeonnement** pour les virus enveloppés. C'est lors du bourgeonnement que les virus à enveloppe constituent leur enveloppe qui est une bicouche lipidique cellulaire hérissée de spicules glycoprotéiques. Certains virus comme les Herpes virus s'entourent d'une enveloppe provenant de la membrane nucléaire de la cellule infectée, d'autres comme les rétrovirus s'entourent d'une enveloppe provenant de la membrane cytoplasmique de la cellule. (<http://www.microbes-edu.org/etudiant/multivirale.html>).

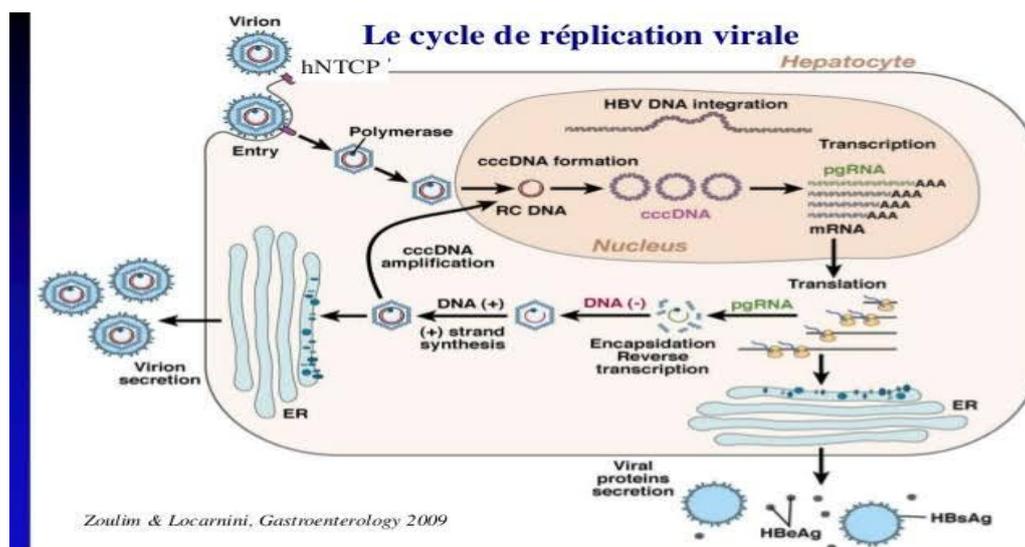


Figure 04 : Cycle de multiplication du VHB (D'après Zoulim & Locarnini., 2009).

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

Les souches de VHB se répartissent en 10 génotypes (A à J), qui se distinguent les uns des autres par une différence nucléotidique d'au moins 8% sur la totalité du génome viral et de 4% sur la région codant l'AgHBs (**Figure 05**). Au sein des génotypes A à D et F, il existe un nombre varié de sous-génotypes. Une cartographie de la distribution mondiale des génotypes montre qu'il existe des différences entre les régions du monde et les ethnies (Shi et al., 2013). Parmi les 8 principaux génotypes (A-H), les génotypes A et D représentent les génotypes les plus fréquemment isolés en Europe et en Afrique. Les génotypes B et C circulent majoritairement en Asie, tandis que le génotype E est le génotype majoritaire en Afrique Centrale et en Afrique de l'Ouest. Les génotypes F et H sont quasi exclusivement retrouvés en Amérique Latine et en Alaska. Le génotype G est régulièrement isolé en Europe et aux États-Unis. Une cartographie de la distribution des génotypes du VHB en France réalisée en 2013 auprès des centres experts en hépatologie montrait que le génotype D (34,5%) était majoritaire, suivi respectivement des génotypes E (27,4%), A (25,8%), C (6,3%), B (5,2%), G (0,5%) et F (0,3%).

Les propriétés biologiques des différents génotypes pourraient influencer la progression de la maladie hépatique vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, et la réponse virologique au traitement par l'interféron alpha (Shi et al., 2013).

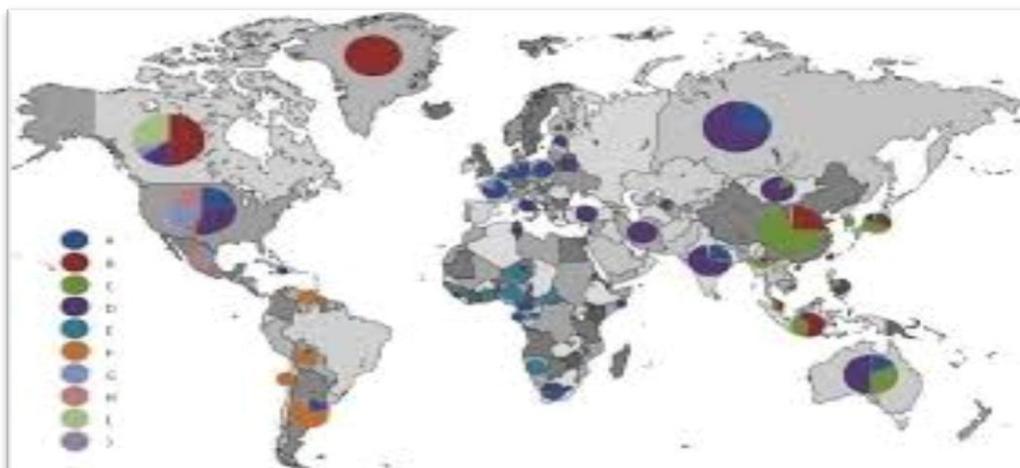


Figure 05: Répartition des génotypes du VHB (D'après Shi et al., 2013)

I.3. Anatomie et physiologie de foie :

I.3.1. Anatomie de foie :

I.3.2. Morphologie externe :

Le foie est le viscère le plus volumineux de l'organisme et par conséquent un des plus vascularisés (il contient plus de 10 % du sang total). Il se situe sous le diaphragme, dans la partie supérieure droite de la cavité abdominale. Il est au-dessus de l'estomac et le recouvre en partie. Il présente une couleur rouge brun et une surface granuleuse. Cet organe mesure en moyenne 28 cm de large, 16 cm de haut et 8 cm d'épaisseur. Son poids propre est d'environ 1,5 kg auquel il faut ajouter les 800 grammes de sang généralement présents dans le foie (Masson et al., 1957).

Le foie se divise en quatre lobes, tous divisés en segments (huit segments au total). Le lobe hépatique droit est le plus volumineux. Il est séparé du lobe hépatique gauche par le ligament suspenseur falciforme, qui suspend le foie au diaphragme et à la paroi abdominale. Le lobes carré et caudé se situent entre les lobes droit et gauche. Ils sont séparés par un sillon appelé le hile du foie, situé au centre de la face inférieure du foie (Van Minh T et al., 1992).

C'est par ce hile qu'arrivent l'artère hépatique et la veine porte ainsi que les voies biliaires (canal hépatique commun et conduit cystique qui forment le canal cholédoque). La vésicule biliaire est d'ailleurs liée au lobe hépatique droit et caudé du foie (lafortune M et al., 1991).

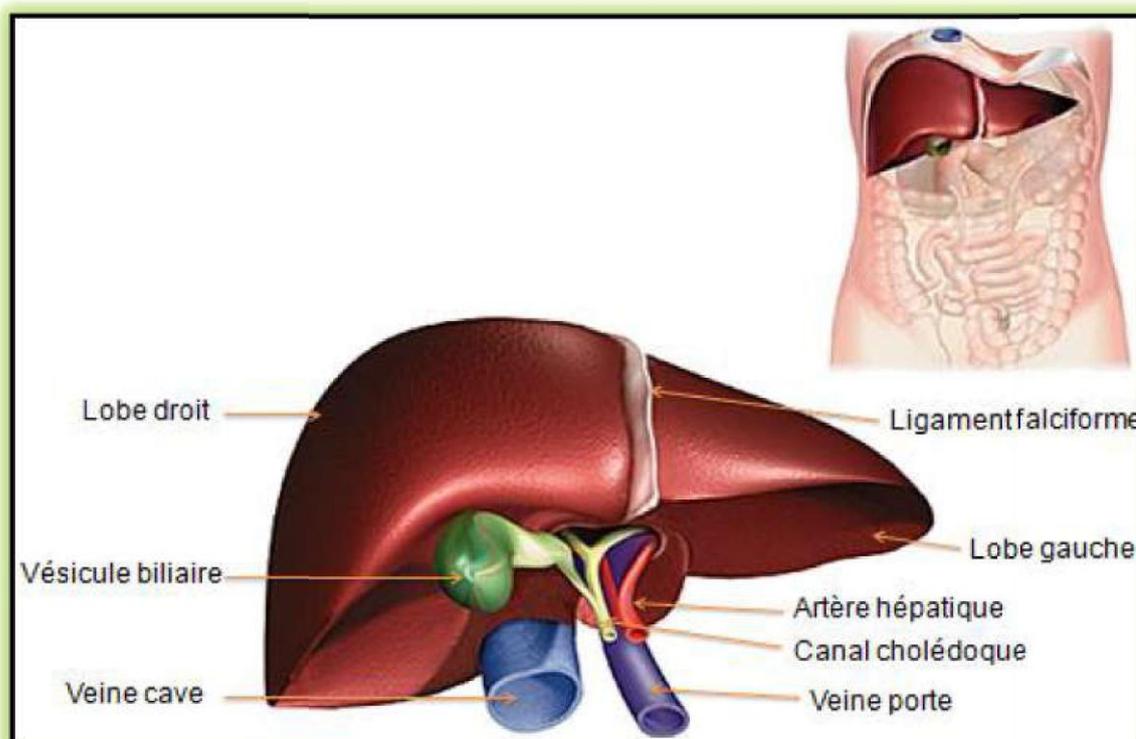


Figure 06 : Anatomie externe du foie (Larousse Médical).

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 : Les hépatocytes (ou cellules hépatiques) sont des cellule représentant environ 70% la grande majorité des cellules du foie. Ce sont de véritables usines biochimiques, assurant de nombreuses fonctions métaboliques. Elles servent par exemple au stockage ou à la libération du glucose, dans le cadre de l'hypoglycémie ou de l'hyperglycémie. (Jean et al. 2007) ils interviennent également dans la répanse inflammatoire de phase aiguë et la coagulation sanguine (Jean et Al., 1991).

B-Les cholangiocytes : Les cholangiocytes sont les cellules épithéliales du canal biliaire. Ce sont des épithéliums cuboïdes dans les petits canaux biliaires interlobulaires, mais ils deviennent colonnaires et du mucus sécrète dans les canaux biliaires plus gros

se rapprochant de la porta hépatisé et des canaux extra hépatiques (Larousse NF et Al., 2006).

C- Les cellule endothéliales : les cellules endothéliales bordant les différents compartiments vasculaires du foie constituent autant de populations distinctes caractérisées par des adaptations structurales et fonctionnelles spécifiques, l'architecture vasculaire du foie se met progressivement en place au cours de l'organogénèse hépatique. Ce processus s'accompagne d'une différenciation progressive des-sous population de cellule endothéliale qui joue un rôle important en pathologie (Jean-Yves Secoazec., 1999).

D-Les cellules de Kupffer : Les cellules de Kupffer sont les macrophages propres au foie et notamment au lobule hépatique où elles sont très nombreuses (jusqu'à environ 30 % de toutes les cellules hépatiques chez l'être humain). Elles se déforment et émettent un certain nombre de prolongements cytoplasmiques (Naito et Al., 2004). Leur principal rôle est de phagocyter les microbes qui auraient pénétré le foie, Elles jouent aussi un rôle dans l'immunité adaptative (Larousse Médical).

E-Les cellules stellaires: Les cellules stellaires hépatiques (anciennement appelées cellules de Ito) ou cellules étoilées, sont des cellules présentes dans le parenchyme du foie. Elles sont localisées plus précisément dans les espaces de Disse, espaces entre les hépatocytes et les cellules endothéliales des sinusoides veineux. Le rôle physiologique des cellules stellaires hépatique est de stocker la vitamine A , mais aussi elles jouent un rôle important dans la fibrinogène hépatique Les CS prolifèrent et produisent du collagène fibrillaire caractéristiques de la fibrose et de la cirrhose (thèse et Al., 1999).

F-Les granulocytes : Un granulocyte, est une cellule sanguine de type globule blanc. Les granulocytes possèdent de gros noyaux polylobés, si bien que leur observation au microscope laissait supposer la présence de plusieurs noyaux. En réalité, il n'y en a qu'un. Les granulocytes sont donc classés en trois catégories :les neutrophiles, les basophiles, les éosinophiles(James., 2017).

I- Les cellules ovales : les cellules ovales présentent de nombreuses caractéristiques des hépato blastes, qui sont des précurseurs hépatiques foetaux.la dédifférenciation d'hépatocytes en cellules ovales semble devoir être écartée, au moins dans certain modèles expérimentaux (Théiste *et al*, 1999).

G-La matrice extracellulaire : correspond à un ensemble de macromolécules extracellulaire (protéines, glucides et eau) sécrétées localement par les cellules d'un tissu et organisé en réseau complexe autour de ces cellules. Elle est constituée de deux ensembles de molécules : des molécules essentiellement saccharidiques (protéoglycanes) constituant la substance fondamentale. Et des protéines fibreuses, structurent l'ensemble. En fonction de l'abondance relative de ces deux ensembles, on obtient une structure plus ou moins lâche qui donne sa morphologie au tissu (Masson., 2006).

I.3.4. Physiologie de foie :

Le foie est le plus gros organe abdominal ayant un rôle prépondérant dans le système digestif. Il est impliqué dans plus de 300 fonctions vitales de notre organisme. Ses fonctions principales restent toutefois : le transport et stockage du sang, la sécrétion de la bile et le filtrage sanguin (Natalie., 2017) Le foie est également impliqué dans le métabolisme des protéines, des lipides et des graisses (Marie., 2013).

A. Métabolisme des glucides :

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. Si les réserves de glycogène sont épuisées, les cellules hépatiques peuvent aussi synthétiser du glucose à partir d'acides aminés notamment. On parle alors de néoglucogenèse (Claire Mony et al., 2014).

B. Métabolisme des lipides :

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 Mony et al., 2014) 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. (Claire & Jean-Charles., 2014).

C. Métabolisme des protéines :

A partir des protéines et acides aminés issus de la digestion, les cellules du foie synthétisent la majorité des protéines sanguines :

- l'albumine

- toutes les globines (hémoglobine, globuline...)
- et les facteurs de la coagulation.

En cas de dysfonctionnement hépatique, on observe donc un déficit de ces protéines dans le sang. Le manque d'albumine entraîne notamment l'ascite. Les troubles de la coagulation donnent lieu à des hémorragies. (Michel Marcollet.,1994), Ces protéines ne sont pas spécifiques au foie : elles sont reléguées dans la circulation générale et constituent essentiellement les protéines plasmatiques(Haine., 2015).

D. Synthèse et sécrétion de la bile :

La bile est un liquide organique sécrété et recyclé par le foie.

Entre les repas, la bile s'écoule au travers du conduit hépatique commun, qui s'abouche ensuite dans le canal cholédoque, avant de refluer vers la vésicule biliaire, par le canal cystique, où elle est stockée et concentrée.(Whipple G.H., 1922)

La bile assure une fonction de détoxification : les cellules du foie dégradent certains médicaments, l'alcool, des drogues, etc. Par la bile, les principes actifs et métabolites se retrouvent dans les fèces (les cours de M.gérard chevrier).

La bile a donc un rôle essentiel dans la digestion chimique dans l'intestin grêle, et ainsi dans l'absorption des nutriments par l'épithélium intestinal.

E. Détoxification :

Le foie joue un rôle clé dans les processus métaboliques de neutralisation des toxines. Conservateurs, colorants alimentaires et exhausteurs de goût, Polluants, antibiotiques alimentaires, pesticides, gaz de combustion mais aussi d'autres Toxines d'origine organique représentent autant de toxines auxquelles notre organisme Est confronté et qui sont de nature à compromettre le fonctionnement de nos cellules. La Détoxification hépatique qui se déroule en trois étapes va neutraliser et éliminer ces Toxines et toxiques. Elle nécessite la présence de nombreux acides aminés, minéraux, antioxydants, enzymes et vitamines (surtout du groupe B). (Christophe *et al.*, 2014).

La détoxification hépatique se déroule en trois étapes :

- **La Phase I :** les réactions de biotransformation qui introduisent des Groupements fonctionnels dans les molécules apolaires. Les réactions de la Phase I sont

catalysées par les systèmes enzymatiques des cytochromes P450. Lors de la biotransformation, les toxines sont converties en substances Intermédiaires, plus actives et plus toxiques, qui doivent être conjuguées au cours de la Phase II (Christophe *et al.*, 2014).

- **La Phase II** : ou conjugaison, qui va généralement inactiver complètement la Toxine et la rendre hydrosoluble et donc « éliminable » par les émonctoires Physiologiques, l'urine et les selles. L'équilibre entre les activités de la phase I et de la phase II détermine la durée Pendant laquelle les substances intermédiaires bio transformées persistent dans l'organisme (Christophe *et al.*, 2014).
- **La Phase III** : durant laquelle les substances devenues hydrosolubles Sont éliminées dans les urines. Une détoxification optimale dépend d'un taux adéquat des nutriments intervenant dans les trois étapes de la détoxification (Christophe *et al.*, 2014).

I.4. Physiopathologie de l'Hépatite virale B :

L'homme est le seul hôte naturel du virus. Le VHB pénètre par voie sanguine ou Sexuelle et gagne le foie par voie sanguine. On ne connaît pas le site de multiplication Primaire (s'il existe). Etant peu cytolytique, c'est l'intensité variable du conflit entre ce virus et les défenses immunitaires qui détermine la gravité de l'infection et le Polymorphisme clinique de l'hépatite B. Les défenses immunitaires mettent en jeu deux Mécanismes : les lymphocytes T qui attaquent et détruisent les cellules malades, les lymphocytes B qui synthétisent les anticorps spécifiques neutralisant les virus circulants (Claudine Becondi, 2008).

En effet, les épitopes viraux portés par une molécule du complexe majeur D'histocompatibilité (CMH) de classe I présents à la surface des hépatocytes seraient Reconnus par les lymphocytes CD8 spécifiques entraînant la lyse cellulaire. Cette Immunité est dirigée contre les antigènes de la protéine du core (AgHBc). Par contre les Protéines d'enveloppe éventuellement présentes à la surface de la cellule seraient plutôt la cible de l'ADCC (anti body dépendant cellular cytotoxicity) méditée par les Lymphocytes « Natural Killer » (NK). La neutralisation par les anticorps circulants des virions libérés et la destruction des cellules infectées permet d'éliminer le virus de l'organisme. Si la réponse immunitaire n'est pas adaptée une hépatite chronique peut s'installer. Si le système

immunitaire réagit de façon excessive, une hépatite fulminante est observée (Claudine Becondi., 2008).

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

L'histoire naturelle de l'infection par le VHB est complexe et varie selon les zones d'endémie. Elle est influencée par l'âge au moment de l'infection, le niveau de réplication virale et le statut immunitaire de l'hôte. Dans les régions de faible prévalence, l'infection a lieu durant l'adolescence ou à l'âge adulte et elle reste asymptomatique pour 90% des individus mais dans 10% des cas, elle donne lieu à une hépatite aiguë symptomatique après une incubation de deux à six mois. Excepté le cas des hépatites fulminantes, la majorité des patients développant une hépatite aiguë symptomatique ou non guérissent rapidement, mais 5 à 10% d'entre eux deviennent chroniquement infectés. En revanche dans les régions de forte prévalence, comme l'Asie du Sud-est et l'Afrique Sub-saharienne, la transmission se fait principalement de la mère à l'enfant et ce dernier développe une infection chronique dans 80% des cas, conduisant à assurer le maintien d'un niveau élevé de portage du VHB. Par ailleurs, des études épidémiologiques ont montré qu'il existe un lien très fort entre le développement de CHC et la persistance du virus dans le sang. En effet, le risque d'évolution vers la cirrhose et/ou le CHC est augmenté d'environ 100 fois chez un porteur chronique du VHB par rapport à un individu non infecté (Fattovich, 2003).

I.4.2.Formes cliniques de la maladie :

I.4.2.1.Hépatite aiguë :

- **Incubation :** Après la contamination, l'incubation est longue et peut durer de 30 à 120 jours (en Moyenne 10 semaines). En fin de période, des manifestations pseudo-grippales (fièvre, Frissons, céphalées, myalgies, douleurs articulaires) et, dans la moitié des cas, de troubles Digestifs peuvent être observés.
- **Phase d'état :** Chez 20 à 30% des patients, la phase d'état est symptomatique, avec un ictère d'intensité variable, des urines peu abondantes et foncées, des selles normales ou Décolorées, un prurit inconstant. Le foie est de volume normal ou légèrement augmenté. L'ictère décroît progressivement, en deux à six semaines. Fait important pour le diagnostic d'hépatite aiguë, il existe une augmentation marquée des transaminases sériques.

- **Guérison** : Chez 90 à 95 % des adultes l'hépatite aiguë guérit sans séquelle en laissant une immunité protectrice (claudine becondi., 2008).

I.4.2.2.Hépatite fulminante

Les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave : hépatites fulminantes ou su fulminantes (0,1% des cas), avec nécrose hépatique massive qui s'accompagne d'un Ictère à bilirubine conjuguée, d'une atrophie hépatique avec une transaminasémie très Élevée et syndrome hémorragique dû, en partie, au défaut de synthèse des facteurs de Coagulation fabriqués par le foie, et en partie à des phénomènes de coagulation intra vasculaire. La mortalité globale est de l'ordre de 80% en l'absence de greffe hépatique. Le VHB est à l'origine de 70% des hépatites fulminantes virales (claudine becondi., 2008).

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 fibrose hépatique est la résultante commune aux maladies chroniques du foie, caractérisés par l'accumulation anormalement élevée de constituants de la matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique. sa progression peut conduire a la cirrhose (housset, geuchot., 1999) (pr A.Mallat., 2002). Le diagnostic et l'évaluation du degré de la fibrose hépatique, essentiels à la prise en charge des patients, ont reposé chronologiquement sur l'autopsie, la clinique, la biologie hépatique de routine, la ponction-biopsie hépatique, l'échographie, les tests sanguins non invasifs de fibrose et enfin de l'élastomère.

I.4.3.2.Cirrhose virale B :

La cirrhose est une forme sévère d'évolution de l'hépatite B chronique. Progressivement, les cellules détruites sont remplacées par du tissu cicatriciel et L'hépatite évolue ainsi vers la cirrhose. Dans le parenchyme hépatique, il existe des Nodules de régénération au sein d'une fibrose. Ces foyers pourraient provenir d'une Prolifération d'un seul hépatocyte. A un stade tardif, les signes cliniques d'insuffisance Hépatocellulaire ou d'hypertension portale

apparaissent. L'évolution se fait vers une insuffisance hépatique pouvant conduire au décès (Claudine Bekondi., 2008).

I.4.3.3.VHB et carcinome hépatocellulaire :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur épithéliale développée à partir des hépatocytes. Il représente la forme majoritaire de cancer primitif du foie. Cette tumeur au pronostic sévère vient au 5ème rang mondial pour la fréquence des cancers Humains, et au 3^{ème} rang pour les causes de mortalité par cancer. Le CHC constitue un Problème majeur de santé publique, en particulier dans les pays de forte endémie du VHB (Asie, Afrique Sub-saharienne) où plus de 80% du total mondial de nouveaux cas Apparaissent. En effet, l'association du VHB au cancer du foie repose sur des arguments Épidémiologiques et moléculaires ; de plus des facteurs environnementaux interviennent dans la carcinogenèse Même si l'évolution vers le CHC est multifactorielle, le rôle du virus reste déterminant (Sitterling et al., 2000).

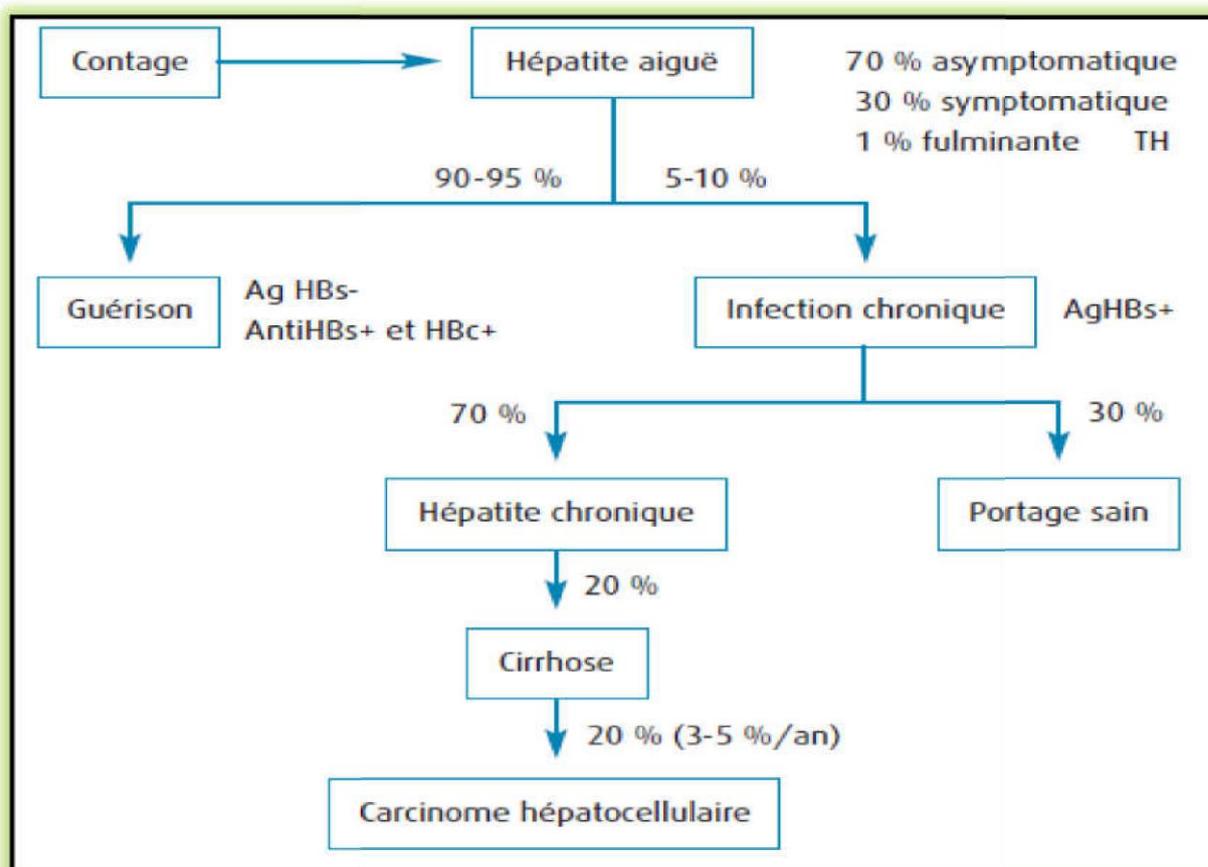


Figure 07 : Histoire naturelle de l'infection virale B (Pol., 2006).

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

I.5.1. antigènes et anticorps :

- ✓ **Ag HBs** : l'AgHBs est le marqueur sérologique nécessaire à tout diagnostic d'infection par le VHB. Il apparaît dans le sang pendant la phase d'incubation, 1 à 6 semaines avant les signes cliniques ou biochimiques. Il disparaît pendant la phase de convalescence des hépatites aiguës qui guérissent. Sa disparition signe l'évolution favorable et sa persistance pendant plus de 6 mois définit le passage à la chronicité.
- ✓ **l'anticorps anti-HBs** permet d'affirmer la guérison de l'hépatite aiguë B ; il apparaît en général 2 à 8 semaines après la disparition de l'AgHBs et le plus souvent après amendement des signes cliniques. L'anticorps anti-HBs persiste au moins 10 ans. C'est un anticorps neutralisant dont la présence permet d'affirmer l'efficacité d'un vaccin (Marcellin P et al., 2005).
- ✓ **L'Ac anti HBe** : marque la fin de la réplication virale et l'entrée dans la guérison. (Nguyen., 2014).
- ✓ **l'AgHBc** : ne se fait pas en routine clinique. En effet, il est présent à la surface des hépatocytes infectés où il est la cible de la réponse immunitaire, responsable de la destruction cellulaire. Il est détectable en immuno-histochimie à des fins expérimentales. Par contre l'anticorps anti-HBc dirigé contre la capsid du VHB est le marqueur de choix pour témoigner d'un contact avec le VHB. En effet, on le retrouve à la fois dans les infections actives et guéries.
- ✓ **Les IgM anti-HBc** : apparaissent 1 à 2 semaines après l'apparition de l'AgHBs, signant la primo-infection et peuvent persister plusieurs mois. Puis apparaissent les **IgG anti-HBc**, que l'infection ait été aiguë et guérie ou qu'elle ait évolué vers la chronicité. Ceux-ci persistent quasiment à vie (Marcellin P et al..2005).
- ✓ **L'anticorps anti-HBc** : est un meilleur marqueur sérologique d'infection ancienne que L'Ac anti -HBs, car il n'est pas produit par la vaccination. Il est présent lors de la fenêtre sérologique où il y a absence de l'AgHBs et de l'anticorps anti-HBs.
- ✓ **l'AgHBe** : est sécrété sous forme soluble dans le sang. Sa présence signe une réplication active du VHB. Elle est généralement parallèle à la présence d'ADN viral dans le sang. Cette présence est un élément important en faveur de la contagiosité du patient.
 - La disparition de l'AgHBe est plus précoce que celle de l'AgHBs. Associée à l'apparition d'anticorps anti-HBe, elle définit la séroconversion dans le système HBe.

Cette séroconversion n'est pas un signe formel de guérison, mais un élément pronostique favorable, généralement associé à l'arrêt de la réplication virale. Dans 1 à 2% des cas de séroconversion dans le système HBe, l'ADN viral reste détectable dans le sérum, définissant le groupe des hépatites B chroniques à AgHBe négatif. (Marcellin P et al..2005).

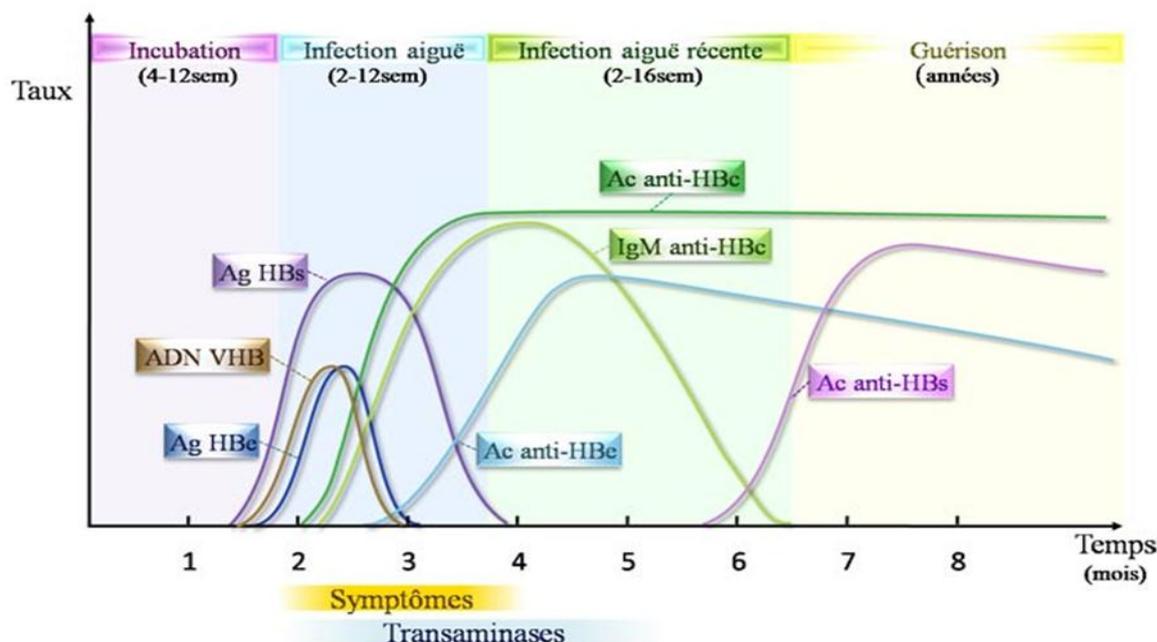


Figure 08 : L'évolution des marqueurs du VHB chronique (Memobio,2012)

Les figures 9 et 10 illustrent la cinétique des marqueurs virologiques dans le sérum au cours de l'hépatite B aiguë et chronique, alors que le tableau 2 récapitule l'ensemble des situations sérologiques qu'il est possible de rencontrer au cours de l'infection chronique par le VHB.

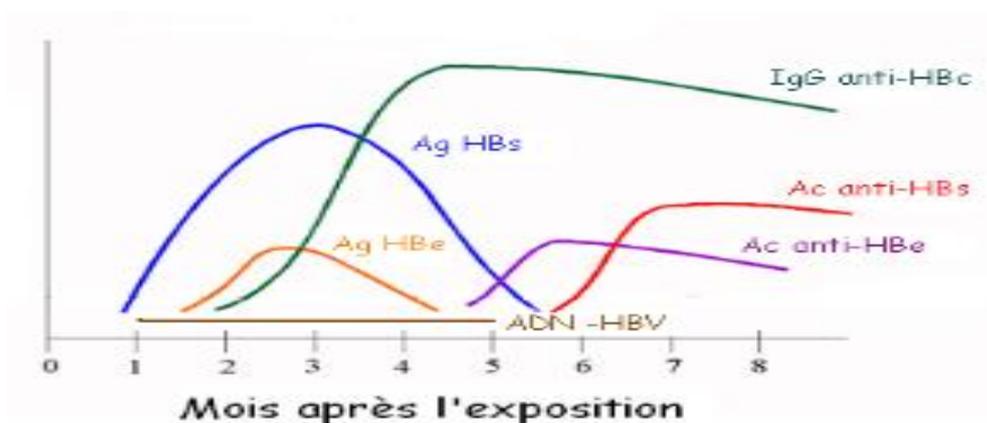


Figure 09 : Cinétique de marqueurs sériques de l'Hépatite virale B aiguë (Hureaux JM et al...2003).

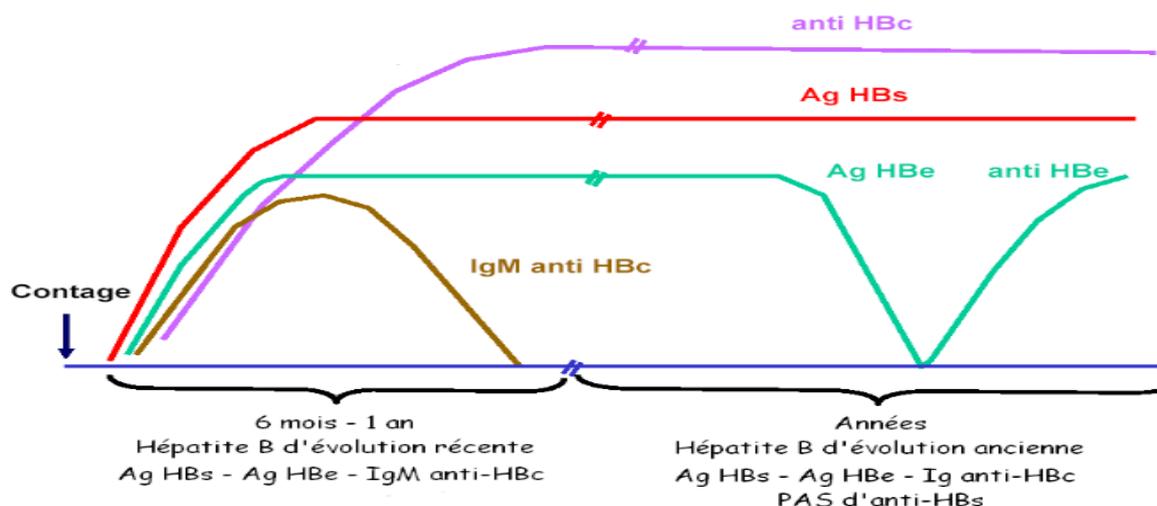


Figure 10 : Cinétique de marqueurs sériques de l'Hépatite virale B chronique (Hurieux JM et al., 2003).

	ANTIGÈNES		ANTICORPS			DNA
	Ag HBs	Ag HBe	Ac anti HBs	Ac anti HBc	Ac anti HBe	DNA du virus
Hépatite aiguë au début	+	+	-	-	-	+
Hépatite aiguë phase d'état	+	+	-	+(IgM)	-	+
Hépatite aiguë phase post-ictérique	V	-	V	+(IgM)	+	V
Guérison	-	-	+	+(IgM)	+	-
Hépatite chronique avec virus circulant	+	+	-	+	-	+
Hépatite chronique sans virus circulant	+	-	-	+	+	-
Porteur asymptomatique avec virus circulant	+	+	-	+	-	+
Porteur asymptomatique sans virus circulant	+	-	-	+	+	-

Tableau 02 : Différentes situations sérologiques rencontrées au cours de l'infection à VHB.

I.6. Epidémiologie de l'hépatite virale B Chronique :

I.6.1. Prévalence et répartition géographique :

Malgré l'existence d'un vaccin efficace contre l'hépatite B et de médicaments puissants et bien tolérés, environ 250 millions d'individus sont porteurs chroniques de l'AgHBs dans le monde. Bien que la prévalence du VHB ait tendance à diminuer en Europe depuis les années 2000, elle reste élevée dans certains pays, en particulier en Afrique Sub-Saharienne et dans la région du Pacifique occidentale (Mongolie, Chine, Vietnam, ...) avec respectivement une prévalence de l'AgHBs de 8,8% et 5,3% (**Figure 11**). En France, la prévalence des anticorps anti-HBc estimée par l'enquête nationale de Santé publique France en 2004, était de 7,3%, soit environ 3,1 millions de personnes ayant été infectés par le VHB au cours de leur vie (Meffre et al., 2010). La prévalence de l'AgHBs (prévalence de l'infection chronique) était estimée à 0,65%. La prévalence de l'infection chronique était 8 fois plus importante chez les personnes nées dans un pays de forte endémicité (prévalence de l'AgHBs >8%).

Parmi les individus testés positifs pour l'AgHBs, environ 45% ignoraient leur statut sérologique. La surveillance des patients nouvellement pris en charge pour leur hépatite chronique B dans les Pôles de Référence en Hépatologie (2008-2012) a montré que la grande majorité d'entre eux étaient AgHBe-négatif, proportion plus importante que celle rapportée dans l'étude de (Zarski et al., publiée en 2006) (72%). A la prise en charge, plus de la moitié des patients avait un ADN du VHB inférieur à 2000 UI/mL. Les génotypes D (34%), E (27%) et A (26%) étaient les plus fréquents. La surveillance de l'hépatite B chez les usagers de drogues injectables (enquête ANRS-COQUELICOT 2011-2013) montrait une séroprévalence de l'AgHBs de 2,1%. La surveillance de l'hépatite B chez les HSH (enquête PREVAGAY 2009) montrait une séroprévalence de l'AgHBs de 1,4% (Sauvage et al., 2015).

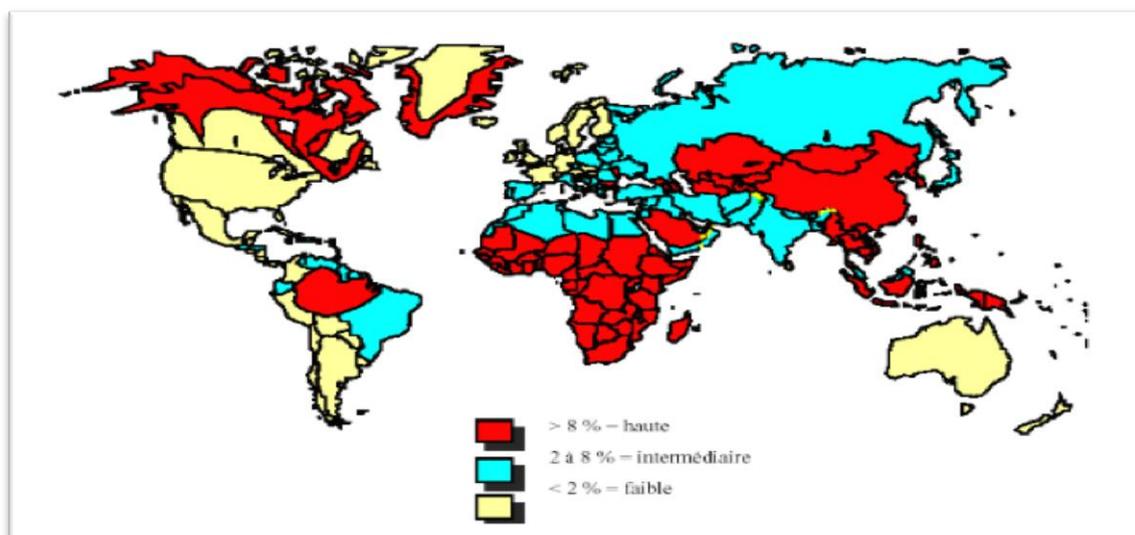


Figure 11 : Prévalence de l'infection chronique en 2013(Mahonye FJ.Update.. 1999 .)

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

Le virus de l'hépatite B est transmis par le sang ou d'autres fluides corporels (sperme et sécrétions vaginales). Les modes d'infection les plus fréquents résultent de l'exposition à de petites quantités de sang ou de fluides corporels, se produisant lors de la consommation de drogues injectables, des injections à risque, de soins à risque, de la transfusion de sang ou de produits dérivés pour lesquels il n'y a pas eu de dépistage, de rapports sexuels non protégés ou encore de la mère à l'enfant. Il existe 3 principaux modes de transmission : la transmission percutanée, la transmission sexuelle, la transmission de la mère à l'enfant (transmission verticale).

A- Transmission percutanées : à l'origine de la transmission du VHB comprennent la transfusion de sang ou de produits sanguins, l'utilisation de matériel médical contaminé lors de soins, l'usage de drogues injectables, le tatouage et le piercing. (Sangaré et al., 2009)

B- Transmission sexuelle : les comportements sexuels à risque représentent un mode de transmission fréquent. Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) constituant un groupe à haut risque.

C- La transmission verticale : de la mère à l'enfant au moment de l'accouchement a bien été documentée, ainsi que le risque majeur de passage à la chronicité de l'infection virale B chez l'enfant.(Nguen., 2014)

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 Mêmes famille et dans les collectivités.
- 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 :

- Des personnes qui ont fréquemment besoin de sang ou de produits sanguins, des patients sous dialyse et des bénéficiaires d'une transplantation d'un organe solide.
- Des personnes en détention.
- Des consommateurs de drogues injectables.
- Des contacts domestiques et sexuels des personnes porteuses d'une infection chronique par le VHB.
- Des personnes ayant des partenaires sexuels multiples.
- Du personnel soignant et d'autres agents susceptibles d'être exposés à du sang ou à des produits sanguins dans l'exercice de leur travail.
- Des voyageurs n'ayant pas reçu une série vaccinale complète contre le VHB qui devront se voir proposer une vaccination complémentaire avant de rejoindre des zones d'endémie.

- 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. Santé publique France. Saint-Maurice (France) ; 2019.

I.7.2. Les mesures vaccinales :

La vaccination est pratiquée de façon courante depuis les années 80 et repose sur l'injection de l'AgHBs destinée à induire la production d'anticorps anti-HBs neutralisants. Les vaccins actuellement disponibles sont produits par génie génétique et contiennent de l'AgHBs recombinant et éventuellement d'autres sous unités de l'enveloppe virale (Marcellin Pet al., 2005).

La vaccination est indiquée chez tous les nouveau-nés, tous les sujets à risque d'infection par le VHB (toxicomanes, sujet avec multiples partenaires sexuels, acteurs des soins médicaux) et les femmes enceintes des pays où la vaccination anti-VHB n'est pas pratiquée (Marcellin Pet al., 2005).

Les vaccins sont administrés par voie intramusculaire selon un schéma classique de 3 doses (0, 1 et 6 mois). Au-delà de ces 3 injections, il n'est plus nécessaire d'effectuer des rappels systématiques, la diminution du titre des anticorps anti-HBs sous le seuil de 10 mUI/ml ne signant pas l'absence de protection.

I.8. Traitement des Hépatites virale B Chroniques :

I.8.1 Traitement curatif :

I.8.1.1 Principes généraux :

A la phase aiguë de l'hépatite virale B, le traitement antiviral spécifique est inutile. Seules des mesures symptomatiques peuvent être prises, associées à l'éviction de l'alcool et des médicaments métabolisés par le foie. Une transplantation hépatique d'urgence est nécessaire dans la forme fulminante.

Le traitement antiviral spécifique trouve sa place dans l'hépatite chronique B, l'objectif étant d'obtenir l'arrêt de la réplication virale, afin de prévenir l'évolution naturelle de la maladie vers les complications.(Marcellin P et al., 2005).

La réponse au traitement comporte 3 phases :

- ✓ **La Phase I :** marquée par une diminution de la réplication virale, traduite par une diminution de l'ADN viral sérique. L'activité de l'hépatite chronique régresse, la fibrose se stabilise et peut même diminuer ;
- ✓ **La Phase II :** intervient lorsque l'activité antivirale est suffisamment forte et prolongée, accompagnée d'une réponse immunitaire adaptée avec la clairance des hépatocytes infectés. Une séroconversion HBe peut intervenir et le risque de réactivation est faible.
- ✓ **La Phase III :** marquée par une réplication virale complètement interrompue (l'ADN indétectable). La séroconversion HBe est stable, l'AgHBs disparaît avec ou sans apparition des anticorps anti-HBs. Le risque de réactivation spontanée est nul et l'activité disparaît.

I.8.1.1.2. Antiviraux actuellement disponibles :

Actuellement en France, trois molécules ont l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'hépatite virale chronique B. il s'agit de l'interféron, de la lamivudine et de l'adénofovir. (Marcellin P et al..2005)

A. Interféron :

Les interférons sont des glycoprotéines de la famille des cytokines endogènes sécrétées par les lymphocytes et les macrophages activés, en réponse à de nombreux stimuli en particulier les infections virales. Il en existe deux types d'activités biologiques différentes. Ce sont : l'interféron standard et l'interféron alpha 2a sous forme pelée.

- Les interférons ont 3 types d'activité anti virale :

- Inhibition de la transcription des ARNm et de l'encapsidation du génome viral.
- Stimulation des lymphocytes TCD8+ cytotoxiques et augmentation de l'expression des molécules HLA de classe I membranaires, aboutissant à une présentation plus efficace des antigènes viraux aux lymphocytes T cytotoxiques.
- Activité anti tumorale.

B. Interféron standard :

On distingue : l'interféron alpha 2a (Roféron A®) et l'interféron alpha 2b (Intron A®).

L'interféron entraîne une réponse virologique prolongée (séroconversion stable 24 semaines après l'arrêt du traitement) dans 20 à 40% des cas. (Marcellin P et al..2005).

La durée du traitement est de 24 semaines dans les cas d'hépatite chronique B AgHBe positif et au moins 48 semaines en cas d'AgHBe négatif. .(Marcellin P et al..2005)

Les effets secondaires de l'interféron sont fréquents et nombreux, mais peu graves et réversibles à l'arrêt du traitement ; le plus fréquent est le syndrome grippal, habituellement modéré. D'autres sont plus rares mais peuvent être graves ; tels que : le syndrome dépressif, la décompensation d'une psychose préexistante et la dysthyroïdie. Sont également possibles : asthénie, amaigrissement, alopecie, troubles du sommeil, troubles de la concentration, troubles de l'humeur, sécheresse cutanée et biologiquement une neutropénie et une thrombopénie.

C. Interféron pelé :

L'interféron pelé est l'interféron standard, conjugué à une molécule de polyéthylène glycol (PEG). Cette conjugaison permet de diminuer la clairance rénale de l'IFN, augmentant ainsi la demi-vie plasmatique de la molécule. La concentration plasmatique est donc plus stable, permettant une seule injection par semaine.

L'IFN PEG administré en une injection par semaine est plus efficace, dans le traitement de l'hépatite chronique B AgHBe positive, que l'IFN standard en trois injections par semaine.

La tolérance est comparable à celle de l'IFN standard. Il existe sous le nom d'interféron alpha 2a sous forme pelée (Pegasus®) Castéra L et al., 2001).

D. Lamivudine (voie oral) :

Un puissant inhibiteur de la réplication du VHB par inhibition des activités ADN- et ARN-dépendantes de l'ADN polymérase des hepadnavirus La durée du traitement par lamivudine et l'adénofovir est mal connue. (Marcellin P et al ., 2005)

E. l'adéfovir (voie orale) :

L'entécavir a une activité inhibitrice de la transcriptase inverse (Wagner et al., 2004).

I.8.2.Les Objectifs thérapeutiques sont :

L'interféron standard est actuellement la molécule recommandée en première intention dans le traitement de l'hépatite chronique B (De Francis R Harenguet A et al..2005). En pratique il

est supplanté par l'INF PEG, étant donné son efficacité et sa meilleure maniabilité (Marcellin P et al., 2005).

En cas d'échec ou de contre-indication au traitement par interféron, la lamivudine ou l'adénofovir doivent être utilisés.

La durée du traitement par la lamivudine et l'adénofovir est mal connue. En cas de séroconversion HBe, la règle est de poursuivre le traitement pendant 3 à 6 mois, afin de réduire le risque de réactivation. En l'absence de séroconversion dans l'hépatite chronique B AgHBe positif ou dans le cas d'hépatite chronique AgHBe négatif, le traitement doit être poursuivi tant qu'il est efficace, c'est-à-dire tant qu'il n'y a pas de réactivation due à une résistance (LiawYF., 2003).

I.8.3. Indications du traitement antiviral :

Le traitement antiviral ne s'envisage que dans le cadre des hépatites B chroniques. Le principal facteur à prendre en compte est la gravité de la maladie hépatique, déterminée par la PBH.

Le traitement est indiqué chez les patients ayant une activité modérée ou sévère (activité METAVIR= A2) et/ou une fibrose sévère (fibrose METAVIR=F2).

Les patients ayant une activité hépatique minimale et/ou une fibrose minimale ne doivent pas être traités, mais surveillés de façon régulière, afin d'instaurer un traitement en cas d'apparition d'une activité modérée ou sévère.

Les patients AgHBs positifs avec des manifestations extra hépatiques doivent être traités si la multiplication est active et jugée responsable de ces manifestations.

Stade des complications, les patients doivent être traités . (Marcellin P et al..2005 ; De Francis R, Hadengue A, et al.. 2003).

I.9. Diagnostic des hépatites virales B chroniques :

L'infection aiguë par le **VHB** est diagnostiquée en raison de la présence de l'antigène HBs et de l'immunoglobuline M (IgM) dirigée contre l'antigène de la nucléocapside (anticorps anti-HBc) dans le sang. Pendant la phase initiale de l'infection, les patients sont également positifs pour l'antigène HBe.

Le diagnostic en laboratoire d'une infection par le VHB repose principalement sur la détection de l'antigène de surface de ce virus, HBs. L'OMS recommande de tester tous les dons de sang à la recherche du VHB, pour contribuer à garantir la sécurité des transfusions et éviter la transmission accidentelle de ce virus à des personnes bénéficiaires de produits sanguins.

- Une infection aiguë par le VHB est caractérisée par la présence de l'antigène HBs et de l'immunoglobuline M (IgM), constituée d'anticorps dirigés contre l'antigène de cœur, HBc. Au cours de la phase initiale de l'infection, les malades sont également séropositifs pour l'antigène e de l'hépatite B (HBe). Cet antigène est habituellement un marqueur de l'intensité de la réplication du virus. Sa présence indique que le sang et les liquides corporels de l'individu infecté sont fortement infectieux.
- Une infection chronique est caractérisée par la persistance de l'antigène HBs pendant au moins 6 mois (avec ou sans présence concomitante de l'antigène HBe). La persistance de HBsAg est le principal marqueur de risque pour l'apparition d'une maladie hépatique chronique et d'un cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) à un stade ultérieur de la vie. (19 juillet 2019).

I.9.1. Principe des tests de dépistage pour la détection de l'antigène HBs :

A. Test Rapide D'orientation Diagnostique (TROD) :

Un outil complémentaire au test sanguin classique Comme la majorité des TROD VHB développés à ce jour, le seul TROD actuellement commercialisé en France ne détecte que l'un des trois marqueurs de la maladie (l'antigène HBs). Ce TROD permet ainsi d'identifier les personnes infectées par le virus, mais pas celles qui n'ont jamais été contaminées par le VHB et qui pourraient bénéficier d'une vaccination (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'oeil 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'analytse 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).

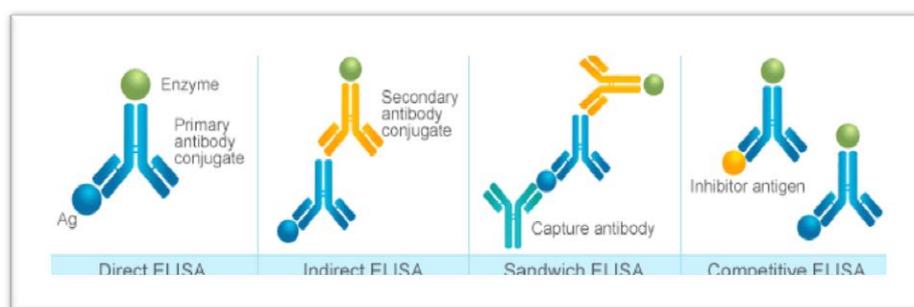


Figure 12 : les quatre types d'ELISA - CUSABIO

I.9.2. 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 un type de technique : les méthodes d'amplification de la cible, de type polymérase chaîne réaction (PCR)

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

Des techniques basées sur le principe de la PCR (Polymérase Chain Réaction) classique ou en temps réel. La sensibilité est meilleure avec des seuils de détection à 200 copies par ml, voire à 64 copies par ml pour les techniques de PCR en temps réel (Coblas Taman). Il y a actuellement tirée peu de donnée pour trouver une signification clinique aux différents niveaux des charges virales cependant de nombreuses études anciennes laissent penser que le niveau de 105 copies/ml, seul de sensibilité des techniques n'utilisant pas la PCR, représente le seuil au-dessous l'hépatite serait non progressive et inactive (De Francis R, Hadengue A et al., 2003).

I.10. Suivi biochimique et hémobiologique de l'hépatites virale B Chronique :

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

- **Les transaminases :**

Les transaminases sont des enzymes dont l'activité sérique est augmentée au cours de lésions principalement au niveau du foie, du coeur, des reins ou des muscles. Leur dosage est utile dans le diagnostic de pathologies hépatiques ou du muscle cardiaque. On distingue 2 types de transaminases : alanine aminotransférase (ALAT) prédominante dans le foie et aspartateaminotransférase (ASAT), prédominante dans les muscles et particulièrement au niveau du myocarde. L'activité sérique de l'ALAT est généralement augmentée de façon importante (généralement >10 fois la limite supérieure de la normale) au cours d'une hépatite aiguë B. Au cours de l'infection chronique, l'activité sérique des transaminases peut être normale, modérément augmentée ou franchement augmentée.

- **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 cholestase intra (hépatite, cirrhose) ou extra hépatique (obstruction biliaire) (Pascal&Christiane., 2007).

- **L'albumine :**

L'albumine est la protéine la plus présente en quantité dans le sang. Une baisse du taux d'albumine peut être le signe d'une insuffisance hépatique (Pascal&Christiane., 2007).

- **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, l'aide d'une formule mathématique brevetée combinant les dosages d'une 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 (Le dinghen *et al.*, 2008)

Partie

Expérimentale
Matériel et Méthode



II. MATERIELS ET METHODES

II.1. Cadre et objectifs de l'étude

Notre étude s'est déroulée en une période de 09 /01/2020 on 23/01/2020, au niveau du Centre de Transfusion Sanguine(CTS), établissement publique 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 obtenues pendant les deux années 2018 et 2019.

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 atteint 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 2018 et 2019.
- Visualiser, la prévalence de cette atteinte chez les deux groupes hommes et femmes.
- La présence d'une éventuelle coïnfection HBV-HCV.

D'un autre coté le suivi biologique des malades sous traitement, atteint d'une hépatite virale B chronique confirmée, réalisée d'une façon rétrospective sur dossier vise a montré

- 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., 2020).



Figure 13: Présentation de la région de Tébessa (MapInfo-Pro., 2020).

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 prénuptial, 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 2018 et 2019. 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 antiviral 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, biliribine totale, biliribine direct, Gamma GT, plaquettes, albumines sanguins.
- ✓ **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 **I'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 14 : Prélèvement et centrifugation de l'échantillon (Photo personnelle. 2020).

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.

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 gentamicine0.1% 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.	

<p>Diluant de l'enzyme conjugué (DIL CONJ)</p>	<p>Solution opalescent du tampon tris pH = 7 additionné de BSA et 1 % du sérum de souris normal</p>	
<p>Substrat/chromogène (SUBS TMB)</p>	<p>Des anticorps monoclonaux de souris anti-Ag HBs marqués à la peroxydase de raifort (HRP) + tampon tris pH=6.8</p>	
<p>Solution d'arrêt H₂SO₄ 0.3 M</p>	<p>Solution d'acide sulfurique</p>	

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

A- Protocole opératoire

La Technique Immuno-enzymatique ELISA (Dia.Pro diagnostic bioprobes)-HBS Ag Ultra de 4^{ème} génération comporte les étapes suivantes (Figure 15) :

- 1- Laisser le puit A1 vide(pour le blanc).
- 2- Distribuer le diluant pour échantillon : 20 ul(sauf le puit A1).
 - Distribuer les échantillons :100ul
 - Distribuer les controles :100 ul CP , 100ul CN en triple exemplaire
 - ✓ Incuber 60 minutes a 37°
- 3- Retirer la plaque de l'étuve et ajouter 50 ul du conjugué HRP (sauf le puit A1).
 - ✓ Incuber 30 minutes a 37°
- 4-Effectuer l'étape de lavage 5*(2fois)

5-Distribuer 50ul du chromogène A et 50 ul du chromogène B dans tous les puits YCOMPRIS LE PUIT A1

✓ Incuber 30 minutes a 37° a l'abri de la lumière

6- Ajouter 50ul stop solution dans tous les puits YCOMPRIS LE PUIT A1.

Lecture des densités optiques dans les 10 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction.



❖ Répartition de control positif

❖ Répartition de control négatif



❖ Répartition des échantillons

❖ Répartition de conjugate et de conjugué

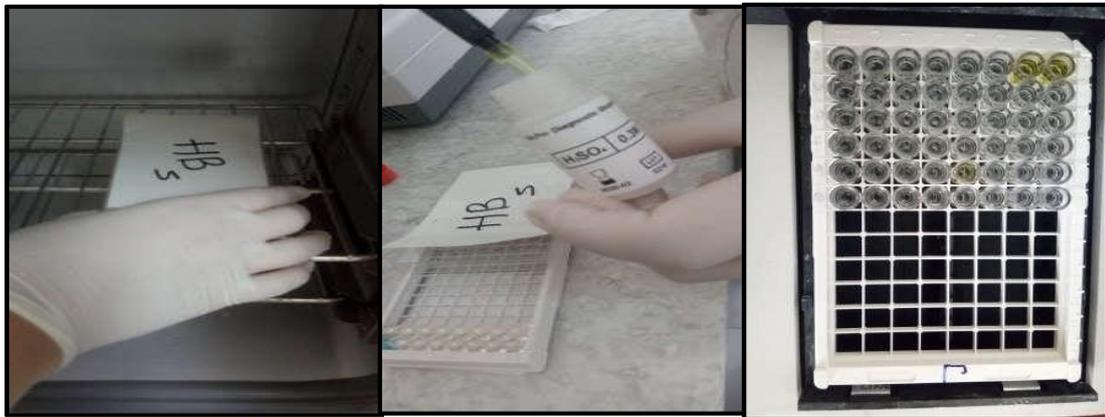


❖ Incubation à 37°C pendant 120 minutes



❖ cycle de lavage du 5-6 fois

❖ Mise en place du substrat



❖ 2^{ème} incubation à 37° C pendant 30 min

❖ Répartition de la solution d'arrêt



❖ Lecture des différentes absorbances

Figure 15: Différente étapes de la chaîne ELISA de type sandwich (Photo personnelle. 2020).

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 :

Paramètre	Conditions
Blanc	<0.080. DO : 450 nm
Control négatif (CN)	Moyenne de la DO après soustraction du blanc < 0.100 DO/450 nm
Calibrateur 0.5 UI/ML	S/Co \geq 2
Control positif	Supérieur 0.800 DO / 450 nm

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

• **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 :

$$\text{Valeur seuil (Cut-Off)} = \text{NC} + 0.06$$

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

A. 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).

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

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

- 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.

Résultats



III. RESULTATS

III.1. Etude prospective pendant la période de stage :

A.1.1. Dépistage selon l'âge

Pendant la période de stage le nombre total des malades adressés aux deux laboratoires pour un dépistage de L'Ag HBS était de : 37 (Figure 16).

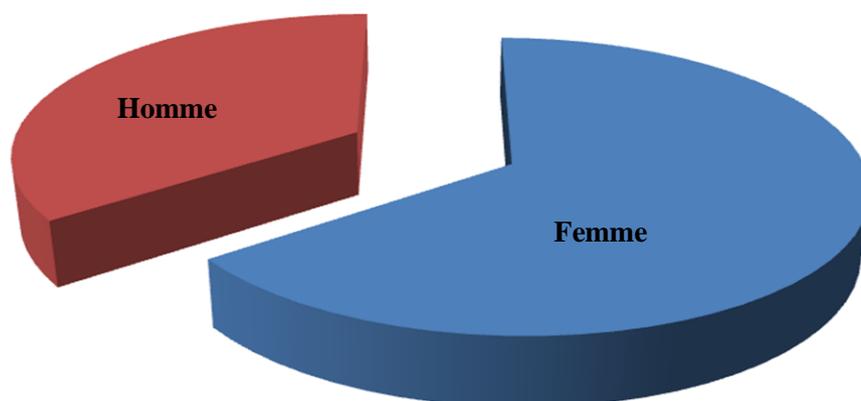


Figure 16 : Répartition des patients orientés pour un dépistage Ag HBs selon l'âge.

A.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 le sexe dont 23hommes et 14 femmes (Figure 17).

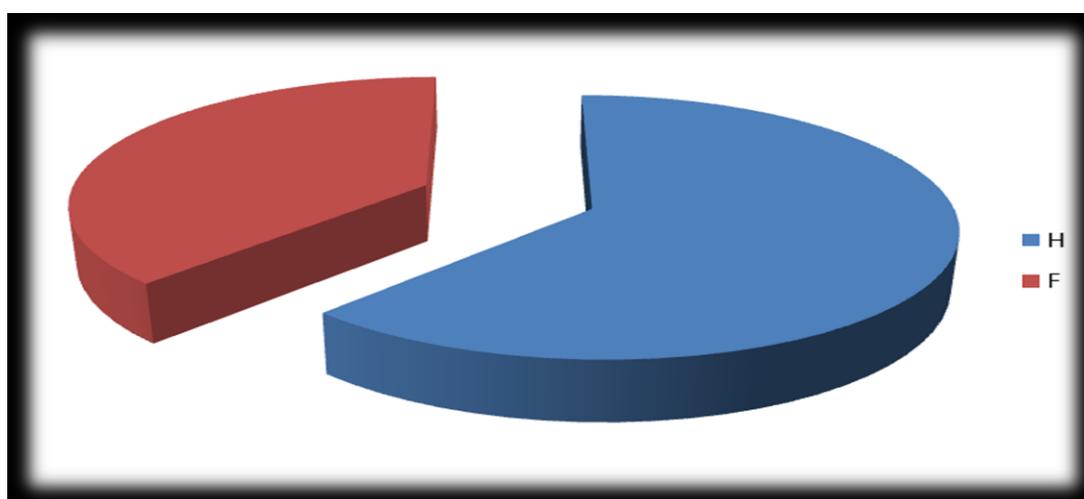


Figure 17 : Répartition des patients orientés pour un dépistage d'Ag HBs selon le sexe.

A.1.3. Dépistage positif de l'Ag HBs

Parmi la totalité des malades patients ont présentés un résultat 29 positif et 8 ce sont révélés négatifs (Figure 18 et 19).

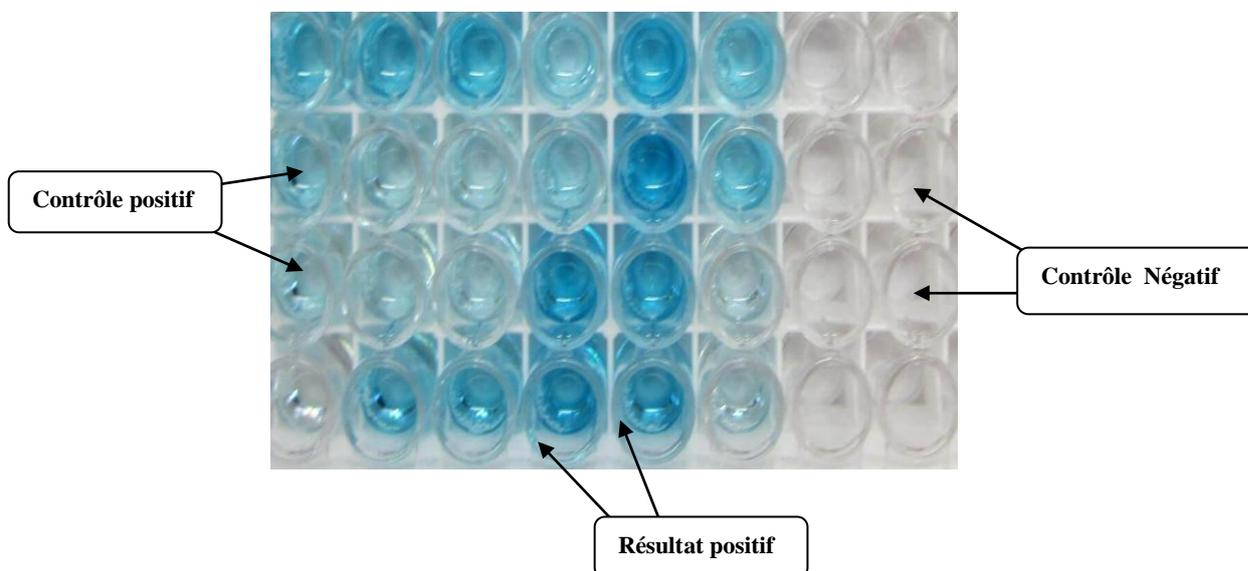


Figure 18 Résultat du Test Immuno-enzymatique (ELISA) Sandwich.

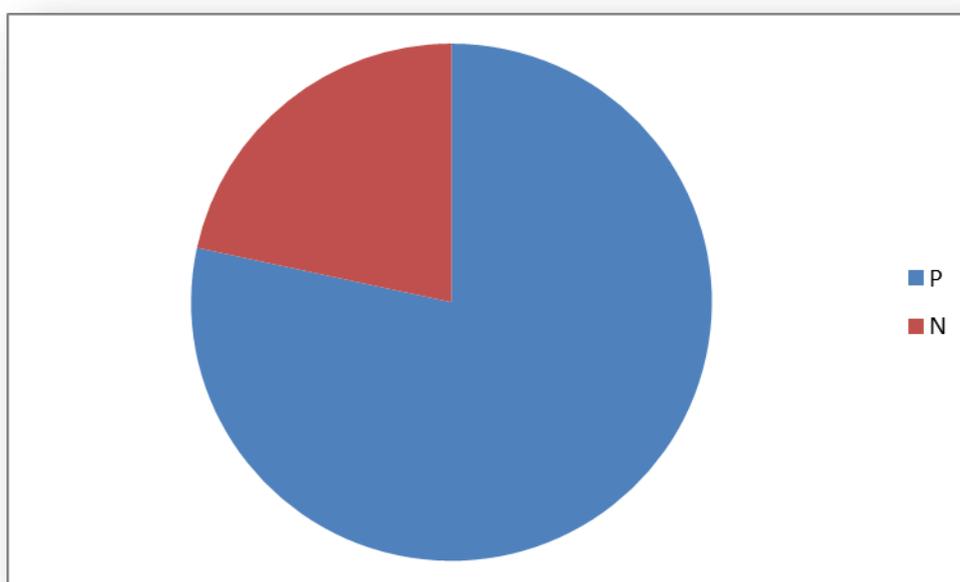


Figure 19 : Répartition des patients selon le dépistage positif et négatif de l'Ag HBs.

A.1.4. Test de dépistage positif selon l'âge

Parmi les 37 cas de dépistage positifs 36 étaient des adultes et 01 enfant.

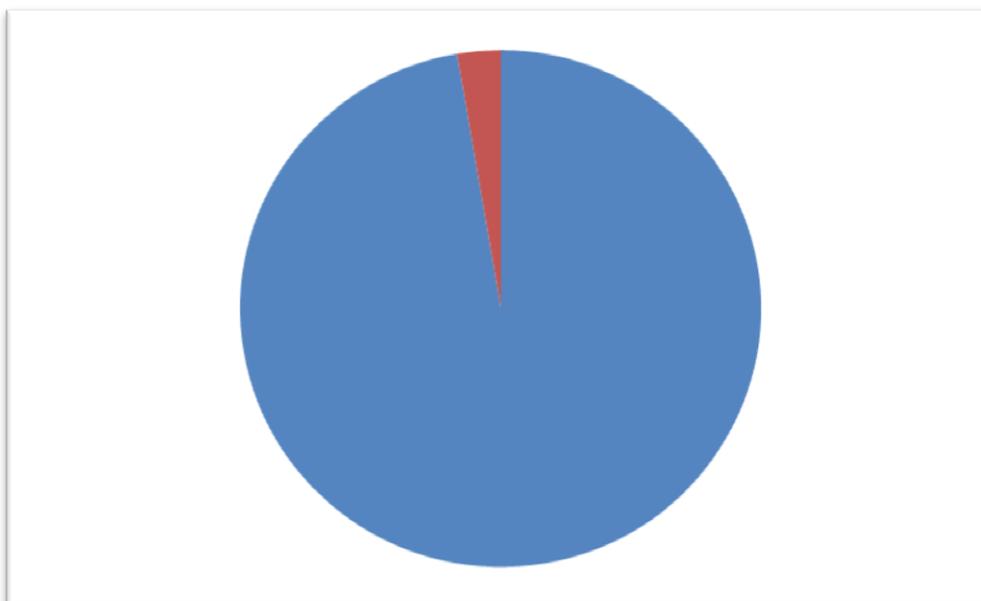


Figure 20 : Répartition des cas positifs selon l'âge.

A.1.5 Dépistage positif selon le sexe

Le dépistage a révélé une prédominance de positivité chez l'homme par rapport aux femmes 23 hommes et 14 femmes (Figure 21).

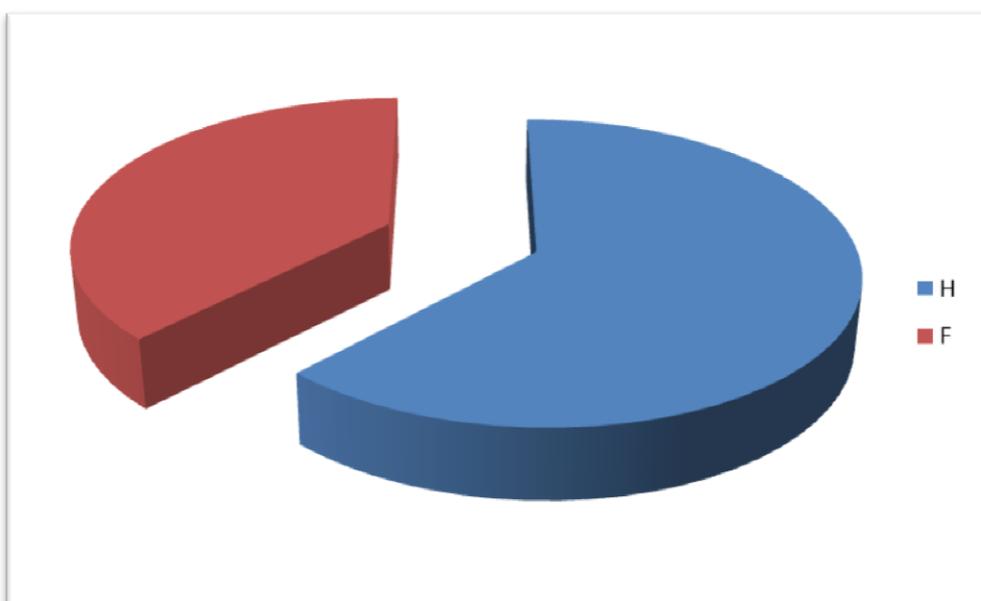


Figure 21 : Répartition des cas positifs selon le sexe.

A.1.6. Test de dépistage positif selon l'âge et le sexe :

- ✓ Les malades de 45-63 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 74 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 22).

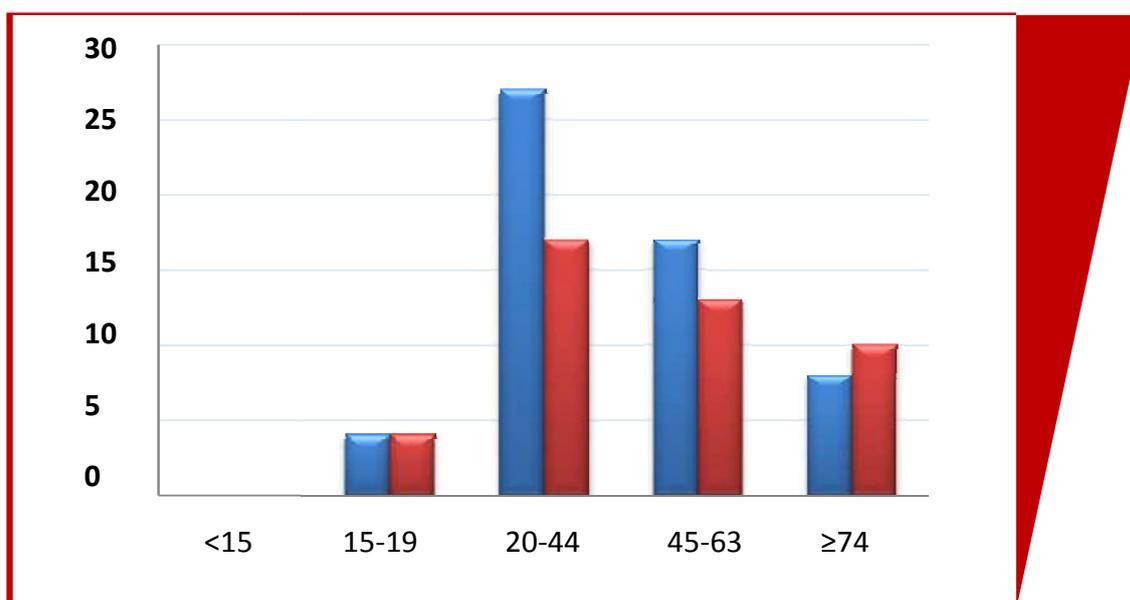


Figure 22 : Répartition des cas positifs selon les tranches d'âge et le sexe

A.1.7 Co-infection HBV-HCV :

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

III.2. Répartition des malades selon les facteurs de risques :

L'appréciation des Facteurs de risques chez les malades est difficile à établir, suiteau décalage dans le temps entre contamination effective et dépistage biologique de l'Ag HBs. Toutefois la notion de Soins dentaire était présente chezles actes chirurgicaux, le rapport sexuelles multipartenaires, transmission horizontalepar contact avec des malades porteurs de L'Ag HBs, l'hémodialyse et la toxicoma.

Facteur 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

Tableau 06: Répartition des patients selon les facteurs de risque de contamination.

III.3.Profil virologique :

III.3.1.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 37 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 37 malades qui ont déterminés ce bio marqueur : L'Ag HBe était négatif chez 23 patients L'Ag HBe était positif chez 14 patients L'Ag HBe était négatif et devenu positif chez 01 homme (100%) .(Figure 23)

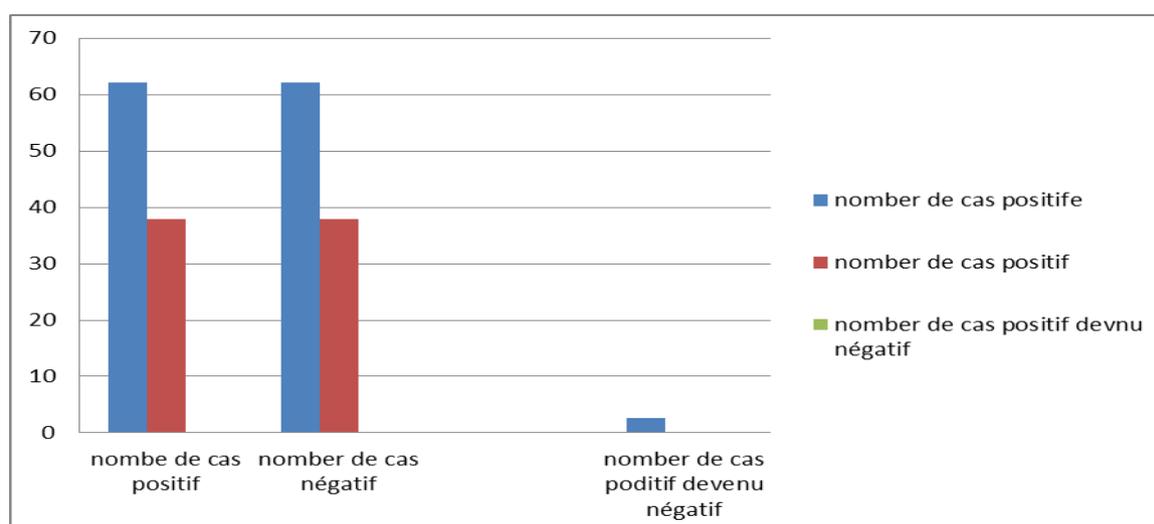


Figure 23 : Répartition des patients selon le marqueur sérologique Ag HBe.

A.3.Les AC anti HBe :

Parmi les 37 malades qui ont effectuées ce biomarqueur : L'AC anti HBe était négatif chez 11 patients.L'AC anti HBe est positif chez les 26 patients.

A.4.Les AC anti HBc

Les 37 malades qui ont déterminés ce biomarqueur :L'AC anti HBc était négatif chez 2 patients.L'AC anti HBc est positif chez les 35 patients .

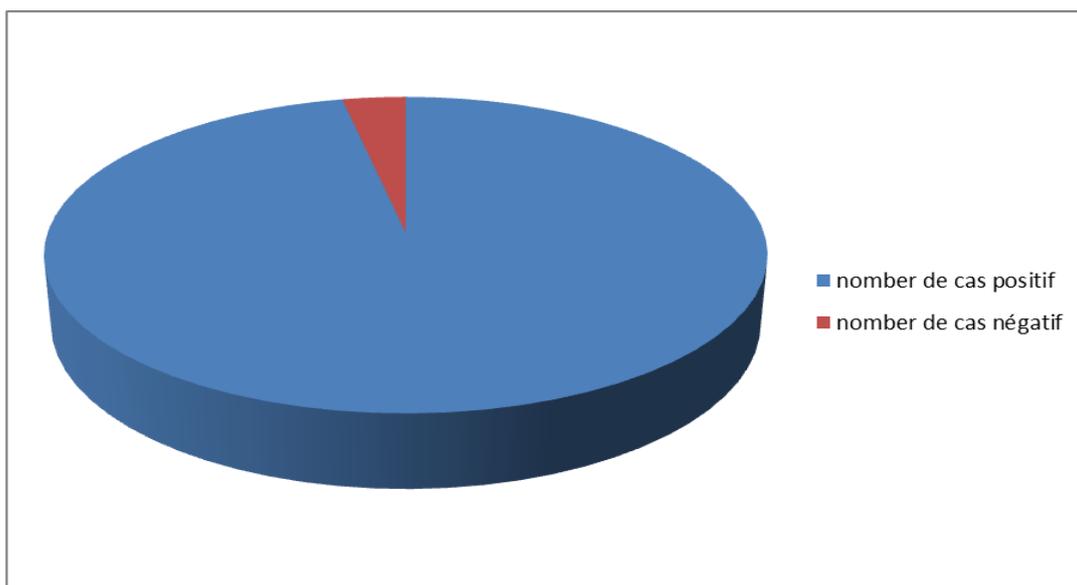


Figure 24 .Répartition des patients selon les marqueurs sérologiques (AC anti HBe).

III.4.Profil Biochimique :

A.1.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 $40 < \text{UI/ML}$ appréciation qui a été effectuée chez 31 malades parmi les 37.

- Un taux d'**ALAT** normale est été noté chez 13 patients , les **ALAT** étaient à des taux supérieur à N et $< 60 \text{UI/ML}$ chez 15 patients.
- Des taux d'**ALAT** supérieur à N et $< 90 \text{UI/ML}$ ont été noté chez 03 patients.

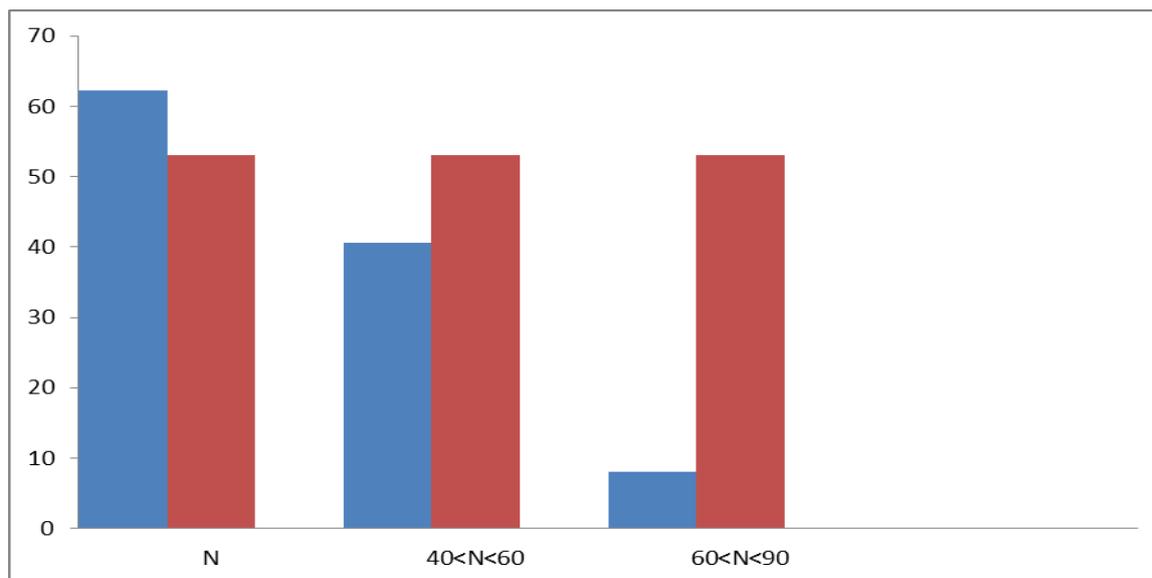


Figure 25: Variabilité des ALAT au cours de traitement.

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 25 malades parmi les 37.

- Un taux d’ASAT normale est été noté chez 14 patients.
- Les ASAT étaient à des taux supérieur à N et < à 80 UI /ML chez 06 patient .
- Des taux d’ASAT supérieur à N et < à 90 UI/ML ont été notés chez 05 paitent.

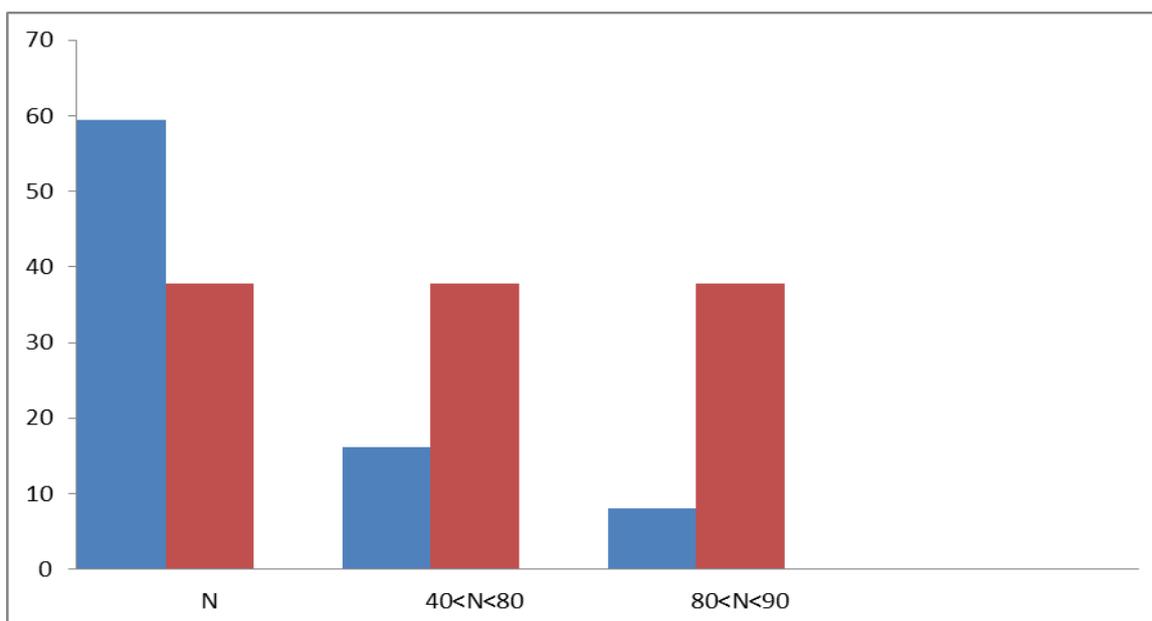


Figure 26 : Variabilité des ASAT au cours de Traitement.

B.Le taux d'albumine :

La valeur de l'albumine a été évalué par rapport à la valeur normale « N »(35-75) Une appréciation faite chez 08 malades parmi les 37.

- Un taux d'albumine normale est été enregistré chez 04 patient.
- l'albumine était à des taux supérieur à la N 75ett<à100g/L chez 01 patient.
- Des taux d'albumines inférieur à la valeur Normale 35g/L chez 03 patient.

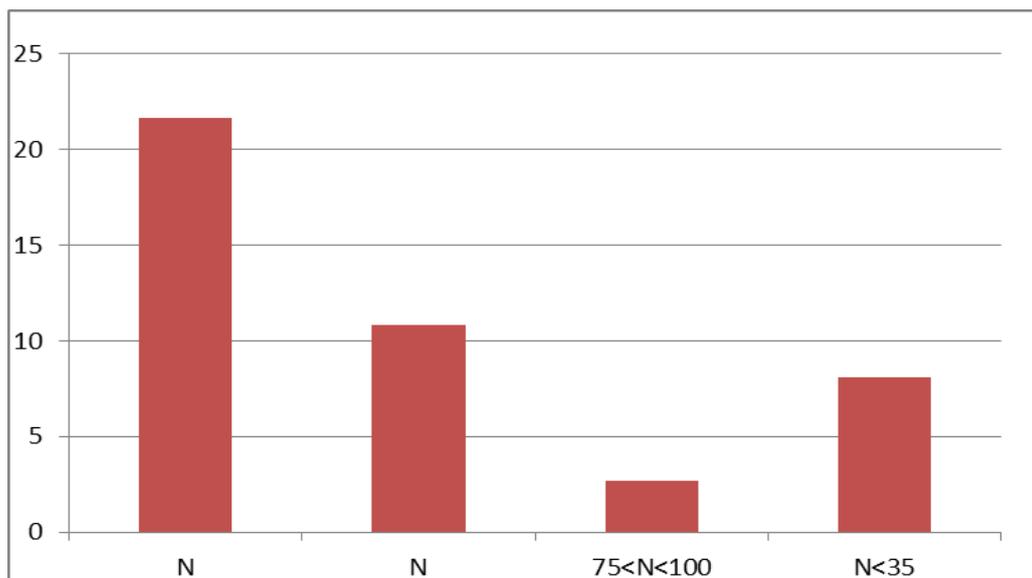


Figure 27 : Variabilité des valeurs d'albumine au cours de traitement.

C.Un taux de Gamma GT :

Les valeurs des Gamma-glutamyltransfférases (**Gama GT**) ont été évalués par rapport à l'intervalle normaleN qui entre (08-50UI/L)une appréciation fait chez 35 malades parmi les37.

- Un taux de Gamma GT normale est été noté chez 31patient.
- le Gamma GT était à des taux supérieur à N11UI/Lchez04 patient.

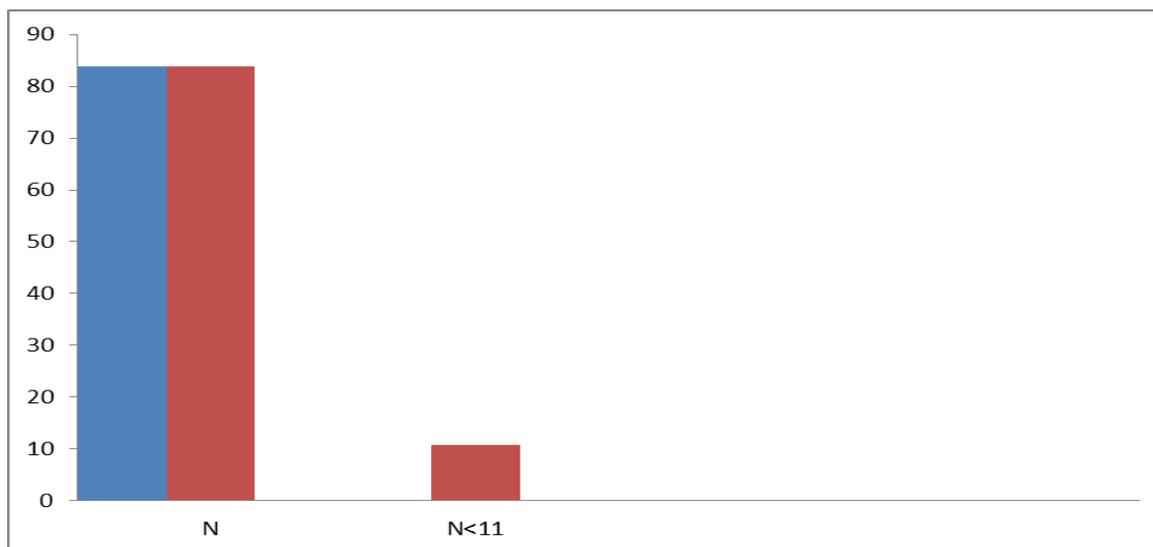


Figure 28 : Variabilité des taux **Gamma GT** au cours de traitement.

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 apperéciation fait chez 36 malades parmi les 37.

- Un taux de bilirubine totale normale est été noté chez 28patient .
- Les bilirubines totales étaient à des taux supérieure à N 12et <à 24mg chez 06 patient.
- Des taux de bilirubine totale supérieure à 24 et inférieure à 40mg/l ont été notés chez 02ptients.

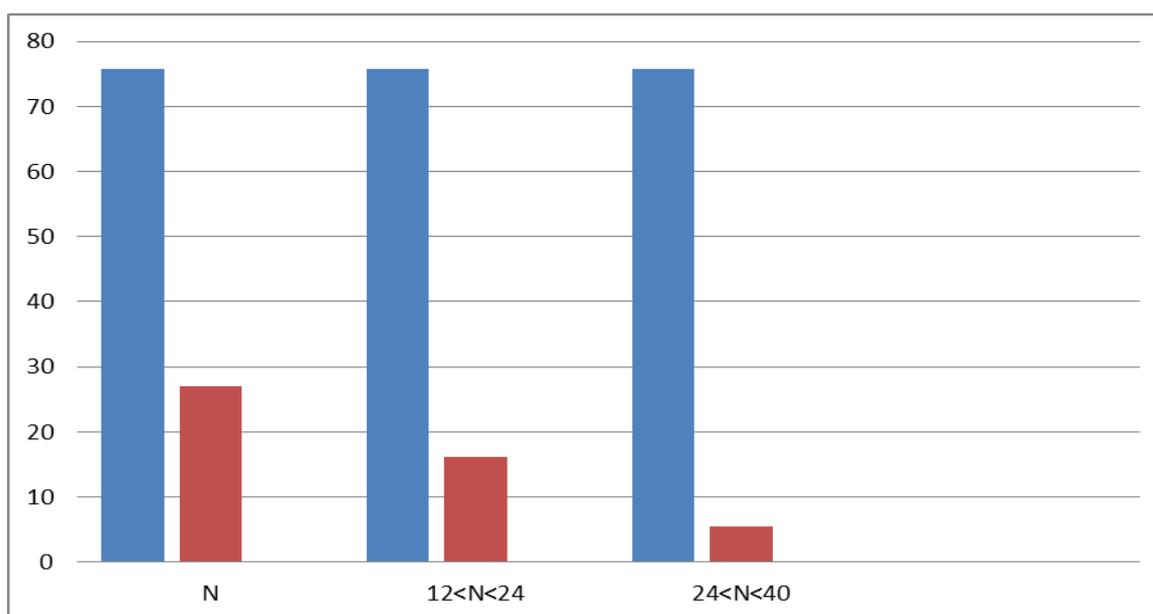


Figure 29 :Variabilité de la bilirubine totale au cours de traitement.

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 16 malades parmi les 37.

- Un taux de bilirubine direct normale est été noté chez 18 patients.
- La bilirubine direct était à des taux supérieur à N 4 et <à 8 chez 08 patient .
- Des taux de bilirubine direct supérieur à 8 et inférieur à 14 on noté chez 06 patient.

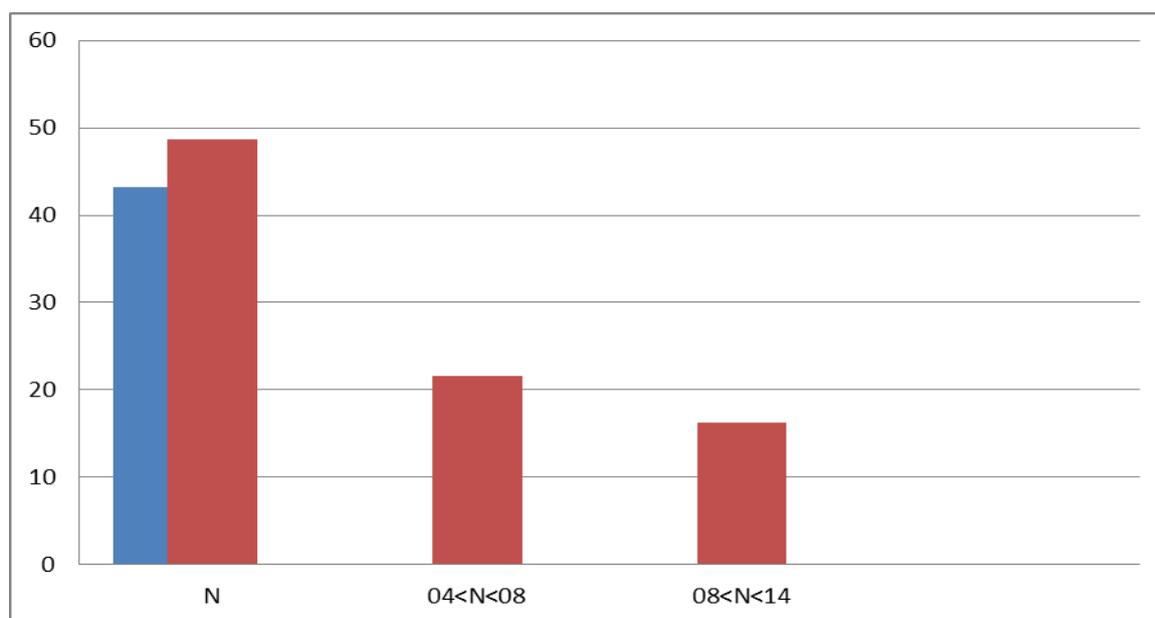


Figure 30 : Variabilité de taux de bilirubine directe au cours de traitement.

III.5. Le profil hématologique :

A. Le taux d'hémoglobine :

La valeur de l'hémoglobine a été évaluée par rapport à l'intervalle normale “N” qui est entre (11-16). Une appréciation faite chez 19 malades parmi les 37.

- Un taux d'hémoglobine normale a été noté chez 10 patients.
- L'hémoglobine à des taux inférieur à N 10 chez 9 patients.

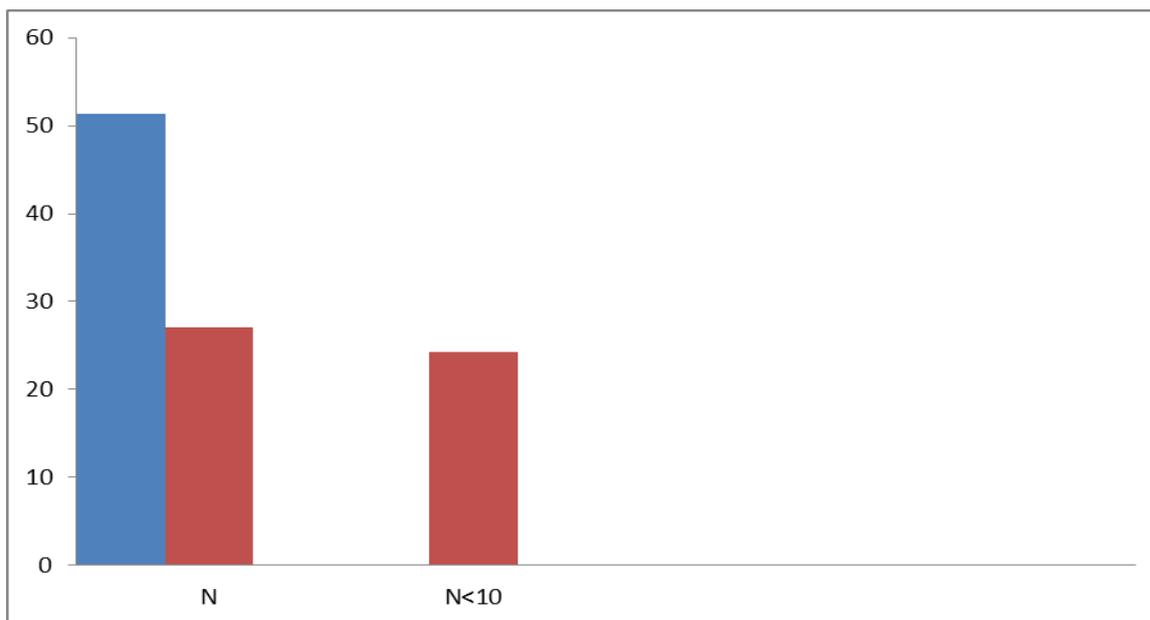


Figure 31: Variabilité de taux d’hémoglobine au cours de traitement

B. Le taux des plaquettes :

Les taux de plaquette ont été exprimées par rapport à la valeur normale “N” qui est entre (150-450 103 / μ l). Une appréciation faite chez **19**malades parmi les **37**.

- Un taux de plaquette normale a été noté chez **04**patients.
- Les Plaquettes à des taux inférieur à N 150 chez **15**patients.

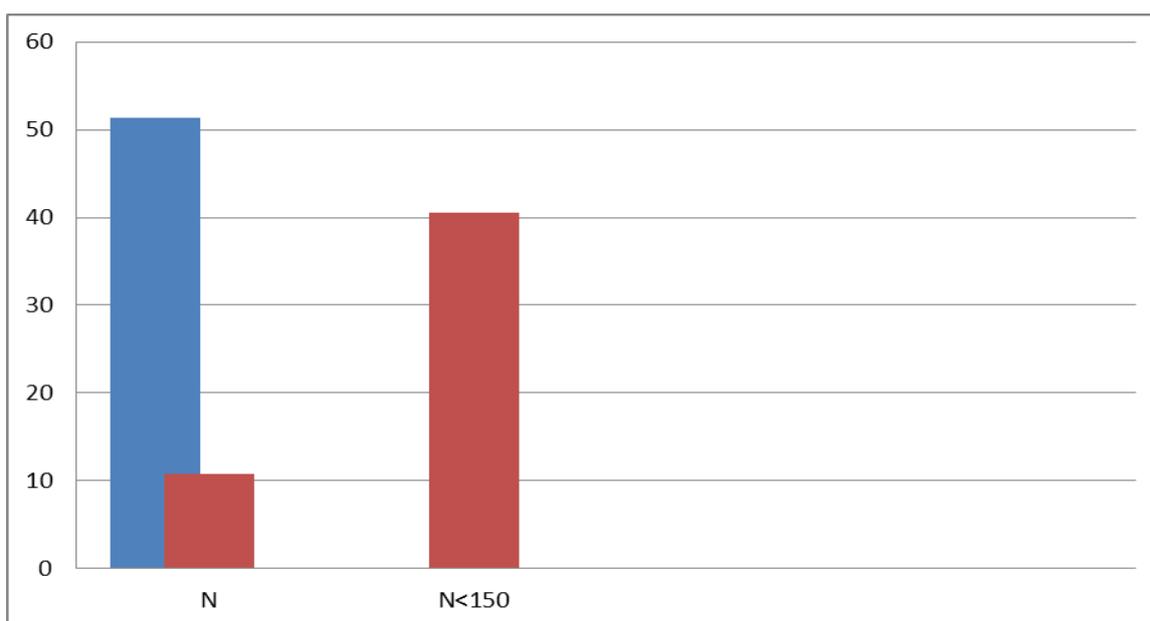


Figure 32: Variabilité de taux des plaquettes au cours de traitement

III.6.Complication de l'hépatite B chronique :

Le suivi des 37 patients a montré l'évolution de maladie hépatite B chronique vers la cirrhose chez 08 malades.

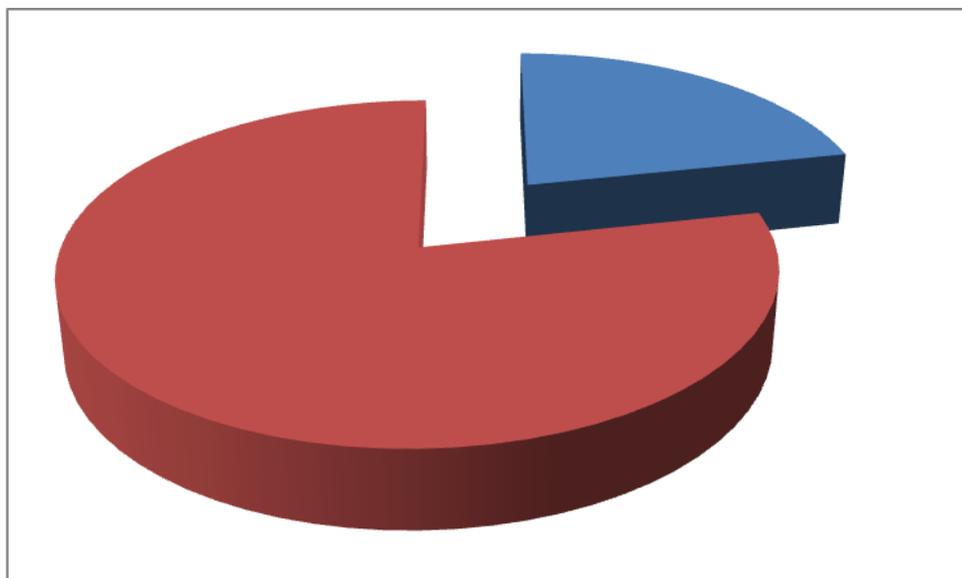


Figure 33 : Répartition des patients en fonction de l'évolution de la maladie vers la cirrhose.

➤ **Complication du HBC selon le sexe :**

L'évolution vers la cirrhose a été marquée chez 06 hommes.

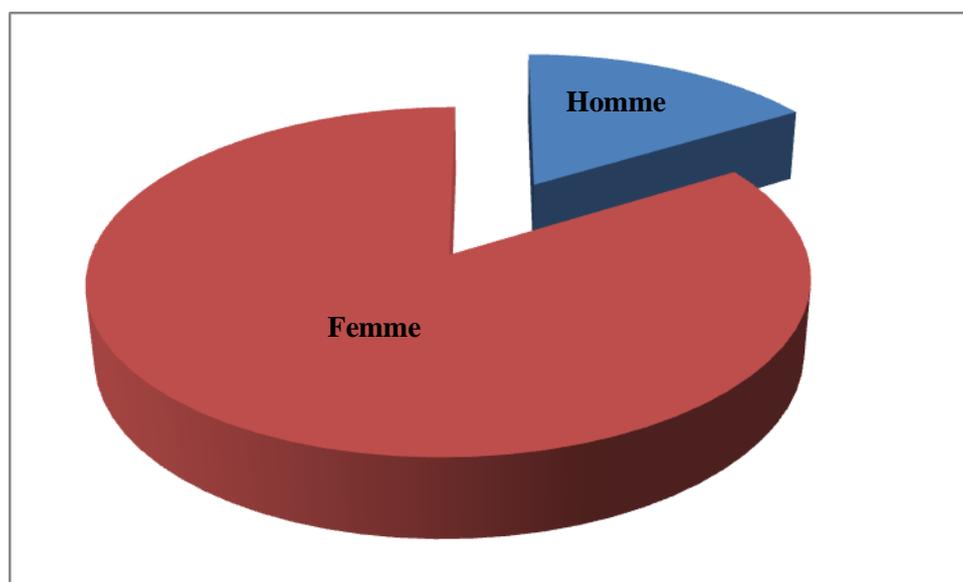


Figure 34 : Répartition des patients selon le sexe en fonction de l'évolution de la maladie vers la cirrhose

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 2019 et 2020 a 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 ciblée 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

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 - 63 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'**Ag HBs** était positif chez tous les 37 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 23 patients, dont 26 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 14 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).

La valeur normale d'ALAT est inférieure à la valeur humaine normale qui est inférieure à 40 UI et à 13 personnes, nous avons trouvé des valeurs normales d'ALAT et à 31 personnes, nous avons trouvé des valeurs élevées d'ALAT supérieures aux valeurs humaines normales et inférieures à 60 lorsque 15 personnes, nous avons trouvé l'ALAT supérieur aux valeurs humaines normales Et moins de 90, et nous en concluons selon l'étude que les valeurs du changement d'ALAT dans les changements de traitement signifient que tout ce qui augmente

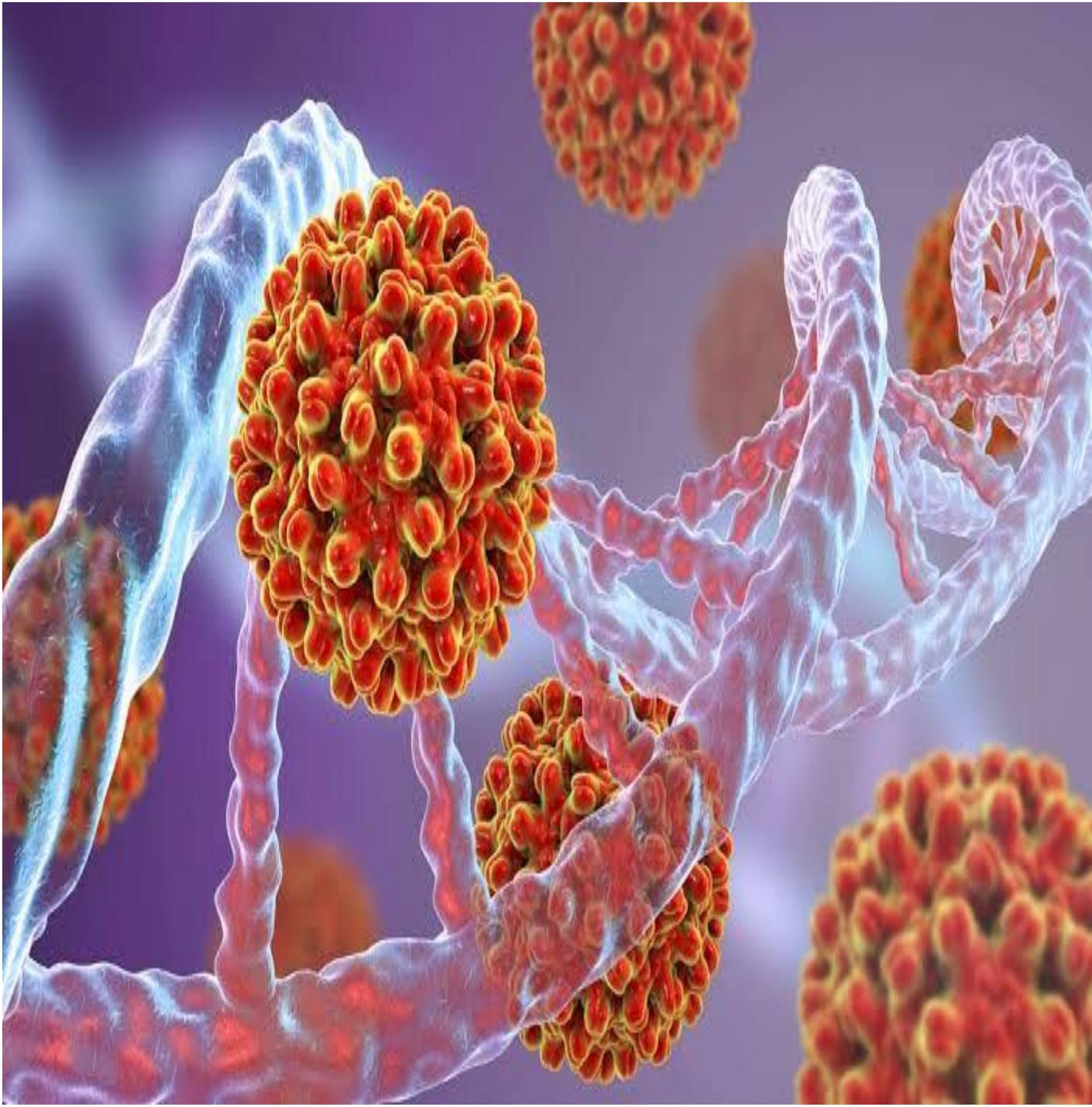
le pourcentage de traitement, les valeurs d'ALAT sont modérées et chaque diminution du pourcentage de traitement augmente les valeurs d'ALAT .

La valeur normale d'ASATest inférieure à la valeur humaine normale qui est inférieure à 40 UI et à 22 personnes, nous avons trouvé des valeurs normales d'ASAT et à 14 personnes, nous avons trouvé des valeurs élevées d'ASAT supérieures aux valeurs humaines normales et inférieures à 80 lorsque 6 personnes nous avons trouvé l'ASAT supérieur aux valeurs humaines normales Et moins de 90, et nous en concluons selon l'étude que les valeurs du changement d'ASAT dans les changements de traitement signifient que tout ce qui augmente le pourcentage de traitement, les valeurs d'ASAT sont modérées et chaque diminution du pourcentage de traitement augmente les valeurs d'ASAT.

Enfin, les perturbations biochimiques et hématologiques étaient minimes 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 del'Ag HBe, l'apparition des Ac anti HBe et la diminution de la charge virale chez la majorité des malades (26 malades parmi les 37),les malades sont rentrés dans une phase « non réplivative », les hépatocytes infectés répliquent le génome viral a minima. La faible expression des antigènes viraux et notamment de capsid e réduit donc l'attaque des cellules infectées par la réponse immune cellulaire (Fatima., 2016).

Ce travail a permis de déduire que les facteurs de risque majeurs sont constitués par les soins dentaires en premier lieu suivie des différents actes chirurgicaux. L'identification des facteurs de risque devraient être lancées 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).

Conclusion



CONCLUSION:

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%).
- 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, Bekaria.
- Le dépistage positif des **Ag HBs** était prédominant chez l'homme par rapport à la femme : 23 hommes (62.5%) et 14 femmes (37.5%) période de stage.
- notre étude on a noté l'absence de toute coinfection infection HBV_HBC.
- La tranche d'âge la plus touché dans notre travail est de 20 - 44 ans et de 45 - 63 ans, qui sont probablement les populations les plus exposé et qui non pas bénéficiés 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 37 malades qui ont été sous traitement.

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

Vérifier, la séroprévalence de **l'Ag HBs** chez certains groupes : les étudiants

universitaires, les hémodialysés, le personnel médicale et paramédicale

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

A

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.

Anne G (2010). Hepatitis B genome organisation. [En ligne]. http://untori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Goffard_VHB/co/03_generalites.html . (Consulté le 01/01/2019).

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.

Anthony B (2014). Nutrition et détoxification. [En ligne]. <http://www.sante-etnutrition.com/nutrition-et-detoxication/> . Consulté le 14/03/2019.

Auréli 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

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.

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.

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.

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

Benzernadji A & Merouani N (2017). Le mode de transmission de l'hépatite B. Mémoire de master. Université des Frères Mentouri Constantine ,48 p.

Blumberg BS, AI Sutnick & London WT (1969). Australia antigen and hepatitis. *JAMA*. 207(10) : 1895-1896.

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.

Bouguerra N(2020). 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.

Blumberg BS, HJ Alter & VISNICH SA (1965). A New Antigen in Leukemia Sera. *JAMA*. **191** : 541-546.

C

Castéra L, Dhumeaux D, Pawlotsky JM. Hépatite virales chroniques B et Revu Part 2001.

Carole E (2008). Actualités sur le VHB. D'après une communication de P. Colson, lors des 17 Journées de biologie de Marseille .16-17.

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.

Couinand C. Le foie études anatomique et chirurgicales. Paris : Masson ;1957.

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.

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)

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.

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)

Claudine Becondi (2008), Aspects cliniques et épidémiologiques des infections à virus de l'hépatite B en République centrafricaine .

Cours de M. Gérard Chevrier

Claire Mony, pr. Jean-Charles Duclos- Vallée 2014. <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/fonctions-h%C3%A9patiques.html>

D

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

Dane DS, Cameron CH & Briggs M (1970). Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* **1.** (7649) : 695-8.

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.

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.

E

Easl (2009). Clinical practice guideline : Management of chronic hepatitis B. *J Hepatologie.* 50 : 227-42.

EA.Pariete.evaluation de la fibrose hépatique en pratique clinique.

<http://hepatoweb.com>

Elsevier Masson SaS. Tous droits réservés.<http://www.em-consulte.com/article/89467/figures/regulation-de-l-expression-des-genes-de-la-matrice>.

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

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.

Fattovich G (2003). Natural history and prognosis of hepatitis B. *Seminars in Liver Disease* **23** : 47-58.

Ferhati B (2007). Les clotures symboliques des Algeriennes: la virginite ou l'honneur social en question. *Clio* 2:169–180.

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.

Francis R, Hadengue A, Lavanchy D, Lok ASK et al International consensus Conference on Hépatite B Consensus statement. *J Hepatol* 2003 ;39 :s3-25.

G

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.

Ganem D & Prince AM (2004). Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Conséquences. *New England J Medicine*. 350 (11) : 1118–1129.

Ganem D & Varmus HE (1987). The molecular biology of the hepatitis B virus. *Annual Review of Biochemistry*. 56 :651–93.

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.

H

HAÏNE C (2015). Iatrogenie et fonctions hépatiques. Université toulouse paul sabatier faculte des sciences pharmaceutiques ,109 p.

Housset, Guechot. fibrose hépatique physiopathologie et diagnostic biologique pathologique. pathologie et biologie 1999, vol.47, no9, p.873-1032.

Hureaux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-la feuille H. Traite de virologie médicale. Edition Estem 2003.

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.

Haute Autorité de Sante (2013). Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Saint-Denis, 34 p.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2657573/fr/depistage-de-l-hepatite-b-des-tests-rapides-trod-pour-toucher-les-populations-eloignees-du-systeme-de-soins

I

Interchim (2016). Kits ELISA : La solution aux méthodes immunoenzymatique. [En ligne]. http://www.interchim.com/blog_fr/kits-elisa-methodesimmuno-

enzymatique/ .consulté le 24/04/2019.

J

James A (2017). Protéine HBx du virus de l'hépatite B : impacts sur la polypléïdisation 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.

Jean R, Philippe M & Daniel D (1991). Interactions cellulaires dans le foie. *Médecine/science*. 7 : 110-7.

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.

Jeanblanc G (2009). Note de cadrage « Algorithmes de dépistage des hépatites B et C ». https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201003/note_de_cadrage_algorithmes_de_depistage_des_hepatites_b_et_c.pdf

K

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.

Khalfallah M, Merabet N, Mecheri F & Gherib D (2018). L'hépatite virale B et l'hépatocarcinome. Mémoire .Université constantine 03 ,76 p.

Khalfa S&Ardjoun H(1984). Epidemiology of viral hepatitis in Algeria (French). *Med Trop*. 44: 247-52.

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.

Kimbi GC, Kramvis A, Kew MC (2004). Distinctive sequence characteristics of subgenotype A1 isolates of hepatitis B virus from South Africa. *J. Gen. Virol.* **85**:1211-1220.

Kurbanov F, Tanaka Y, Fujiwara K, Sugauchi F, Mbanya D, Zekeng L, Ndembu N, Ngansop C, Kaptue L, Miura T, Ido E, Hayami M, Ichimura H, Mizokami M (2005). A new subtype (subgenotype) Ac (A3) of hepatitis B virus and recombination between genotypes A and E in Cameroon. *J Gen Virol.* **86**:2047-2056.

L

Lafortune M, Madore F, Patruquin H, Breton g. Segmental anatomy of the liver: a sonographic approach To The Couinaud nomenclature. *Rdiology* 1991; 181: 443-8-

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.

Larousse Médical

Ledinghen V, Poynard T, Wartelle C & Rosenthal E (2008). Evaluation noninvasive de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C. Gastroentérologie clinique et biologique. 32 : 590-595.

Lee WM et al Hepatite B virus infection N Engl J Med 1997 ;337 ;1733-45).

Liaw YF et al Resultat of lamaviudine trials in asia J Hepatol 2003).

Liu YP & Yao CY (2015). Rapid and quantitative detection of hepatitis B virus.
World J Gastroenterol. 21 (42) : 11954–63

M

Magniez F (2008). La technique ELISA [En ligne].
<http://www.technobio.fr/article-18589062.html> . (Consulté le 23/04/2019)

<https://www.cusabio.com/c-15109.html>

Makuwa M, Souquiere S, Telfer P, Apetrei C, Vray M, Bedjabaga I, Mouinga-Ondeme A, Onanga R, Marx PA, Kazanji M, Roques P, Simon F (2006). Identification of hepatitis B virus subgenotype A3 in rural Gabon. *J Med Virol* **78**:1175-1184.

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 .

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 compiègne ,175 p.

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

Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Traitement de l'hépatite chronique B Rrevu par 2005 ;55 ;624-632.

Meyer M (2008). Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées : hépatite b. biomnis ,799 p.

Mildred D (2011). Import nucléaire de la capside du virus de l'hépatite B et libération du génome viral. Thèse. Université bordeaux 2 ,244 p.

Michel Marcollet 1994 : Maître de conférences des Universités, attaché des Hôpitaux.

Moussa F, Masmoudi B & Barboucha R (2009). Du tabou de la virginité au mythe de l'invulnérabilité. *Dialogue.* 3:91–102 31.

Mahonye FJ. Update on diagnosis management and prevention of hepatitis B virus infection .Clin Micobio Rev 1999 .)

Memobio, 2012).http://www.memobio.fr/html/viro/vi_vhb_di.html

N

Naito M, G Hasegawa, Ebe Y & Yamamoto T (2004). Differentiation and function of Kupffer cells. *Med Electron Microscopy*. **37(1)** : 16-28.

Natali Angier, « Physiologie.le foie, cet organe a tout faire » courrier internationa (The new york times),13 juillet 2017 (lire en ligne consulté le 16 juillet 2017).

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.

Nguyen VT (2014). Situations sanitaires de l'hépatite B en France et au Vietnam. *Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille*, 81 p.

Niesters H, Pas S & deMan R (2005). Detection of hepatitis B virus génotypes and mutants: current status. *Clinical J Virology* . **34(suppl1)** : S4-S8.

O

Okamoto H, Imai M, Tsuda F, Tanaka T, Miyakawa Y, Mayumi M (1987). Point mutation in the S gene of hepatitis B virus for a d/y or w/r subtypic change in two blood donors carrying a surface antigen of compound subtype adyr or adwr. *J.Virol.***61**: 3030-3040

Olinger CM, Venard V, Njayou M, Oyefolu AO, Maiga I, Kemp AJ, Omilabu SA, le Faou A, Muller CP (2006). Phylogenetic analysis of the precore/core gene of hepatitis Bvirus genotypes E and A in West Africa : new subtypes, mixed infections andrecombinations. *J Gen Virol.***87**:1163-1173.

Oriana C & Denis C

(2015).https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap6_fondamenuxpathologie-digestive-octobre-2014.pdf

P

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

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

Pr A.Mallat fibrose hépatique comment peut on évaluer le degré de fibrose hépatique ?durant les journées en hépatologie d'henri mondor de Septembre 2002.

R

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.

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

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

Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2019. BEH Hors série du 21 mai 2019.

Site internet : Santé publique France. Saint-Maurice (France) ; 2019 [consulté le 18 décembre 2019]

S

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.

Schaefer S (2007). Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterology*. **13** (1) : 14-21.

Shiet castéra MC Mahonney FJ 2013.

) **Sitterlin D ? Tiollais P, Transy C(2000).**le role de la protéine virale X dans le cycle infectieux des hépadnavirus de mammifères.virologie.4 :217-227.

Stéphane CH (2019). Le virus de l'hépatite B (VHB). [En ligne]. https://www.sfmmicrobiologie.org/wpcontent/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-B.pdf.

T

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.

Tiollais P, Pourcel C and Dejean A (1985). The hepatitis B virus. *Nature* **317**: 489-495.

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.

V

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.

Van Minh T, Galizia G,lieto E. Anatomy of the caudate lobe of the liver. New aspects and surgical applications. *Ann chir* 1992;46:309-17.

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

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.

Whipple G.H. : 'The role and significance of constituents of bile' *Texte intégral* *Physiol Rev* July 1, 1922 vol. 2 no. 3 440-459.

World Health Organization (2002). Hepatitis B World Health Organization. Department of Communicable Diseases Surveillance Response. WHO/CDS/CRS/LYO/2002.2:HepatitisB.

World Health Organization (2017). Global hepatitis report, April 2017. [En ligne] <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.

World Health Assembly (2005). Resolutions and decisions, annexes. Geneva: World Health Organization. [En ligne] http://www.who.int/bloodsafety/WHA58_13-en.pdf?ua=

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.

Z

Zarski JP Leroy V. virus de l'hépatite B. *Virologie Moléculaire Médicale*. Collection Génie génétique G2. Edition Médicales Internationales 2001., publiée en 2006.

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.

Zoulim locarnin ,Gastroenterology 2009).