

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة الدكتور مولاي الطاهر، سعيدة
Université MOULAY Tahar, Saida



كلية العلوم
Faculté des Sciences
قسم البيولوجيا
Département de Biologie

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master

En Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie
Thème

Etude épidémiologique et sérologique de l'hépatite B dans la région de Saïda durant la période 2016-2023

Présenté et soutenu Par :

- **Mme** : BENYAMINA Chahira
- **Mme** : KADA Rachida.

Le : 24 juin 2023

Devant le jury composé de :

Président :	Mr AMMAM Abdelkader	(MCA)	Université de Saida
Examineur :	Mme HASSANI Maya	(MCA)	Université de Saida
Encadreur :	Mme.HOUAMRIA Moufida	(MCB)	Université de Saida

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Allah pour tous ses bienfaits, qui nous a donné la santé, la volonté, la force et la patience de mener à son terme ce modeste travail.

Un grand merci à notre encadreur *Dr. HOUAMRIA moufida* pour sa disponibilité, son orientation et ses précieux conseils qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être achevé.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury *Mr. AMMAM Abdelkader* et *Mme. HASSANI Maya* pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail en acceptant d'examiner notre étude Et de l'enrichir par leur propositions.

Nos reconnaissances et remerciements vont également à l'équipe du service des maladies infectieuses, du service de gastro-entérologie et du laboratoire de l'établissement public hospitalier de Saïda.

Nous souhaitons exprimer nos sincères gratitude à tous les professeurs qui nous ont enseignés durant nos études à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie d'université de Dr. Tahar Moulay. Saïda.

Enfin, nous témoignons notre gratitude à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

- ❖ *A deux honorables personnes qui méritent infiniment A mes très chers parents, pour leur affection et leur encouragement, pour leurs sacrifices et leurs patiences, en m'ouvrant leurs bras dans les moments sombre et en m'aidant pour aller de l'avant, vers un meilleur avenir, que Dieu les gardes en bonne santé toujours .*

- ❖ *A mes soeurs Kheira, Khadidja, et ses petites familles et a toi Fatima Zohra.*
 - ❖ *A mes frères Khalfalah , Djellel et Abdennour .*

- ❖ *A ma petite famille , mon chère marie Mohamed et ma belle princesse Maram Sara, et mes chères fils Abderrahman et Ayoub.*
 - ❖ *A mon binôme Rachida et sa famille.*
 - ❖ *A toute la promotion 2^{eme} année master biochimie de l'année 2023.*
 - ❖ *A tous ceux qui aiment le bien des autres.*

B. Chahira

Dédicace

Je dédie ce travail

❖ *A ma mère pour leur patience, leur amour, leur soutien et leur
Encouragement*

❖ *A mon mari pour leur patience, leur amour, leur soutien et leur
Encouragement*

❖ *A mes enfants : Yacine Abdelmonium , Mohamed Djaoud
Amani Hadjer*

❖ *A mes chères sœurs et frères*

❖ *A mes chères Amies*

❖ *A tout ma famille «Kada et Boumediene »*

❖ *A mon binôme Chahira que je remercie dieu qui nous réunis dans ce
mémoire*

❖ *A mes collègues de travail*

❖ *A tous mes collègues de promotion 2022-2023.*

*Sans oublier tout les professeurs que ce soit du primaire, du moyen ,du
secondaire ou de l'enseignement supérieur*

K. Rachida

Table de matière

Contenu	pages
Listes des figures	
Listes des tableaux	
listes des abréviations	
Introduction	01
Partie théorique	
Chapitre I: Généralités sur le foie	
1. Définition et structure du foie	05
2. Fonctions du foie	06
2.1. Fonction sécrétoire exocrine (la bile)	06
2.2. Fonction antitoxique.....	06
2.3. Fonction métabolique.....	06
3. Les hépatites	07
3.1. Définition et généralité sur les hépatites	07
3.2. Les virus d'hépatites.....	08
Chapitre II: Le virus de l'hépatite B	
1. Le Virus de l'hépatite B	11
1.1 Les formes de la particule du VHB.....	12
1.2 Propriétés physico-chimiques.....	13
1.3 Génome du VHB	13
1.4 Les protéines du VHB	14
1.4.1 Les protéines d'enveloppe.....	14
1.4.2 Les protéines de core et précore	15
1.4.3 La polymérase virale	16
1.4.4 La protéine X	17
1.5 Cycle de réplication du VHB	18
Chapitre III : l'infection et traitement de l'hépatite B	
1. L'infection et traitement de l'hépatite B	22
1.1. Historique	22
1.2 Épidémiologie.....	22
1.3 Répartition géographique.....	22
1.4 Modes de transmissions.....	23
1.4.1 La Transmission parentérale	23
1.4.2 La transmission par voie sexuelle	24
1.4.3 La Transmission mère-enfant	24
2. Les symptômes de l'hépatite B.....	24

3. Evolution de la maladie.....	25
3.1 L'hépatite B aigüe.....	26
3.2 L'hépatite chronique	26
4. Complication de l'hépatite.....	27
4.1 La fibrose.....	27
4.2 La cirrhose	28
4.3 Carcinome hépatocellulaire	29
5. Diagnostic.....	30
6. Traitement.....	31
7. Vaccination.....	32
7.1. Découverte et composition du vaccin.....	32
7.2. Stratégies de vaccination contre l'hépatite B.....	32
7.2.1. La vaccination systématique des nourrissons.....	32
7.2.2. Prévention de la transmission périnatale du VHB.....	33
7.2.3. La vaccination de rattrapage pour les sujets plus âgés.....	33

Partie pratique

Chapitre IV : Matériels et méthodes

1. Etude épidémiologique	37
1.1 Type, lieu et période de l'étude	37
1.2 Critère d'inclusion	37
1.3 Données recueillies	37
2. Etude sérologique	37
2.1 Type, lieu et période de l'étude	37
2.2 Matériels	38
2.3 Méthodes utilisés	39
2.3.1. Test rapide par bandelettes	41
2.3.2. Technique du Test ELISA « Enzyme Linked Immuno Sorbet Assay »	41

Chapitre V Résultat et discussion

1. Résultats du test ELISA.....	45
2. Résultats l'étude épidémiologique.....	45
2.1 Répartition selon l'âge.....	46
2.2 Répartition selon le sexe ratio.....	47
2.3 Répartition selon le lieu de résidence.....	48
2.4 Répartition des patients selon le type d'hépatite B.....	49
3. Discussions	50

Conclusion	53
-------------------------	-----------

Les références bibliographiques.

Liste de Figures

	Pages
Figure 01 : Schéma anatomique du foie.....	05
Figure 02 : Structure du virus VHB.....	11
Figure 03 : Structure des particules virales du VHB.....	13
Figure 04 : les protéines de surface du VHB.....	14
Figure 05 : Représentation schématique des domaines de la polymérase du VHB...	17
Figure 06 : Cycle de réplication du VHB dans un hépatocyte.....	20
Figure 07 : Prévalence de l'antigène HBs au niveau mondial en 2016.....	23
Figure 08 : histoire naturelle d'hépatite virale B.....	25
Figure 09 : Aspect physiologique d'une fibrose (site web 14). (Coloration Trichrome de Masson; Grossissement initial x10).....	28
Figure 10 : Aspect physiologique d'une cirrhose.....	29
Figure 11 : Aspect physiologique d'un foie sain et foie au cancer.....	30
Figure 12 : un traitement et le vaccin d'HBV.....	34
Figure 13 : Test rapide par bandelette.....	41
Figure 14 : Le principe de la technique d'ELISA.....	42
Figure 15 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	46
Figure 16 : Répartition des patients selon le sex ratio.....	47
Figure 17 : Répartition des porteurs chroniques de VHB selon le lieu de résidence.....	48
Figure 18 : Répartition des ptients selon le type d'hépatite B.....	49
Photographie 01 : Matériels utilisés. a : centrifugeuse du sang, b :pipette multicanaux, c :lecteur et imprimante , d : pipette , e : laveur, f : incubateur.....	39
Photographie 02 : a : Les tubes héparine, b : plaque , c : Les réactifs de la technique ELISA.....	40
Photographie 03 : bandelettes / cassette pour le test rapide	40
Photographie 04 : microplaque d'ELISA représente d'un résultat positif du VHB. a : avant incubation , b : après incubation.....	45

Liste des Tableaux

Pages

Tableau 01: Les différences principales entre les virus d'hépatites.....	08
Tableau 02 : La signification clinique des marqueurs sérologiques de VHB.....	31
Tableau 03 : Les différents réactifs utilisés.....	38
Tableau 04 : Répartition des patients en fonction du sexe et tranche d'âge.....	46
Tableau 05 : Répartition selon le sexe ratio.....	47
Tableau 06 : Répartition des porteurs chroniques de VHB selon le lieu de résidence	48
Tableau 07 : Répartition des patients selon le type d'hépatite B.....	49

Les abréviations

Aa : Acide aminé
AC : anticorps
ADN : Acide désoxyribo-nucléique
ADNccc : ADN circulaire covalamment clos
Ag : Antigène
AgHBc : Ag de la capsid («core») du virus de l'hépatite B
AgHBe : Ag «e» du virus de l'hépatite B
AgHBs : Antigène de surface du virus de l'hépatite B
ALAT : Alanine aminotransférase
Anti-HBc : Anticorps dirigé contre la protéine core du virus de l'hépatite B
Anti-HBe : Anticorps dirigé contre la protéine E du virus de l'hépatite B
Anti-HBs : Anticorps dirigé contre la protéine de surface du virus de l'hépatite B
ARNm : ARN messager
ARNpg : ARN pré-génomique
ASAT : Aspartate aminotransférase
CMV : cytomégalovirus
EBV : virus Epstein-Barr
ELISA : enzyme linked immunosorbent assay : test immunoenzymatique
HSV : virus herpès simplex
Kb : Kilobase
KDa : Kilodalton
L : Grande protéine (L = large) d'enveloppe du virus de l'hépatite B
M : Protéine moyenne (M = médium) d'enveloppe du virus de l'hépatite B
MEC : Matrice extra cellulaire
OMS : Organisation mondiale de la santé
Pb : Paire de bases
RE : Réticulum endoplasmique
S : Protéine majeure (S = Small) d'enveloppe du virus de l'hépatite B
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
EPH : Etablissement populaire hospitalier

Résumé

L'hépatite virales B constituent un réel problème de santé publique en Algérie et à l'échèle mondiale en raison de leurs risques évolutifs vers des complications comme la fibrose, cirrhose ou carcinome hépatocellulaire. Notre objectif consiste à étudier les caractéristiques épidémiologiques et sérologiques de l'hépatite B dans la région de Saïda. Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive rétrospective sur 200 cas diagnostiqués entre 2016 et 2023 aux services des maladies infectieuses et gastro-entérologie de l'EPH « Ahmed Medeghri » de Saïda et une étude sérologique sur une période de 06 février au 20 Mars 2023 au laboratoire de sérologie a été également effectuée.

Les résultats de l'étude épidémiologique montrent que l'âge moyen de la population d'étude est de 38 ans avec une prédominance de la tranche d'âge entre [31-40] et [20-30] soit (29%) et (23 %) respectivement. Les hommes sont plus touchés (56 %) que les femmes (44 %) avec une prédominance d'une VHB chronique qui correspond à 69 % par rapport au VHB aiguë. L'étude sérologique basée sur le test (ELISA) a concerné 435 sérums, seulement 04 cas ont montré un résultat positif (présence des anticorps anti-VHB). On à suggérer que la région de Saïda est considérée parmi les régions à faible endémicité, Cette baisse de l'hépatite B peut être expliquée par le succès du programme national de vaccination contre le VHB.

Des mesures abordables, comme la vaccination, la sécurité des transfusions et des injections, l'application des mesures universelles d'hygiène sont les mesures les plus efficaces pour réduire la transmission des hépatites virales et l'efficacité des thérapies actuelles rendent, compte de la nécessité de promouvoir davantage le dépistage.

Mots clés : Epidémiologie, hépatite, Saïda, sérologie, virus de l'HBV

Abstract

Viral hepatitis B constitutes a real public health problem in Algeria and on a global scale because of their progressive risks towards complications such as fibrosis, cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Our objective is to study the epidemiological and serological characteristics of hepatitis B in the region of Saïda. We carried out a retrospective descriptive epidemiological study on 200 cases diagnosed between 2016 and 2023 in the infectious diseases and gastroenterology departments of the EPH "Ahmed Medeghri" in Saïda and a serological study over a period from February 06 to March 20, 2023 at serology laboratory was also performed.

The results of the epidemiological study show that the average age of the study population is 38 years with a predominance of the age group between [31-40] and [20-30], i.e. (29%) and (23%) respectively. Men are more affected (56%) than women (44%) with a predominance of chronic HBV which corresponds to 69% compared to acute HBV. The serological study based on the test (ELISA) concerned 435 sera, only 04 cases showed a positive result (presence of anti-HBV antibodies). It is suggested that the region of Saïda is considered among the regions with low endemicity. This decrease in hepatitis B can be explained by the success of the national vaccination program against HBV.

Affordable measures, such as vaccination, the safety of transfusions and injections, the application of universal hygiene measures are the most effective measures to reduce the transmission of viral hepatitis and the effectiveness of current therapies reflect the need to further promote screening.

Keywords: Epidemiology, hepatitis, Saïda, serology, HBV virus

المخلص

يشكل التهاب الكبد الفيروسي "ب" مشكلة صحية عامة حقيقية في الجزائر وعلى نطاق عالمي بسبب مخاطره المتزايدة تجاه مضاعفات مثل التليف أو تليف الكبد أو سرطان الخلايا الكبدية. هدفنا هو دراسة الخصائص الوبائية والمصلية لالتهاب الكبد "ب" في منطقة سعيدة. أجرينا دراسة وبائية وصفية بأثر رجعي على 200 حالة تم تشخيصها بين عامي 2016 و 2023 في قسم الأمراض المعدية وأمراض الجهاز الهضمي في المؤسسة الاستشفائية العمومية "أحمد مدغري" في ولاية سعيدة وقمنا أيضا بدراسة سيرولوجية على مدى فترة من 6 فبراير إلى 20 مارس 2023 في مختبر الأمصال.

تظهر نتائج الدراسة الوبائية أن متوسط عمر مجتمع الدراسة هو 38 سنة مع غلبة للفئة العمرية بين [31-40] و [20-30] ، أي (29٪) و (23٪) على التوالي. يتأثر الرجال (56٪) أكثر من النساء (44٪) بغلبة الإصابة بفيروس التهاب الكبد "ب" المزمن والذي يعادل 69٪ مقارنة بفيروس التهاب الكبد "ب" الحاد. الدراسة المصلية المعتمدة على اختبار (ELISA) تتعلق بـ 435 مصل ، أظهرت 4 حالات فقط نتيجة إيجابية (وجود أجسام مضادة لفيروس التهاب الكبد "ب"). يُقترح أن منطقة سعيدة تعتبر من المناطق ذات انتشار منخفض للمرض ، ويمكن تفسير هذا الانخفاض في التهاب الكبد "ب" بنجاح برنامج التطعيم الوطني ضد التهاب الكبد الفيروسي "ب".

التدابير المعقولة التكلفة ، مثل التطعيم ، وسلامة عمليات نقل الدم والحقن ، وتطبيق تدابير النظافة العامة هي أكثر التدابير فعالية للحد من انتقال التهاب الكبد الفيروسي ، وتعكس فعالية العلاجات الحالية الحاجة إلى زيادة تعزيز الفحص.

الكلمات المفتاحية: علم الأوبئة ، التهاب الكبد ، سعيدة ، الأمصال ، فيروس التهاب الكبد "ب".

Introduction

Le terme hépatite désigne tout processus inflammatoire aiguë ou chronique touchant le foie. Les formes les plus connues étant les formes virales et alcooliques. Mais l'hépatite peut aussi être due à certains médicaments ou à un trouble du système immunitaire de l'organisme (Mouna et al., 2010). L'hépatite virale B est un problème de santé publique international ; elle est considérée comme une maladie infectieuse extrêmement contagieuse, équivalent à celui causé par d'autres grandes maladies transmissibles comme le VIH, la tuberculose ou le paludisme.

L'hépatite B provoquerait plus de 600 000 décès par an dans le monde (Goldstein et al., 2005). En 2010, On estime à 2 milliards le nombre de personnes touchées par cette maladie, dont 65 millions en Afrique (Kramvis et al., 2007) ; et plus de 350 millions sont des porteurs chroniques capables de transmettre le virus pendant des années (Who; 2002). Entre 15 et 40 % de ces derniers développent des complications hépatiques de type cirrhose, lésion du foie et hépatocarcinome (Lavanchy D; 2004), ce dernier constituant le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde (Parkin et al., 2001). L'Algérie est un pays de moyenne endémicité (prévalence de 2–7 %) avec environ 700 000 personnes infectées par le virus de l'hépatite B. Ce dernier est présent dans de nombreux fluides corporels tels que le sang, la salive, le sperme et la sueur des individus infectés (Lauer et al., 1992) est facilement transmis par contact avec ces fluides et est 50 à 100 fois plus infectieux que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Who,2008).

Depuis plus de 20 ans, il existe un vaccin contre l'hépatite B dont l'efficacité et l'innocuité sont reconnues. La prévention vaccinale permettrait d'éviter au moins 85% à 90% des décès liés à l'infection à VHB. L'objectif principal de la vaccination contre l'hépatite B vise à prévenir les infections chroniques qui entraînent plus tard des pathologies hépatiques. La prévention des infections chroniques à VHB vise à réduire également le réservoir principal pour la transmission de nouvelles infections (site web 1).

L'objectif de notre travail porte sur une étude sérologique au sein du laboratoire de sérologie de l'EPH de Saïda afin de mettre en évidence des malades atteints du virus de l'hépatite B. Un diagnostic de la maladie est réalisé par l'application de la technique immunologique ELISA. Ainsi, au cours de notre stage (Février, Mars 2023) et par collaboration avec le service des maladies infectieuses et du service de gastro-entérologie de l'EPH « Ahmed Medeghri » de Saïda, nous avons réalisé une étude épidémiologique

descriptive rétrospective sur les patients atteints de l'hépatite B dont le but est d'évaluer certains paramètres qui semblent être liés avec l'apparition et l'évolution de la maladie (l'âge, sexe, lieu de résidence).

Partie théorique

Chapitre I:
Généralités sur le foie

Le foie

1. Définition et structure du foie

Le foie est une glande volumineuse qui se situe dans la cavité abdominale, sous le pôle diaphragmatique droit (on parle aussi de foie droit et gauche). Il est formé de deux lobes bien individualisés : lobe droit et gauche (Fig.1). Chaque lobe hépatique est subdivisé en segments hépatiques délimités par des cloisons fibreuses qui vont diviser progressivement le foie en segments plus petits : ce qui donne une forme plus simple de cloison fibreuse et qu'on appelle **espace porte**. Chaque lobe a quatre segments hépatiques (I à IV représentent le foie gauche ; V à VIII représentent le foie droit) (site web 2)

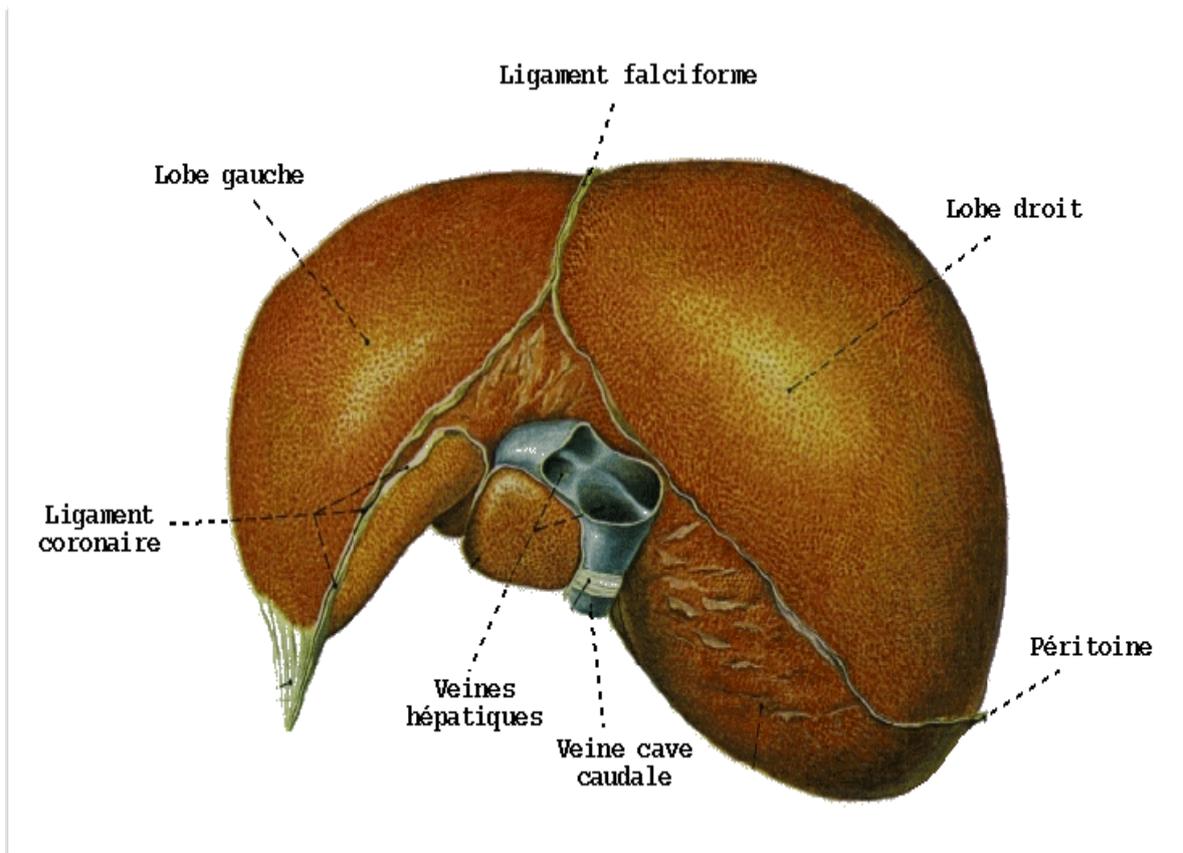


Figure 1 : Schéma anatomique du foie (site web 3).

2. Fonctions du foie

2.1. Fonction sécrétoire exocrine (la bile)

La sécrétion exocrine de la cellule hépatique, se déverse dans l'intestin après avoir été drainée par les voies biliaires intra et extra-hépatique. Faiblement alcaline, elle contient principalement du cholestérol, des lécithines, des pigments et sels biliaires. Les pigments biliaires sont principalement de la bilirubine et de la biliverdine, produits de dégradation métabolique de l'hémoglobine provenant des globules rouges morts. La bilirubine est conjuguée par la glycuco-tansférase; la conjugaison rend le produit soluble dans l'eau. Les acides biliaires sont synthétisés à partir du cholestérol. Une partie en est éliminée par les selles, le reste est réabsorbé par la muqueuse de l'iléon distal et revient au foie par la veine porte; c'est la cycle entéro-hépatique (Poirier et al., 1980).

Durant le développement du fœtus, ce sont le foie et la rate qui produisent les globules blancs et rouges. C'est l'hématopoïèse hépatosplénique. (Site web 4).

2.2. Fonction antitoxique

Certains éléments qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme : le rôle du foie est de transformer (dégradation) ces éléments en produits non-toxiques. Les produits non toxiques qui se dissolvent dans les graisses (lipo-solubles) sont ensuite reversés dans la bile, qui sera amenée dans l'intestin, et éliminée dans les selles. Les produits qui se dissolvent dans l'eau (hydro-solubles) sont reversés dans le sang, qui les mène jusqu'aux reins : ils sont éliminés par les urines. Ainsi, l'ammoniaque, qui est naturellement produite par le colon (fin du tube digestif), possède une forte toxicité neurologique. Menée au foie par la veine porte, l'ammoniaque est transformée par les cellules du foie en urée, puis l'urée est apportée aux reins et sortie par les urines (Amfe, 2015).

2.3. Fonction métabolique

Le foie étant impliqué dans la biosynthèse, le stockage, la transformation et la dégradation de composés organiques. L'approvisionnement constant de l'organisme, en substrats énergétiques et précurseurs de biosynthèse est également assuré. Il possède ainsi, grâce aux hépatocytes, un rôle dans la synthèse de l'urée, de l'albumine et intervient dans le métabolisme glucidique (stockage du glycogène, néoglucogenèse) et donc la glycémie, ainsi que dans les métabolismes lipidique (β -oxydation des acides gras, synthèse de cholestérol et de phospholipides, lipogenèse) et protéique (transformation des acides aminés, formation des

protéines plasmatiques sauf les immunoglobulines, catabolisme de l'ammoniaque en urée). Il permet le stockage en particulier des vitamines A, D et B12 mais aussi du fer du fait de la présence d'apoferritine dans les cellules hépatiques (Gandillet, 2004).

3. Les hépatites

3.1. Définition et généralité sur les hépatites

Une hépatite est une inflammation du foie causée par des substances toxiques, ou par des virus (majorité des cas). A ce jour, 5 virus provoquant une infection ciblée et une inflammation du foie ont été identifiés. Ces virus, désignés par les lettres A, B, C, D, et E. Les hépatites représentent des menaces sanitaires très différentes en fonction des virus en cause (tab. 01) (Ben Hamad, 2011).

- Le virus de **l'hépatite A**, dont la propagation est surtout liée au manque d'hygiène et à la pauvreté, est devenu rare aux pays développés mais demeure un problème potentiel de santé dans les pays pauvres.

- **L'hépatite B**, infection par le virus de l'hépatite B (VHB) se distingue par son caractère sexuellement transmissible, ainsi que par la possibilité de transmission de la mère à l'enfant, plus souvent responsable d'infection chronique. Un vaccin très efficace, bien toléré est disponible.

- **L'hépatite C**, infection par le virus C (VHC), elle a pour caractéristique d'être transmissible par contact direct avec le sang contaminé (utilisation de matériels non stérilisés pour : transfusion sanguine, soins dentaires, interventions chirurgicales et injection de drogue). Il n'existe pas de vaccin, le traitement est souvent long, de 24 à 48 mois et très mal toléré (Ben Hamad, 2011).

Tableau 1: Les différences principales entre les virus d'hépatites (site web 5 et 6).

Type du virus	A	B	C
Le génome de virus	ARN	ADN	ARN
Âges de la cible	Enfant	Adulte	Adulte
Le temps d'incubation de virus	2 à 6 semaines	2 à 6 semaines	2 à 6 mois
Transmission	Oro-fécal digestive	Transfusion sanguine, seringues contaminées, relations sexuelles, transmission mère -fœtus	Transfusion sanguine, seringues contaminées, relation sexuelle, transmission mère – fœtus
Phase aiguë	Fréquente	Fréquente	Rare
Phase chronique	Jamais	10% des cas rare	75 %à 85%des cas
Cancer	Jamais	Oui	Oui
Vaccin	Oui	Oui	Non
Prévalences	Elevée	Elevée	Elevé

3.2. Les virus d'hépatites

Cinq virus sont des agents spécifiques d'hépatites. Il s'agit des virus de l'hépatite A, de l'hépatite B et de l'hépatite C, de l'hépatite Delta (ou hépatite D) et de l'hépatite E.

Les virus des hépatites F et G, ainsi que le TTV (transfusion transmitted virus) ou le virus SEN (SENV) décrits plus récemment ne semblent pas, en fait, pouvoir être considérés comme des agents spécifiquement responsables d'hépatites virales. D'autres virus peuvent accessoirement être responsables d'hépatites: ce sont essentiellement le cytomégalovirus (CMV) ou le virus Epstein-Barr (EBV), plus exceptionnellement le virus herpes simplex

(HSV) des entérovirus (ECHO virus). Le virus de la fièvre jaune est également à prendre en compte dans les pays où se rencontre cette maladie (hépatonéphrite) (Association européenne du diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales, 2001).

Chapitre II:
Le virus de l'hépatite
« B »

1. Le Virus de l'hépatite B

Le virus (VHB) appartient à la famille des *Hepadnaviridae*. Il s'agit d'un virus à ADN constitué d'une capsid et d'une enveloppe. Le virion complet infectant (particule de DANE) est composé de l'enveloppe entourant la capsid. À l'intérieur de la capsid, se trouve l'acide nucléique viral et deux enzymes : une ADN-polymérase et une protéine kinase (Fig. 02). L'antigène HBs (Ag HBs) correspond à l'enveloppe virale. La capsid virale est associée à deux spécificités antigéniques, l'Ag HBc et Ag HBe (Marecellin et Asselah., 2008).

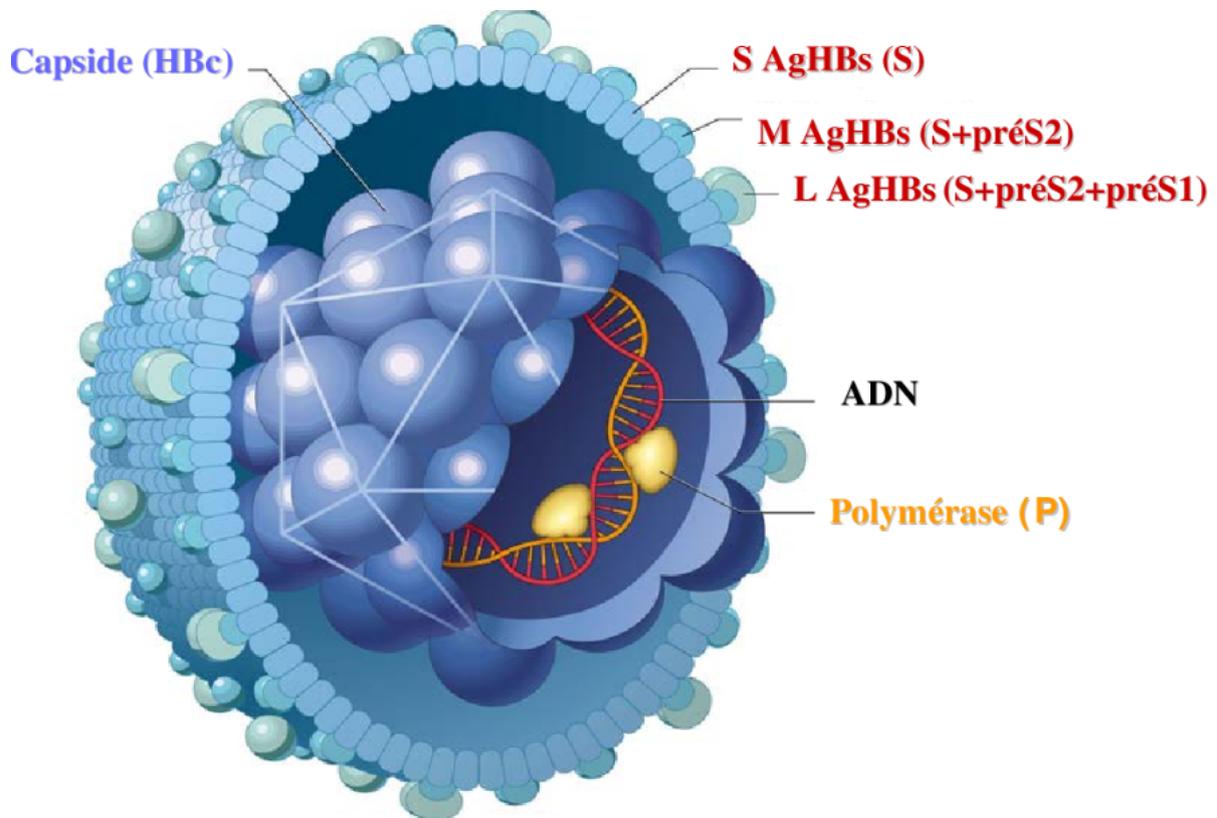


Figure 02 : Structure du virus VHB (site web 07).

1.1 Les formes de la particule du VHB

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 (Dane et al., 1970):

– 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 (Fig .03).

– 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'Ag HBs. 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 31013 sphères pour 21012 filaments et 21010 particules de Dane dans 1 ml de sérum d'un sujet infecté (Tiollais et al., 1985).

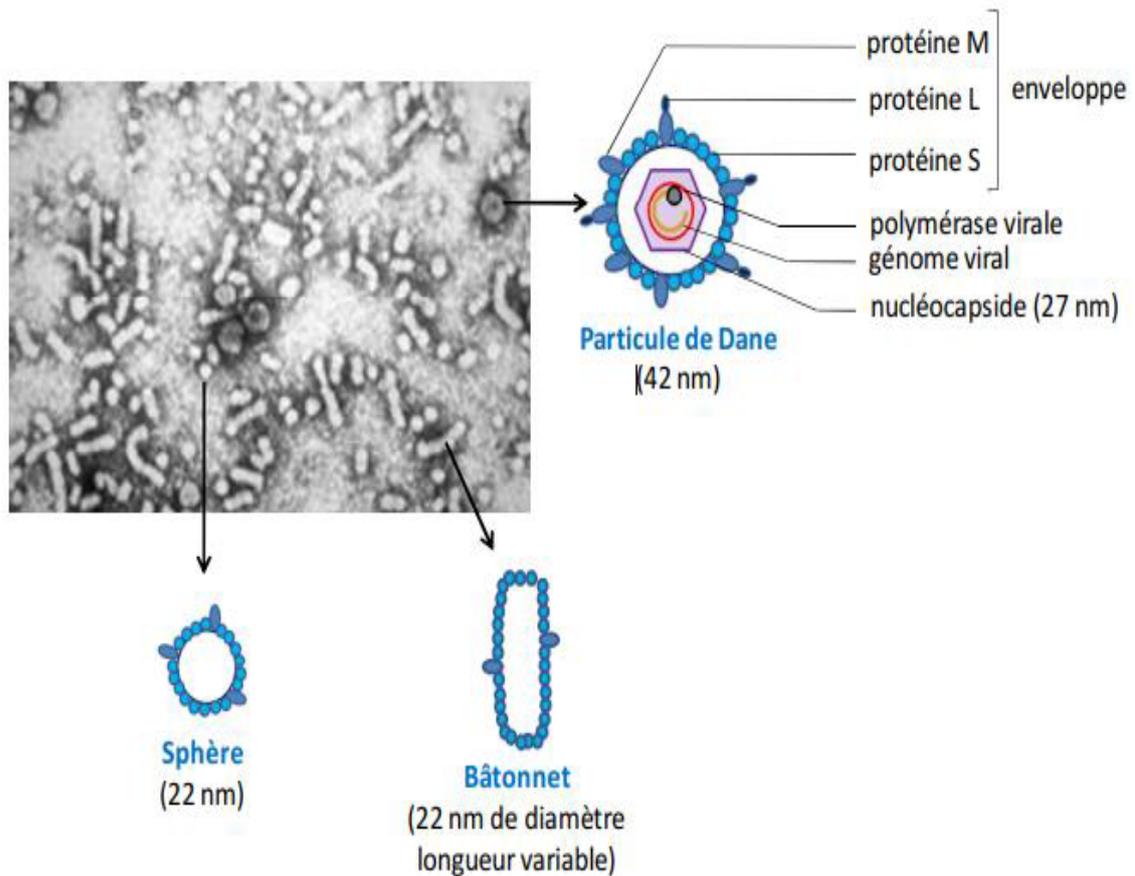


Figure 03: Structure des particules virales du VHB (Julie, 2008).

1.2. Propriétés physico-chimiques

Bien qu'il soit enveloppé, le VHB est relativement résistant. En effet, à l'extérieur de l'hôte, le VHB survit dans le sang pendant plusieurs semaines. Il est le seul virus enveloppé capable de résister pendant 7 jours à 25°C dans l'environnement (sur les surfaces à cause de la particularité de son enveloppe, bien compacte, et bien différent de l'enveloppe à bicouche lipidique). L'ineffectivité d'un sérum contagieux est stable à 37°C pendant 60 minutes (min) et persiste pendant des années à -70°C. Le VHB est sensible à l'hypochlorite de sodium à 5%, à l'éthanol à 70%, au glutaraldéhyde à 2%, et au formaldéhyde. L'ineffectivité est cependant détruite après quelques minutes à 100°C (Claudine, 2008).

1.3 Génome du VHB

Les *Hepadnaviridae* possèdent un ADN de petite taille (3200 Pb) et leur génome est le plus petit parmi les virus à ADN. Il a été séquencé dès 1979 (Galibert et al., 1979). La

numérotation des bases du génome est faite à partir du site unique de restriction par l'enzyme Eco RI pris comme origine dans le sens des aiguilles d'une montre. Elle utilise comme référence une séquence type du VHB sauvage. Dans le virion, le génome est sous la forme d'un ADN partiellement double brin, fermé de façon non covalente. Le brin long de polarité négative (-), dont la séquence est complémentaire de celle des ARN viraux, est complet. Il a une extrémité 3' libre tandis que l'extrémité 5' est liée de façon covalente à la polymérase virale. Le brin court de polarité positive (+) à une extrémité 5' fixe, complémentaire des 224 premières bases du brin (-) qui assure la circularité de l'ADN viral. La longueur de ce brin (+) est variable et représente 50 à 80% de celle du brin (-) (Claudine, 2008).

1.4 Les protéines du VHB

1.4.1 Les protéines d'enveloppe

Comme nous l'avons vu précédemment, le VHB possède trois protéines de surface nommées S, M et L qui correspondent respectivement aux gènes S, pré S2 et pré S1. Elles ont une extrémité N-terminale différente et partagent la même extrémité C-terminale (Fig.04). Les protéines de surface sont synthétisées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique où elles sont directement insérées et peuvent subir plusieurs types de modifications post traductionnelles. Elles possèdent toutes un site potentiel de N-glycosylation situé au niveau de leur domaine commun. En Western Blot, chaque protéine peut donc être détectée sous plusieurs formes selon qu'elle soit glycosylée ou non. La protéine M possède un second site de N-glycosylation tandis que la protéine L peut être myristylée au niveau de sa partie Nterminal (Seeger et al., 2006).

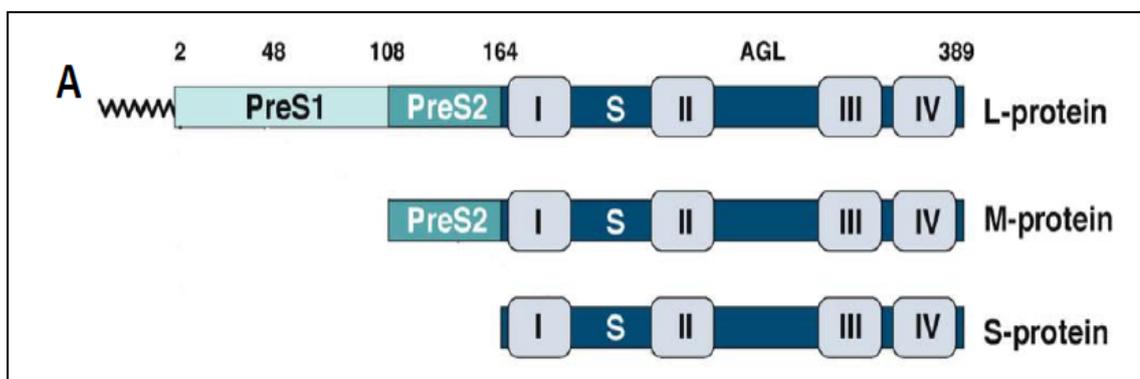


Figure 04 : les protéines de surface du VHB (Urban et al., 2014).

Les protéines de surface forment des homo ou hétérodimères au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique qui s'oligomérisent pour former l'enveloppe de la particule virale. Ces complexes protéiques bourgeonnent dans la lumière du réticulum endoplasmique et sont transportés dans le Golgi pour être sécrétés. Comme mentionné précédemment, les particules de Dane contiennent les trois protéines alors que les filaments et les sphères ne contiennent pas la protéine L (Duclos et al., 2000). Outre leur rôle structural au niveau des particules de Dane et des particules subvirales, ces trois protéines interviennent aussi dans l'entrée du virus dans la cellule (Glebe D, et Urban S, 2007) C'est plus particulièrement le domaine pré S1 de la protéine L qui semble avoir un rôle majeur dans l'interaction avec le récepteur cellulaire (non identifié à l'heure actuelle) et dans la spécificité d'hôte.

Enfin, les protéines S, L et M, qui sont exposées à la surface des particules virales, sont fortement immunogènes et peuvent induire la production d'anticorps neutralisants et protecteurs par le système immunitaire de l'hôte. C'est pourquoi l'AgHBs est utilisé comme composant principal (voir unique) des vaccins contre le VHB.

1.4.2 Les protéines de core et précore

La protéine core (ou AgHBc) correspond à l'unité structurale de la capsid virale. Son domaine N-terminal est impliqué dans la dimérisation et l'assemblage de 180 à 240 permet de former une capsid. La partie C-terminale de la protéine, qui contient trois sites de phosphorylation, serait plutôt impliquée dans l'encapsidation de l'ARNpg et la réplication de l'ADN. Des changements de conformation à la surface extérieure de la capsid auraient lieu lors de la réplication de l'ADN à l'intérieur, fournissant ainsi un signal pour l'enveloppement de la nucléocapsid. Les données montrant que la réplication de l'ADN s'accompagne d'une déphosphorylation graduelle des protéines core vont dans le sens de cette hypothèse (Seeger et al 2006). L'AgHBc est également très immunogène et l'apparition d'anticorps anti-HBc est le premier marqueur d'une infection par le VHB. Les anticorps anti-HBc ne sont, toutefois, pas neutralisants et leur présence peut être à la fois le signe d'une ancienne infection résolue, d'une infection aiguë ou d'une infection chronique.

Une seconde protéine, nommée protéine précore, est issue de l'ORF pré C/C. Cette protéine donne naissance, après clivage protéolytique, à une protéine sécrétée de 17 kDa

nommée AgHBe. L'expression des protéines précocore et de l'AgHBe ne semblent pas nécessaires à la réplication du VHB, ni à l'établissement d'une infection chez le canard ou la marmotte.

Des souches mutantes du VHB défectives pour la production d'AgHBe ont, d'ailleurs, été retrouvées chez de nombreux patients atteints de façon chronique. Comme ces souches mutantes sont fréquemment associées à des hépatites fulminantes, l'AgHBe pourrait avoir un rôle dans la répression de la réplication du virus. L'AgHBe a aussi un rôle dans la modulation du système immunitaire comme nous le verrons par la suite (Seeger et al 2006). La séroconversion vers un état anti-HBe marque en général la fin de la réplication du virus et le début de la résolution de l'hépatite.

1.4.3 La polymérase virale

La polymérase du VHB est une protéine de 90 kDa dont les activités enzymatiques assurent la réplication du génome viral. Comme aucune équipe n'est encore parvenue à déterminer sa structure tridimensionnelle, les données disponibles concernant l'organisation structurale et fonctionnelle de la polymérase du VHB ont été déduites d'analyses mutationnelles du gène P et d'extrapolations par rapport à la structure de la polymérase du VIH. Quatre domaines ont ainsi pu être définis (Fig.05) (Seeger et al 2006):

- un domaine TP responsable de l'attachement covalent de la polymérase à l'extrémité 5' du brin (-) de l'ADN du VHB (grâce à un lien phosphodiester entre une tyrosine en position 96 et le premier nucléotide du brin d'ADN (-) naissant).
- un domaine « espaceur » qui assure la flexibilité de la protéine et dont la séquence peut tolérer de nombreuses mutations.
- un domaine responsable de l'activité ADN polymérase ARN dépendante (pour la transcription inverse de l'ARNpg au brin d'ADN(-)) et ADN polymérase ADN dépendante (pour la synthèse du brin (+) à partir du brin (-)) dont le site catalytique contient un motif YMDD hyper conservé (comme nous le verrons plus loin, la présence de mutations dans ce site altère l'activité de la polymérase virale).
- un domaine RNase H qui grâce à son activité ribonucléasique est responsable de la dégradation de l'ARNpg lors de la synthèse du brin d'ADN (-).

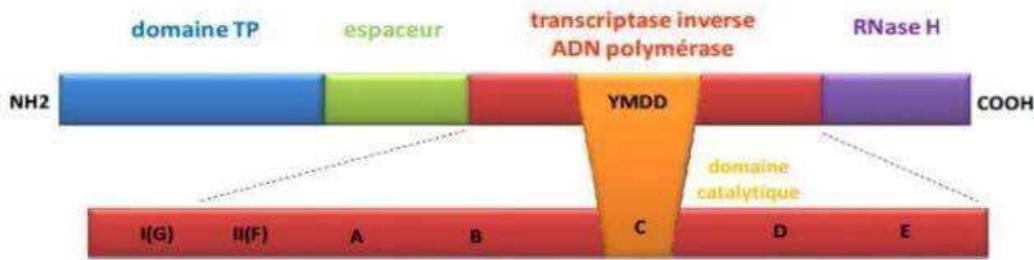


Figure 05 : Représentation schématique des domaines de la polymérase du VHB
(Scaglioni et al., 1997)

1.4.4 La protéine X

La protéine X, qui est la plus petite des protéines du VHB, est une protéine non structurale qui possède une activité trans-activatrice du gène (Bouchard et Schneider, 2004). Elle est issue de l'ORFX et des anticorps dirigés contre elle. Elles ont été détectées chez certains patients infectés par le VHB (Kay et al., 1985) (Levrero et al., 1990). Sa localisation cellulaire est assez controversée puisqu'elle a été tantôt décrite comme étant cytoplasmique et tantôt nucléaire (Bouchard et Schneider, 2004). De nombreuses études sont encore menées pour identifier le rôle de cette protéine dans l'infection par le VHB. Les conclusions très diverses de ces dernières tendent à montrer que la protéine X aurait un effet pléiotropique. Il a été mis en évidence, par exemple, qu'elle est essentielle à l'établissement d'une infection par le WHV chez la marmotte américaine (Zoulim et al., 1990). Par contre, les données concernant l'effet de la protéine X sur la réplication du VHB sont plus disparates puisque selon les modèles utilisés les résultats sont contradictoires. Ainsi, dans le modèle des souris transgéniques VHB ou encore dans les cellules d'hépatome HuH7, l'absence de la protéine X ne semble pas avoir de répercussion (Blum et al, 1992) (Reifenberg et al., 2002) alors qu'elle en a une dans les cellules HepG2 (Melegari et al 1998). Il a été récemment montré dans ces dernières que la protéine X pourrait, en effet, favoriser la réplication du VHB par des mécanismes épigénétiques qui empêchent la déacétylation des histones liés à l'ADNccc et le maintiennent donc dans un état « transcriptionnellement actif » (Cougot et al., 2007). De nombreux partenaires cellulaires de la protéine X ont été identifiés dans les dernières années suggérant des interventions potentielles diverses de la protéine X dans la vie de la cellule et,

notamment, dans la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose, la réponse inflammatoire ou encore la carcinogénèse (Bouchard et Schneider, 2004).

1.5 Cycle de réplication du VHB

Le VHB et les autres Hepadna virus sont caractérisés par leur hépatotropisme mais également par la possibilité d'infecter le pancréas, les reins et, surtout, les cellules lymphoïdes; ces dernières jouant un rôle de réservoir du virus extra hépatique. Toutefois, l'hépatocyte constitue le site majoritaire de réplication du VHB (Fig.06).

• Entrée du virus

Une fois la cellule cible reconnue grâce à une interaction entre le domaine pré-S1 et des récepteurs membranaires, le virion pénètre dans la cellule. Libéré de la nucléocapside, l'ADN viral, partiellement double brin, est importé dans le noyau où une ADN polymérase cellulaire le transforme en une forme dite « super-enroulée » totalement bicaténaire. Cet ADN « super-enroulé » sert de matrice pour la transcription, par une ARN polymérase cellulaire, des ARN messagers (ARNm) et de l'ARN pré-génomique. L'ARN pré-génomique, de 3,5kb, sert également d'ARNm pour la synthèse de la protéine de capsid, de l'AghBe et de l'ADN polymérase virale. Trois autres ARNm, de 2,4 ; 2,1 et 0,7 kb, servent respectivement à la synthèse des protéines d'enveloppe L, M et S, et de la protéine X (Fig.06). La persistance de l'ADN « super-enroulé » dans les cellules infectées, assurée par un retour d'une partie des nucléocapsides dans le noyau, joue un rôle important dans l'évolution chronique de l'infection par le VHB.

• Encapsidation

À l'extrémité 5' de l'ARN pré génomique, une structure secondaire en épingle à cheveux (appelée e) permet une encapsidation spécifique de cet ARN, excluant les ARNm viraux et cellulaires. Cette encapsidation est déclenchée par une interaction entre la structure e et l'ADN polymérase virale, suivie d'un assemblage multimérique de la protéine de capsid autour de ce complexe.

• Transcription inverse

Une fois les nucléocapsides formées, l'ARN pré génomique sert de matrice au processus de transcription inverse donnant un brin moins d'ADN. La synthèse commence

dans la zone DR1. Le signal d'encapsidation à l'extrémité 5' de l'ARN pré génomique joue un rôle dans le déclenchement de cette transcription inverse. Parallèlement au processus d'élongation du brin moins d'ADN, une activité ARNase H de la polymérase dégrade l'ARN pré-génomique qui a servi de matrice (Gamen, 1996).

- **Synthèse du brin plus complémentaire**

Cette synthèse commence dans la zone DR2 du brin moins. Elle est déclenchée par un oligoribonucléotide de l'extrémité 5' de l'ARN pré génomique. L'ADN se circularise et devient bicaténaire avec l'élongation du brin plus. Dans le même temps, les capsides contenant l'ADN viral en cours de réplication poursuivent un processus de maturation. Le virion se forme par bourgeonnement de la nucléocapside à travers la membrane d'un compartiment pré golgien contenant les protéines d'enveloppe du VHB, avant d'être sécrété. Le bourgeonnement a pour effet de stopper l'élongation du brin plus. Ce phénomène explique le caractère partiellement bicaténaire de l'ADN viral avec un brin plus de longueur variable (Gamen, 1996).

- **Intégration de l'ADN viral**

Le mécanisme par lequel l'ADN du VHB s'intègre reste mal connu (Shih et al., 1987) contrairement à un rétrovirus comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le VHB ne produit pas la machinerie nécessaire à cette intégration, ce qui laisse supposer qu'un mécanisme cellulaire est à son origine. Les sites d'insertion ne semblent pas préférentiels. L'ADN intégré est, le plus souvent, fortement remanié avec des délétions, des inversions et des séquences répétées amenant la perte de l'expression de certains gènes. Des altérations de l'ADN de la cellule hôte telles que des translocations peuvent accompagner cette intégration. L'analyse de tissus tumoraux a montré que l'ADN du VHB est intégré dans les cellules tumorales. Des données récentes, établies sur modèle animal, laissent supposer que l'intégration de l'ADN viral ne se limiterait pas aux infections chroniques mais pourrait survenir très tôt au cours de l'infection par le VHB (Pardoe et al., 1997).

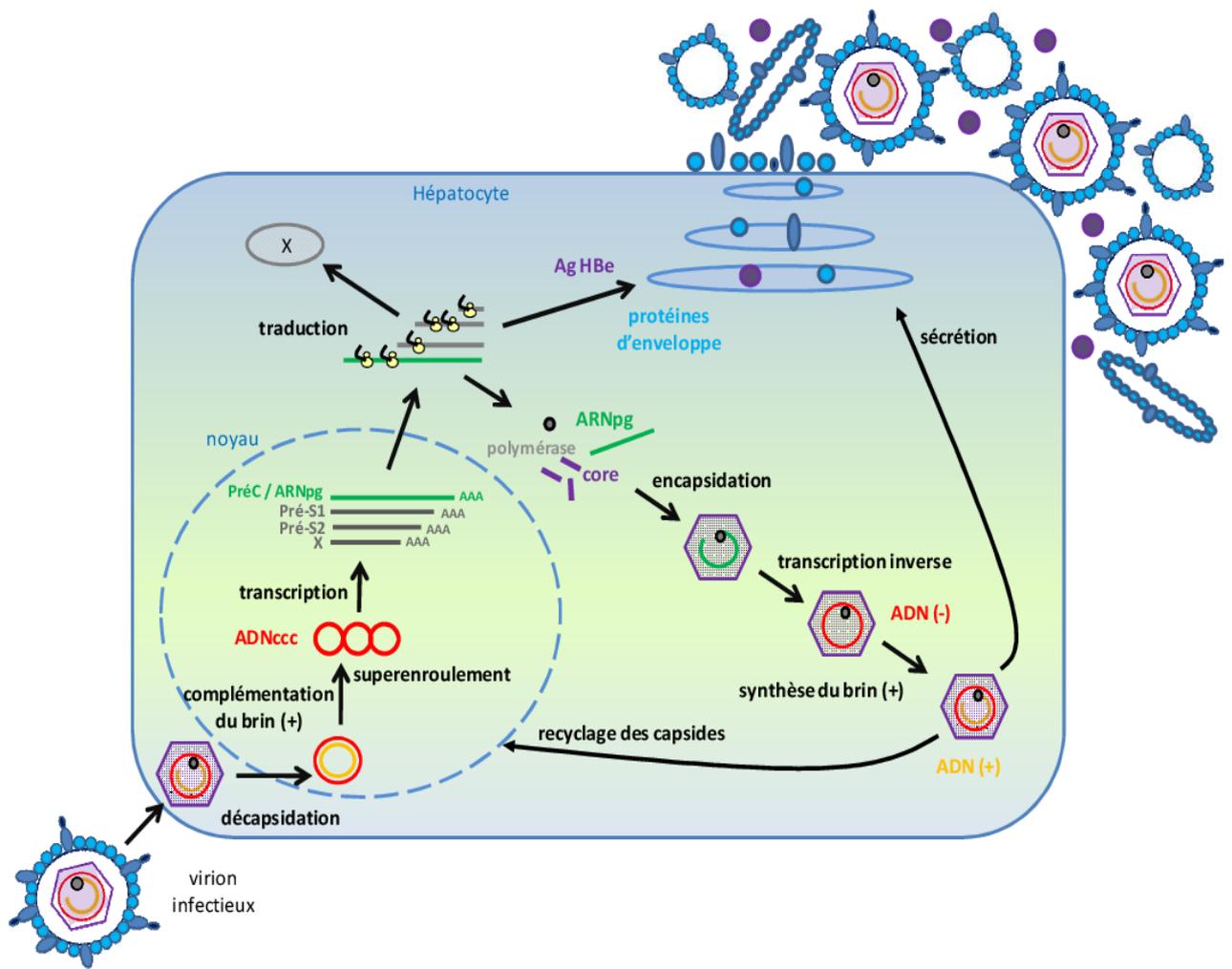


Figure 06: Cycle de réplication du VHB dans un hépatocyte (site web 08).

Chapitre III :
l'infection et
traitement de
l'hépatite « B »

1. L'infection et traitement de l'hépatite B

1.1. Historique

C'est en 1963 que le futur prix Nobel de médecine Baruch S. Blumberg a pu mettre en évidence une substance protéique qui a été trouvée dans le sang des patients leucémiques et atteints d'hépatite: « l'antigène Australia », et pour cela ce type d'hépatite est nommé B identiquement au « blood ». Il fallait attendre 1970 pour pouvoir prendre la première image du virus B, grâce à la microscopie électronique, dix ans après sa découverte le premier vaccin est apparu (Ozuzan, 2000).

1.2 Épidémiologie

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) reste un problème majeur de santé publique puisque l'OMS estime à 296 millions de porteurs chroniques du VHB dans le monde en 2019 avec 900 000 décès par an et l'hépatite chronique B est responsable d'environ 50 % des carcinomes hépatocellulaires (CHC) dans le monde. La prévalence de l'AgHBs est de 3,61 % avec d'importantes variations géographiques du fait de la migration des populations, de la prise charge différente des patients selon les pays avec accès ou non au diagnostic (seulement 10 % des patients AgHBs positif sont diagnostiqués), la prise en charge vaccinale et l'accès aux traitements (5 % des 94 millions de patients, ayant une indication de traitement, sont effectivement traités).(site web 09)

1.3 Répartition géographique

L'hépatite B apparaît dans la majorité des cas sous forme sporadique, tandis qu'il peut survenir en aspect épidémique à cause des inoculations parentérales collectives. La prévalence de l'infection par le VHB se diffère d'une zone géographique à une autre qui peut être expliquée par la diversité des modes de transmission (Belataf et al, 2002).

➤ Au monde

La prévalence mondiale de l'infection par le VHB dans la population générale était de 3,5%. Parmi les personnes nées avant la disponibilité du vaccin contre l'hépatite B, la proportion de personnes vivant avec une infection chronique par le VHB reste élevée. La prévalence était la plus élevée en Afrique (6,1%), et les régions du Pacifique Occidental

(6,2%), région des Amériques 0,7%, région de la Méditerranée Orientale 3,3%, région européenne 1,6%, région Asie du Sud-Est 2 % (OMS, 2017).

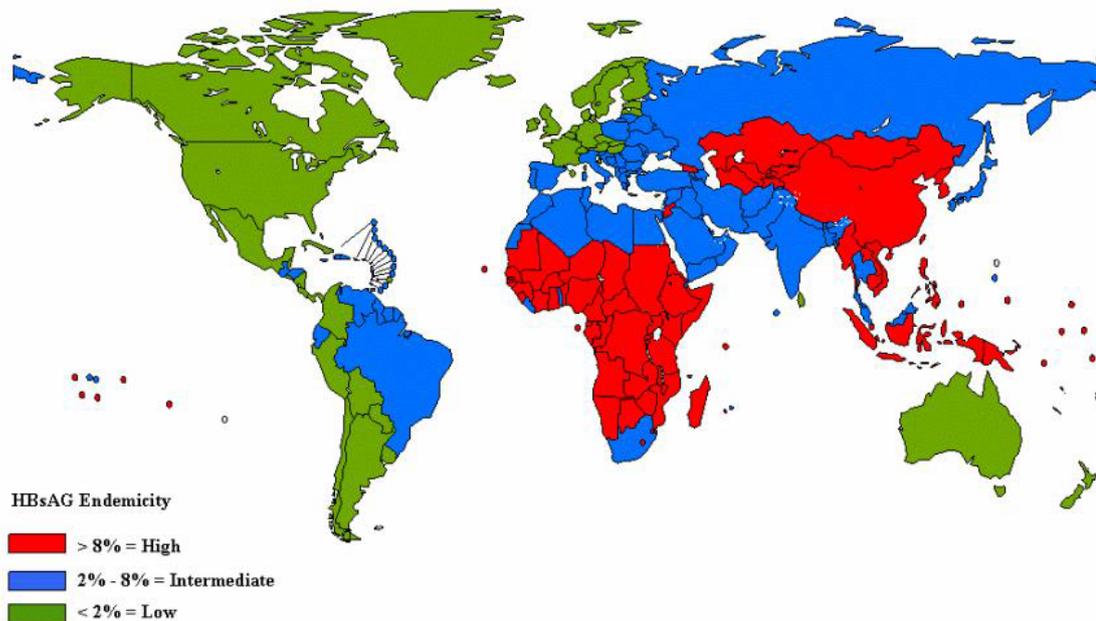


Figure 07 : Prévalence de l'antigène HBs au niveau mondial en 2016

➤ En Algérie

L'Algérie est un pays de moyenne endémicité (prévalence de 2–7 %) avec environ 700 000 personnes infectées par le virus de l'hépatite B, et qui constituent un véritable réservoir favorisant la transmission de ce dernier (site web 10).

Selon les recherches nationales publiées, le virus "B" est le plus répandu dans les wilayas du sud et des Hauts plateaux (site web 11).

1.4 Modes de transmissions

Le VHB se transmet par contact avec les fluides corporels (liquides et sécrétions biologiques) infectés, et l'Homme est son seul hôte naturel. Les modes de transmission reflètent la prévalence du virus de l'hépatite B dans une zone donnée. Les voies possibles de transmission identifiées (Watts *et al.*, 2002) sont :

1.4.1 La Transmission parentérale

Ce mode de transmission regroupe les injections de drogues par voie intraveineuse avec des seringues souillées et les actes médicaux non sécurisés (transfusion sanguine, injections, acupuncture, soins dentaires). D'autres pratiques telles que le partage intrafamilial d'objets tranchants (rasoirs, brosses à dents, coupe-ongles), les tatouages et les mutilations génitales sont également associées à ce mode de transmission. Une sensibilisation et une éducation sanitaire sur les risques liés au VHB permet en principe de prévenir la transmission de ce virus par voie parentérale. L'hépatite B est une maladie professionnelle et la vaccination anti-VHB est obligatoire chez les personnels soignants (nosocomiales) (Pietra et *al.*, 2008).

1.4.2 La transmission par voie sexuelle

C'est une source majeure de contamination du VHB dans le monde en général (sperme et sécrétions cervicovaginales) et la principale source d'infection dans les zones de faible endémicité (Prentice et *al.*, 2003).

1.4.3 La Transmission mère-enfant

C'est la transmission du virus d'une mère infectée à sa progéniture en l'absence de toute mesure préventive. Ce mode de contamination est caractéristique des régions où la prévalence du VHB est élevée. La transmission verticale du VHB peut survenir in utéro, pendant ou après l'accouchement, dans ce cas, le risque de contraction du virus est élevé (environ 90%). L'accouchement par césarienne ne réduit pas la transmission mère-enfant du VHB (Sangaré et *al.*, 2009).

2. Les symptômes de l'hépatite B

La période d'incubation de l'infection par le VHB est généralement de 45 à 180 jours. Puis une fatigue (asthénie) peut apparaître, c'est le symptôme le plus fréquent. Fièvre, nausées et vomissements, perte d'appétit, douleurs musculaires et articulaires peuvent être aussi les premiers signes de l'hépatite virale B aiguë. Quelquefois, l'urine devient plus sombre, les selles sont blanchâtres et la peau prend une teinte jaunâtre (ictère ou jaunisse). Lors de l'hépatite B, on peut également constater des symptômes beaucoup moins évocateurs : des malaises, une gêne du côté droit de l'abdomen, une anxiété, une irritabilité, des maux de tête, des troubles du sommeil, des démangeaisons, une perte de poids, une dépression. Mais fréquemment, l'infection aiguë par le virus de l'hépatite B ne donne pas de manifestations apparentes et passe inaperçue. Chez 0.1 à 1 % des patients, l'hépatite est dite fulminante : les

lésions du foie sont d'emblée majeures mettant en jeu la survie du patient. Une greffe hépatique est nécessaire en urgence (site web 12).

3. Evolution de la maladie

L'infection initiale par le virus de l'hépatite B (VHB) est souvent asymptomatique (60% des cas). La forme aigüe de la maladie (40% des cas) peut évoluer dans 0,1% à 1% des cas vers une hépatite fulminante souvent mortelle en l'absence de greffe du foie (Fazle Akbar *et al.*,2007). En l'absence de prévention efficace, la réinfection du greffon est observée dans 70 % des cas. L'incidence est maximale chez les patients transplantés pour une cirrhose due au VHB, chez lesquels elle atteint 80 % avec un recul de 3 ans après la greffe dans la plupart des séries (Duvoux, 1998). Cinq à dix pour cent des formes asymptomatiques et aigües peuvent également évoluer vers la chronicité. Cette forme de la maladie peut conduire à une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire (Fazle Akbar *et al.*, 2007).

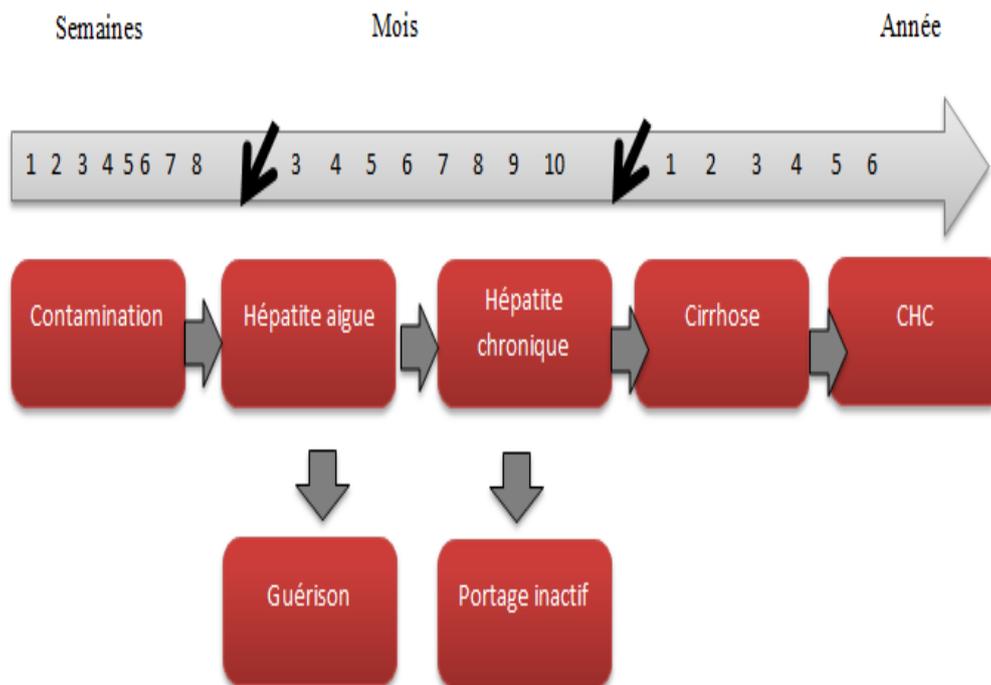


Figure 08: histoire naturelle d'hépatite virale B.

3.1 L'hépatite B aiguë

L'hépatite virale B aiguë est une inflammation du foie provoquée par le virus de l'hépatite B, qui dure de quelques semaines jusqu'à 6 mois. L'hépatite B provoque des symptômes typiques de l'hépatite virale (y compris une perte d'appétit, une sensation générale de maladie et un ictère) et peut provoquer une forme sévère d'hépatite appelée hépatite fulminante (Mc Mahon et *al.*, 1985).

3.2 L'hépatite B chronique

300 millions de porteurs chroniques (PC) du VHB représentent un réservoir viral important à l'échelle mondiale (Liang et *al.*, 2015). L'hépatite B chronique est une maladie avec une évolution dynamique et complexe chronique caractérisée par la persistance de l'antigène HBs (AgHBs) dans le sang pendant plus de 6 mois après la contamination. Cela signifie que l'organisme n'a pas réussi à éliminer spontanément le virus (Ganem et Prince, 2004). Lorsque l'infection par le VHB a lieu à la naissance ou durant la petite enfance, le risque d'évolution vers une infection chronique est élevé (supérieur à 90 % à la naissance et à 30 % à l'âge de 4 ans) (Masson, 2015). L'infection chronique est divisée schématiquement en quatre formes différentes en fonction de paramètres virologiques et cliniques (Ganem et Prince, 2004). C'est l'interaction permanente entre le virus et le système immunitaire qui conditionne l'évolution de cette maladie (Rehermann et Nascimbeni, 2005).

a) La phase de tolérance immunitaire

Correspond à une multiplication active du virus sans réaction immunitaire (ou minime) de l'organisme. Le foie a une activité normale, il n'y a pas ou peu de lésions hépatiques, les transaminases sont normales ou peu élevées, le taux d'ADN dans le sang est très élevé (reflétant la multiplication d'un grand nombre de virus) et l'AgHBs est positif.

b) La phase immune active

Correspond à une attaque du système immunitaire contre les cellules du foie infectées. C'est à cette phase qu'est en général découverte l'hépatite B. Les transaminases sont élevées et l'ADN viral diminue dans le sang.

c) La phase non répllicative

Est la phase inactive de la maladie qui suit la séroconversion HBe pour le virus sauvage. Elle est marquée par l'absence de multiplication virale dans l'organisme (taux d'ADN viral négatif ou inférieur à 10⁵ copies/ml, AgHBe négatif, AcHBe positif), un taux normal de transaminases dans le sang et une absence de lésions significatives du foie.

d) La phase de réactivation

20 à 30 % des porteurs non répliatifs peuvent présenter une réactivation spontanée de l'hépatite B, avec une élévation des transaminases et un taux élevé d'ADN viral, avec ou sans réapparition de l'AgHBe pour le virus sauvage. Cette réactivation est habituellement asymptomatique. Elle peut cependant prendre la forme d'une hépatite aiguë, avec ou sans ictère (jaunisse) (Marecellin et Asselah., 2008).

4. Complication de l'hépatite**4.1 La fibrose**

La fibrose est une complication fréquente de l'hépatite B, est la conséquence tissulaire d'un mécanisme de fibrogenèse prolongé : c'est le dépôt en excès de tissu fibreux dans le foie (Fig.09). Sa gravité est liée aux perturbations de l'architecture lobulaire et des connexions vasculaires et la réduction relative du contingent parenchymateux. La fibrose résulte en partie d'un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation des différents constituants de la matrice extra cellulaire (MEC) au profit de sa synthèse. Parallèlement à l'augmentation de la quantité de tissu fibreux, il existe également des modifications de l'organisation supramoléculaire des protéines de la MEC au sein du tissu hépatique (Martinez et al., 1993).

Au cours du vieillissement de la fibrose, la maturation des fibres de collagène se caractérise par une augmentation des liaisons intermoléculaires (pontages), rendant ces fibres matures plus rigides et plus résistantes à la dégradation. Le développement de la fibrose est étroitement lié aux modifications parenchymateuses. Ainsi l'apoptose hépatocytaire qui accompagne la destruction des hépatocytes infectés par le virus de l'hépatite B est un stimulus important de la réaction inflammatoire et de la fibrogenèse . Ainsi, le blocage de l'apoptose par différentes approches thérapeutiques peut être considéré comme une stratégie potentielle à visée antifibrosante(Canbayet al., 2004).

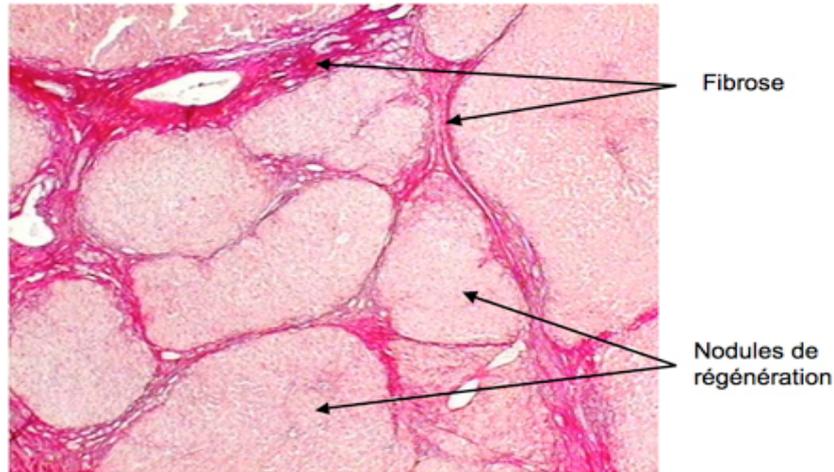


Figure 09: Aspect physiologique d'une fibrose (site web 13). (Coloration Trichrome de Masson; grossissement initial x10).

4.2 La cirrhose

La cirrhose est un événement crucial dans l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B car ses complications propres d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire sont en grande partie responsables de la morbidité et de la mortalité liées à cette infection (Fattovitchet *al.*, 1991) L'incidence annuelle de survenue de la cirrhose varie de 1,3 à 5,9 % et dans les études transversales sa prévalence est d'environ 20%. On estime qu'elle survient entre 20 et 30 ans après le comptage. La survenue d'une cirrhose B ou de lésions sévères est un événement rare chez l'enfant (Pol, 2006). Le risque de survenue de cirrhose est indépendamment associé à une activité histologique initiale importante, une multiplication virale persistante et un âge avancé, ce dernier reflétant probablement la durée de l'infection (Adachi et *al.*, 1992). L'évolution vers la cirrhose semble aussi associée à l'existence de réactivations antérieures (Niederau et *al.*, 1996).

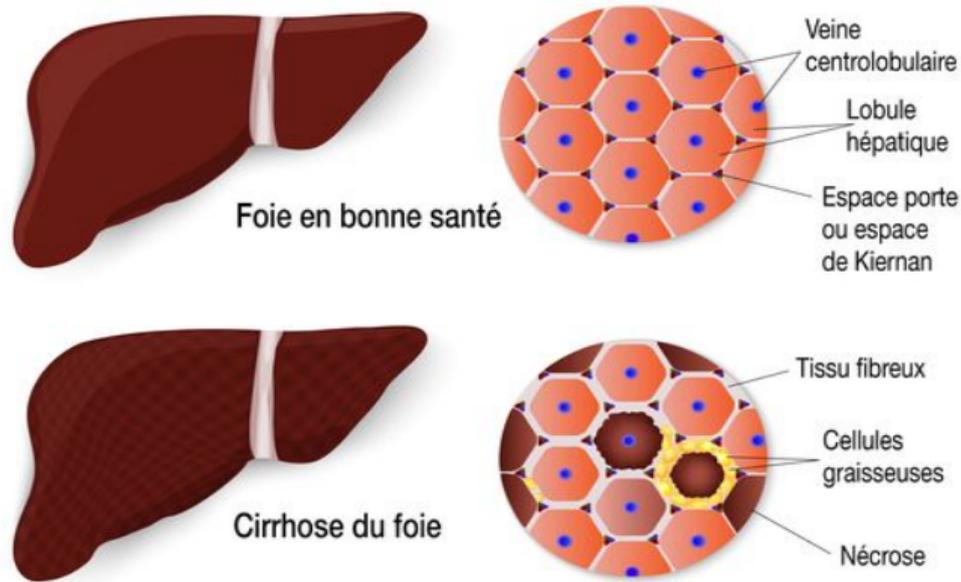


Figure 10 : Aspect physiologique d'une cirrhose (site web 14).

4.3 Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire est le 8^{ème} cancer par ordre de fréquence dans le monde et le plus fréquent dans certaines régions d'Afrique et d'Asie. Il survient dans plus de 80 % des cas sur une cirrhose sous-jacente, le plus souvent chez les sujets de sexe masculin. L'association entre les infections par le VHB et le carcinome hépatocellulaire est suggérée par l'augmentation d'incidence de ce cancer dans les zones d'endémie virale, par les études cas-contrôles montrant que les sujets porteurs de l'antigène HBs ou des anticorps anti-HBc avaient plus fréquemment un carcinome hépatocellulaire que les patients sans marqueur viral, avec un risque relatif de 10 à 300 dans les zones d'endémie (Pol, 2006).

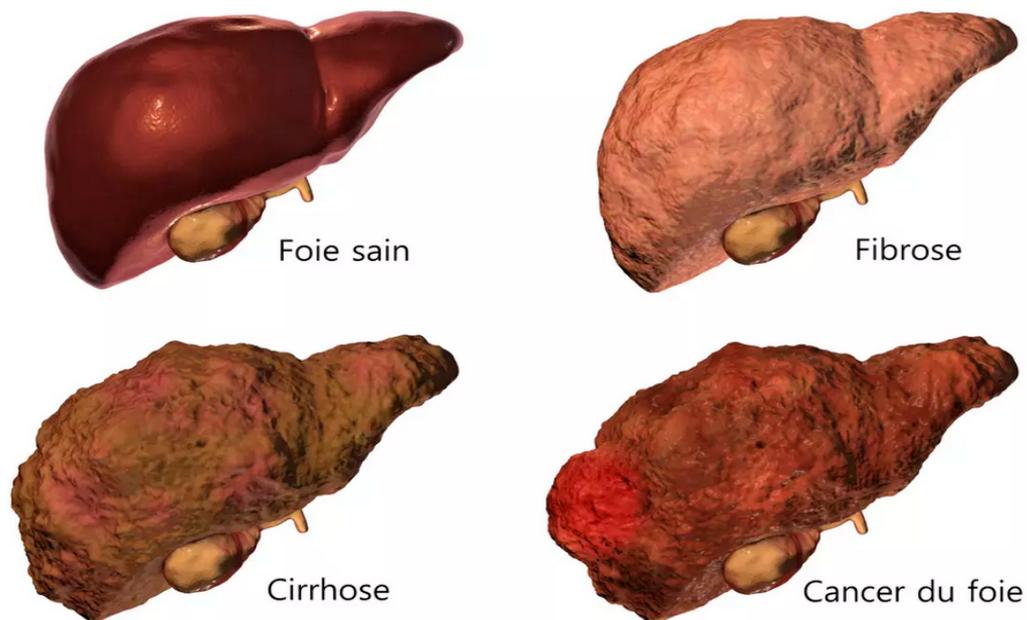


Figure 11 : Aspect physiologique d'un foie sain et foie au cancer (site web 15).

5. Diagnostic

Le diagnostic de l'hépatite B repose sur l'exploration biochimique qui consiste à étudier les paramètres suivants :

- La bilirubine totale ;
- Les transaminases sériques (ASAT, ALAT) ;
- Le taux de prothrombine ;
- L'albumine ;
- La numération formule sanguine.

Ainsi que l'exploration virologique qui comprend la détection dans le sang de marqueurs directs du VHB (AgHBs, AgHBe, ADN du VHB) ou indirects (Anti-HBc, anti-HBe, anti-HBs). Pour le dépistage de l'hépatite B, les tests utiles sont la recherche de l'Ag-HBs et la détection des Ac anti- HBc et anti-HBs. Il existe des kits commerciaux pour une analyse combinée de ces 3 marqueurs (Diallo, 2012). Il s'agit soit de méthodes immunoenzymatiques de type ELISA, soit de techniques moléculaires détectant, quantifiant ou caractérisant la séquence de l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB) (Catherine Dupeyron, 2012).

Tableau 02 : La signification clinique des marqueurs sérologiques de VHB.

Marqueurs sérologiques	Signification clinique
AgHBs	Infections aiguë et chronique
AgHBe	Marqueur de réplication virale - Infection débutante et chronique
IgM anti-HBc	Infection récente - Infection chronique (mauvais pronostic)
Ig totales anti-HBc	Témoin de contact avec le virus
Ac anti-HBe	Suivi de traitement - Hépatite AgHBe (-)
Ac anti-HBe	Guérison - Immunité (naturelle ou vaccinale) - Protection (si titre ≥ 10 UI/L)

6. Traitement

Plusieurs molécules sont disponibles pour le traitement de l'hépatite chronique virale B.

- **Interféron alpha (injectable)** : L'action de l'interféron (IFN) est d'abord antivirale, il inhibe l'ADN du virus et active les enzymes antivirales. Elle est aussi immunomodulatrice, il augmente l'activité de certaines cellules du système immunitaire (EASL, 2009).
- **Interféron pegylé (injectable)** : Les inconvénients de l'interféron sont l'administration sous-cutanée et la fréquence des effets secondaires (Mchutchison et al., 1998).
- **Lamivudine (voie orale)** : un puissant inhibiteur de la réplication du VHB par inhibition des activités ADN- et ARN-dépendantes de l'ADN polymérase des hepadnavirus (Campbell et al., 2005).
- **Adéfovir (voie orale)** : L'adéfovir inhibe l'action des ADN polymérases et des transcriptases inverses (Gloshet al, 1995).
- **Entécavir (voie orale)** : L'entécavir a une activité inhibitrice de la transcriptase inverse (Wagner et al., 2004).
- **Telbivudine (voie orale)** : La telbivudine est un analogue de nucléoside dont les premières études cliniques ont montré une efficacité antivirale supérieure à la lamivudine en termes de réduction de la charge virale

-**Ténofovir (voie orale)** : initialement indiqué dans le traitement du VIH, le ténofovir est le dernier antiviral ayant prouvé une efficacité dans le traitement de l'hépatite B (Agarwal et al., 1995).

7. Vaccination

7.1 Découverte et composition du vaccin

Intéressé par les pathologies infectieuses, c'est l'homme de sciences Philippe Maupas qui découvre le premier vaccin contre l'hépatite B en 1976 et s'attache à favoriser la prévention de la maladie chez l'homme. Il confirme par ailleurs la relation étiologique entre le virus de l'hépatite B et la maladie de la cirrhose (David Bême, 2007). L'antigène vaccinal rend le vaccin contre l'hépatite B très spécifique. Celui-ci comporte uniquement l'enveloppe extérieure du virus, produite en laboratoire sur des levures ou des cultures de cellules. Des conservateurs et des stabilisants ainsi qu'une substance adjuvante qui augmente la réponse du système immunitaire composent en outre le vaccin. L'objectif à atteindre est de faire produire des anticorps par la personne vaccinée (Jean-Yves Nau, Kouchner M, 1998). Le vaccin contre l'hépatite B peut être combiné à d'autres vaccins tels que celui de l'hépatite A ou ceux de la coqueluche, de la diphtérie et du tétanos. Le vaccin Hexavalent protège quant à lui les nourrissons contre la coqueluche, la poliomyélite, l'*Hemophilus influenzae*, le tétanos et l'hépatite B (Jean-Yves Nau, 1996).

7.2 Stratégies de vaccination contre l'hépatite B

Les stratégies de vaccination contre l'hépatite B comprennent:

- la vaccination systématique des nourrissons.
- la prévention de la transmission périnatale du VHB.
- la vaccination de rattrapage pour les sujets plus âgés (OMS, 2001).

7.2.1 La vaccination systématique des nourrissons

Depuis septembre 1999, notre pays a recommandé la vaccination systématique de deux cohortes d'enfants, les nourrissons et les préadolescents (11-12 ans). Cette stratégie de vaccination systématique de deux cohortes a été choisie car, bien appliquée, c'est celle qui procure un résultat coût-efficacité maximum (Conseil Supérieur de la Santé, 2009). Donc il faudrait accorder un rang de priorité élevé à la vaccination systématique de tous les nourrissons, laquelle devrait faire partie intégrante des programmes nationaux de vaccination.

Ces stratégies de vaccination destinées aux groupes à haut risque n'ont pas donné de très bons résultats parce qu'il est difficile de vacciner les gens dans de nombreux groupes à risque avant qu'ils n'adoptent des comportements à haut risque et que l'infection peut toucher des personnes chez qui aucun facteur de risque n'a été identifié (OMS, 2001).

7.2.2 Prévention de la transmission périnatale du VHB

La transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B est la principale cause de portage chronique de l'AgHBs. La prévention de cette transmission repose principalement sur la sérovaccination du nouveau-né. En France, le dépistage prénatal de l'AgHBs est obligatoire au sixième mois de la grossesse chez toutes les femmes enceintes. Lorsque la recherche de l'AgHBs est positive chez la mère, le nouveau-né doit recevoir dès sa naissance, par voie intramusculaire et dans deux sites différents, une première injection de vaccin et une injection d'immunoglobulines anti-HBs. La vaccination est ensuite poursuivie selon le protocole recommandé. L'efficacité de la sérovaccination est supérieure à 90%, elle doit être contrôlée chez tous les enfants par un examen sérologique (AgHBs et anticorps anti-HBs) effectué à distance de la dernière injection vaccinale entre 9 et 12 mois après la naissance. Les échecs de la sérovaccination s'observent chez des femmes ayant une charge virale élevées (HBV-DNA >200 000 UI/ml) (Pan Afr Med, 2015).

7.2.3. La vaccination de rattrapage pour les sujets plus âgés

Des stratégies de rattrapage limitées dans le temps, ciblant des groupes non vaccinés d'un âge plus avancé, pourraient potentiellement accélérer le développement d'une immunité collective et faire baisser plus rapidement l'incidence de l'hépatite B aiguë et des complications liées à l'infection chronique à VHB. Cette vaccination de rattrapage pourra notamment cibler des cohortes d'âge spécifique (par exemple, jeunes adolescents avant le début de la vie sexuelle), ainsi que les personnes présentant des facteurs de risque pour l'infection à VHB (par exemple, détenus, bénéficiaires d'une transplantation, consommateurs de drogue par injection, travailleurs du sexe, personnes vivant avec des sujets infectés par le VHB). La nécessité d'une vaccination de rattrapage dans les tranches d'âge plus avancée, y compris chez les adolescents et les adultes, dépend de l'épidémiologie initiale de l'infection à VHB dans le pays, et en particulier de l'importance relative que revêt la réduction du nombre de cas de maladies aiguës associées au VHB. Dans les pays de forte endémicité, la

vaccination systématique à grande échelle des nourrissons et des jeunes enfants permet un déclin rapide des taux d'infection et de transmission du VHB. Dans un contexte de forte endémicité, la vaccination de rattrapage des enfants plus âgés et des adultes revêt une moindre importance et ne devrait de préférence être envisagée qu'une fois qu'un programme de vaccination des nourrissons a été établi et qu'une forte couverture de la vaccination anti-hépatite B a été obtenue chez les nourrissons et les jeunes enfants (OMS, 2017).



Figure 12 : un traitement et le vaccin HBV (site web 16-17).

Partie pratique

Chapitre IV

Matériels et méthodes

1. Étude épidémiologique

L'objectif de notre travail était d'étudier l'aspect épidémiologique de l'hépatite virale B a fin d'estimer sa prévalence et de décrire les caractéristiques socio-démographiques des patients atteints de l'hépatite B dans la région de Saïda.

1.1 Type, lieu et période de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective menée au niveau du service des maladies infectieuses et du service gastro-entérologie de l'EPH « Ahmed Medeghri » de Saïda; qui couvre les six daïras (Saïda, Ain El Hadjar, Sidi Boubekeur, El Hassasna, Oulad Brahim, Youb). L'étude a concerné 200 dossiers de patient porteurs de l'infection virale B diagnostiqués aux services suscités entre avril 2016 et mars 2023.

1.2 Critères d'inclusion

Dossiers des patients atteints de l'hépatite tout âge confondu

1.3 Données recueillies

- Age
- Sexe
- Lieu de résidence
- Type de l'hépatite B (chronique ou aiguë)

Les données ont été saisies dans une base de données conçue à l'aide du logiciel Microsoft Excel2007

2. Étude sérologique

2.1 Type, lieu et période de l'étude

L'étude a porté sur 435 sérums de malades prélevés au niveau du laboratoire central de l'EPH « Ahmed Medeghri » de Saïda sur une période de 06 février au 20 Mars 2023. Les sérums collectés ont été à température ambiante jusqu'à utilisation le même jour (environ 15 à 30 sérums par jour), l'étude sérologique a porté sur des patient lors d'un bilan opératoire, bilan pré-nuptial, des patients présentant des signes évocateurs de maladie et des sujets présentant des facteurs de risque (donneurs de sang, hémodialysés, dépistage familiale...). Le diagnostic sérologique est basé sur le test Enzyme Linke Immuno Sorbant Assay (ELISA).

2.2 Matériels

- Centrifugeuse.
- Spectrophotomètre.
- Pipettes multicanaux pipettes automatiques ou semi automatique ; volumes de : 10µl, 100µl, 1000µl.
- Eprouvettes graduées de 100ml et 1000ml.
- Conteneur de déchets contaminés.
- Incubateur (réglé à 37°C ±1°C).
- Système de lavage, automatique, semi automatique
- Appareil de lecteur pour microplaques équipés de filtres 450, 490, 670 et 700nm.
- Papier absorbant.
- Eau distillée.
- Hypochlorite de Sodium (eau de javel).
- Gans.
- Réactifs : Les différents réactifs utilisés sont dans le tableau suivant

Tableau 03 : Les différents réactifs utilisés

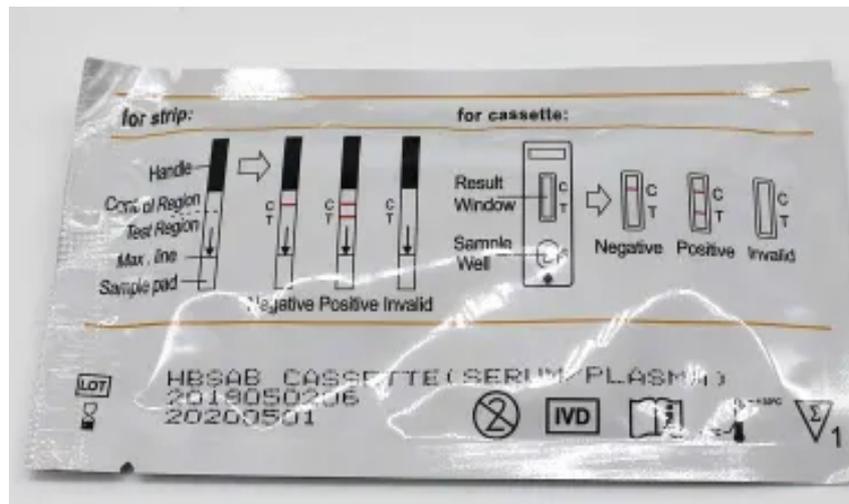
Etiquetage	Nature et réactifs
R1	Microplaque : 12 barrettes de 8 cupules sensibilisées avec des anticorps monoclonaux anti HBS (souris).
R2	Solution de lavage concertée (20fois) : tampon tris, NaCl, PH=7
R3	Contrôle négatif : tampon tris, HCL, contenant contenant de la SAB
R4	Contrôle positif : tampons tris HCL, contenant de la SaB, additionné d'un mélange d'Ag HBS purifiés des sous typesad etay, (humain)
R6	Diluant conjugué : tampon tris HCL, ph=7 additionné de BSA, de tween 20, d'immunoglobulines de boeuf et de souris, et d'un indicateur coloré témoin de dépôt
R7	Conjugué : Anticorps monoclonaux anti HBS de souris et anticorps polyclonaux anti HBS de chèvre couplés à la peroxydase, lyophilisé.
R8	Tampon substrat de la peroxydase : solution d'acide citrique et d'acétate de sodium, contenant 0,015% d'H ₂ O ₂ et 4%de diméthylsulfoxyde (DMSO)
R9	Chromogène : coloré en rose, solution contenant du tetramethyl benzidine (TMB)



Photographie 01 : Matériels utilisés. **a**: centrifugeuse du sang, **b**: pipette multicanaux, **c** : lecteur et imprimante, **d** : pipette, **e** : laveur, **f** : incubateur.



Photographie 02 : a : Les tubes héparine, b : plaque, c : Les réactifs de la technique ELISA.



Photographie 03 : bandelettes / cassette pour le test rapide.

2.3 Méthodes utilisés

On a utilisé les méthodes suivantes pour la détection de VHB:

2.3.1 Test rapide par bandelettes

Un échantillon de 10 patients a été soumis à un prélèvement sanguin à l'aide d'une seringue stérile. Les échantillons du sang ont été rapidement menés dans des tubes à héparine, et ils ont été centrifugés à 4000 tr/min pendant 5 minutes jusqu'à l'obtention de deux phases de séparation (un culot et un plasma). Le surnageant contenant le sérum a été récupéré pour chaque patient et une quantité suffisante a été déposée à la base des bandelettes préalablement codifiées. Si la quantité du sérum n'est pas assez importante pour faire révéler le test, on rajoute une goutte du tampon HBs Ag sur le sérum. Après 15 minutes, les résultats du test ont été pris pour chaque patient (Fig.13).

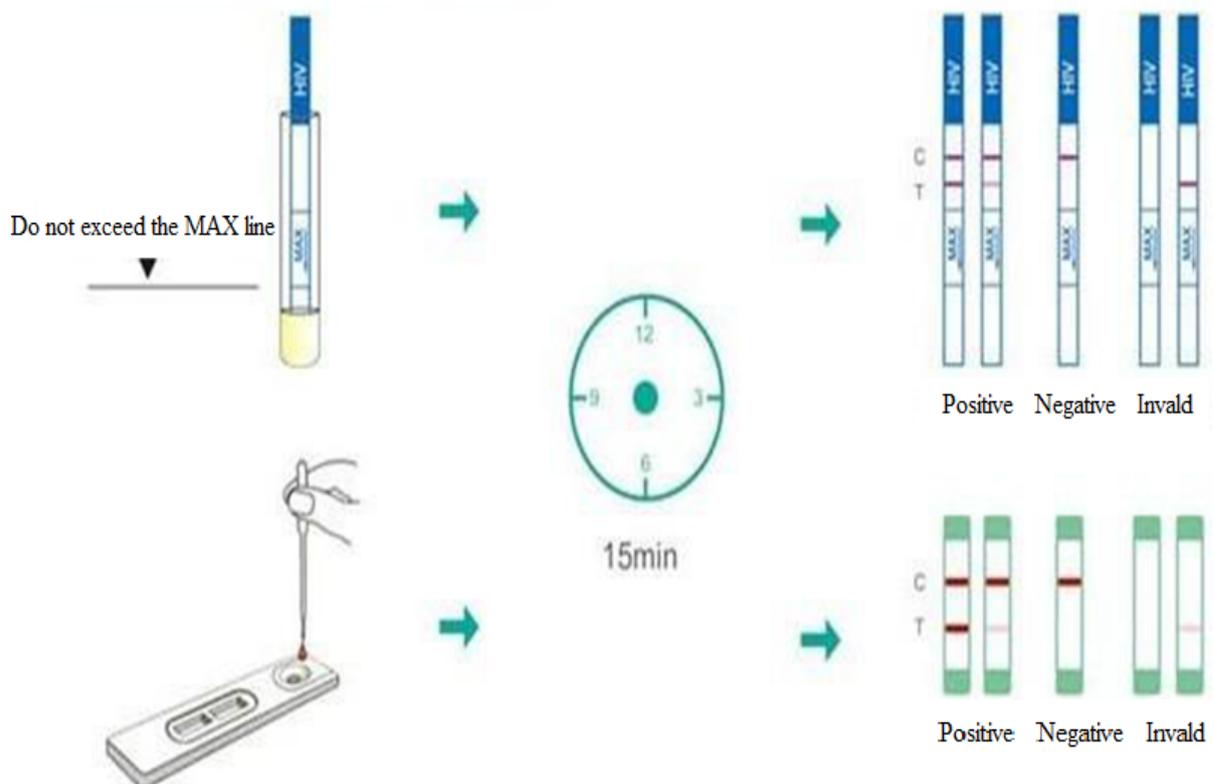


Figure 13: Test rapide par bandelette (web graphe).

2.3.2 Technique du Test ELISA « Enzyme Linked Immuno Sorbet Assay »

- Définition et principe du test ELISA

Monolisa AgHbS est une technique immuno-enzymatique pour la détection de l'anticorps ou l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHbs) dans le sérum ou le

plasma humain (Fig. 14), utilisant des anticorps monoclonaux et des anticorps polyclonaux sélectionnés pour leur capacité à se lier aux différents sous types de l'AgHbs actuellement reconnus par l'OMS (organisation mondiale de la santé) et la plupart des souches variantes de l'hépatite B (Site web 18).

- La phase solide de Monolisa Ag HbS est sensibilisée avec des anticorps monoclonaux.
- Les conjugués de Monolisa Ag HBS sont basés sur l'utilisation des anticorps monoclonaux de souris et des anticorps polyclonaux de chèvre contre l'Ag Hbs. Ces anticorps sont couplés à la peroxydase.

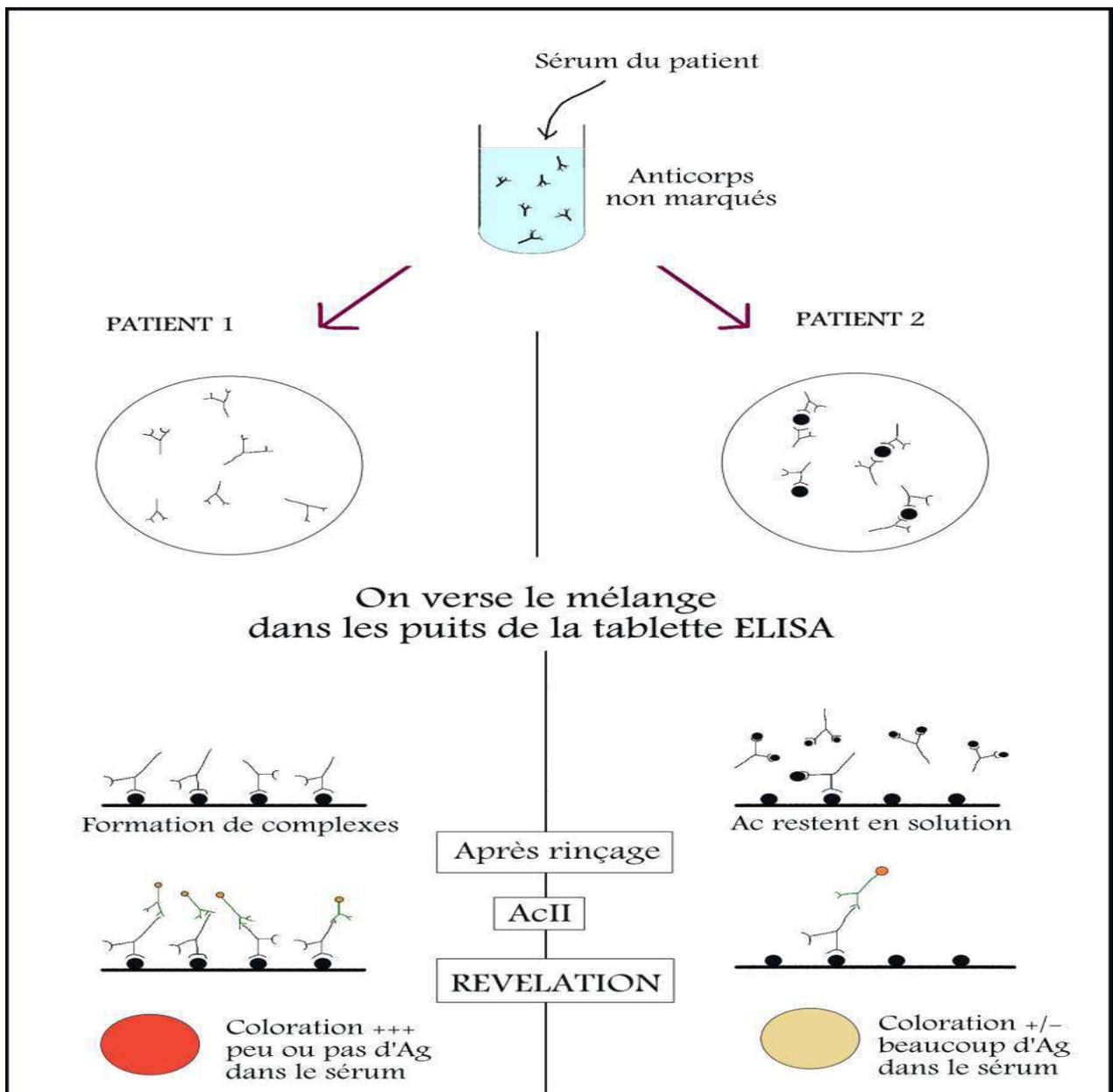


Figure 14 : Le principe de la technique d'ELISA (site web 19)

- **Les étapes d'ELISA**

1- Centrifuger les échantillons à analyser pendant 2min pour séparer le surnageant (sérum) au culot.

- Utiliser uniquement le nombre de cupules nécessaires pour le test.

2- Préparation : marqueur 3 puits comme témoins négatifs ; 2 puits comme positifs contrôles et un blanc.

3 - Ajouter 20 µl diluant de R6 dans toute la plaque.

4- Ajouter 100µl Contrôle négative, Contrôle positive, Puits d'échantillons à tester (sérum) dans les restes cupules

5- Incubation couvrir la plaque avec le couvert et incuber pendant 60 min a 37°C

6- Ajoutez 50µl conjugué HRP dans chaque puits sauf le blanc et mélanger doucement la plaque

7- Incubation : couvrir la plaque avec le couvercle et incubé pendant 30 min a 37°C

8- Lavage 5 fois avec tampon lavage dilué pendant incubation pendant 30 à 60 37°C

9- Ajout des chromogène : 50µl de chromogène A et 50 µl B dans chaque puits aussi le blanc

10- Arrêt de la réaction : Ajouter 50µl de solution d'arrêt dans chaque puits et mélanger doucement

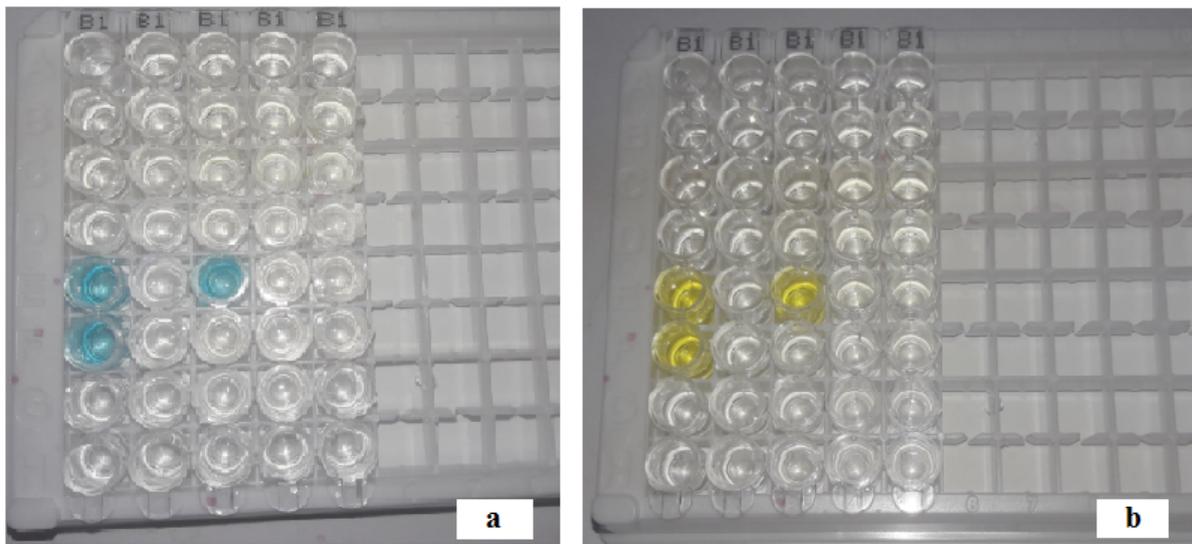
Chapitre V

Résultats et discussion

Résultats et discussion

1. Résultats du test ELISA

435 sérums de patients ont été adressés par une charge virale. Une anti sérologie par test ELISA a été réalisée afin de confirmer la séropositivité du prélèvement. Dans notre cas, quatre sérums seulement ont montré un résultat positif, donc la prévalence de l'hépatite virale B est plus faible chez les patients étudiés.



Photographie 4: microplaque d'ELISA représente d'un résultat positif du VHB.

a : avant incubation, **b :** après incubation.

Après une comparaison entre les cupules qui comportent les échantillons des sérums avec les réactifs de contrôles on remarque une certaine cupule avec une couleur bleu similaire à celle des réactifs de contrôles ce qui explique que ce sérum est positif et contient des anticorps anti-VHB. D'autre part l'absence de la coloration dans les autres cupules signifie un résultat négatif.

2. Résultats de l'étude épidémiologique

D'après les données récupérées des dossiers de 200 patients atteints de l'hépatite B, recensés pendant sept ans successifs (2016 à 2023) de l'hôpital de Saïda, on obtient les résultats suivants :

2.1 Répartition selon l'âge

La répartition selon l'âge de 200 patients retrouve que l'âge des patients est compris entre 16 à 96 ans avec une moyenne d'âge 38 ans. L'ensemble de ces données est illustrée dans le tableau suivant :

Tableau 04 : Répartition des patients en fonction du sexe et tranche d'âge

Âge (ans)	Nombre		Pourcentage	
	Homme	Femme	Homme	femme
>20	2	2	01%	01%
[20-30]	28	18	14%	09%
[31-40]	32	26	16%	13%
[41-50]	18	12	09%	06%
[51-60]	12	10	06%	05%
[61-70]	10	8	05%	04%
[71-80]	8	6	04%	03%
[81-90]	2	4	01%	02%
[91-100]	0	2	0%	01%
Total	112	88	55.5%	44.5%

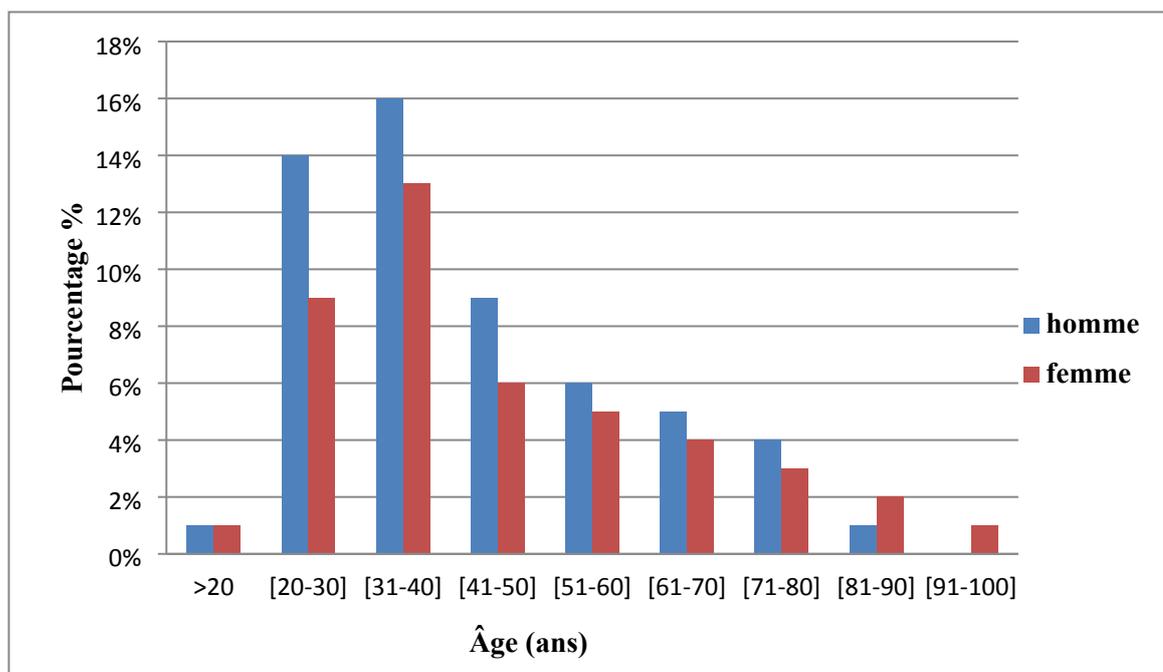


Figure 15 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Les résultats présentés dans la (Fig.15) montrent que Les tranches d'âge les plus touchés par le VHB sont [20-30] et [31-40] soit (23 %) et (29%) respectivement. Alors que les sujets de plus de 60 ans sont les moins touchés.

2.2 Répartition selon le sexe :

Tableau 05 : Répartition selon le sexe

Sexe	Homme	Femme
Nombre de patients	112	88
Pourcentage (%)	56 %	44 %

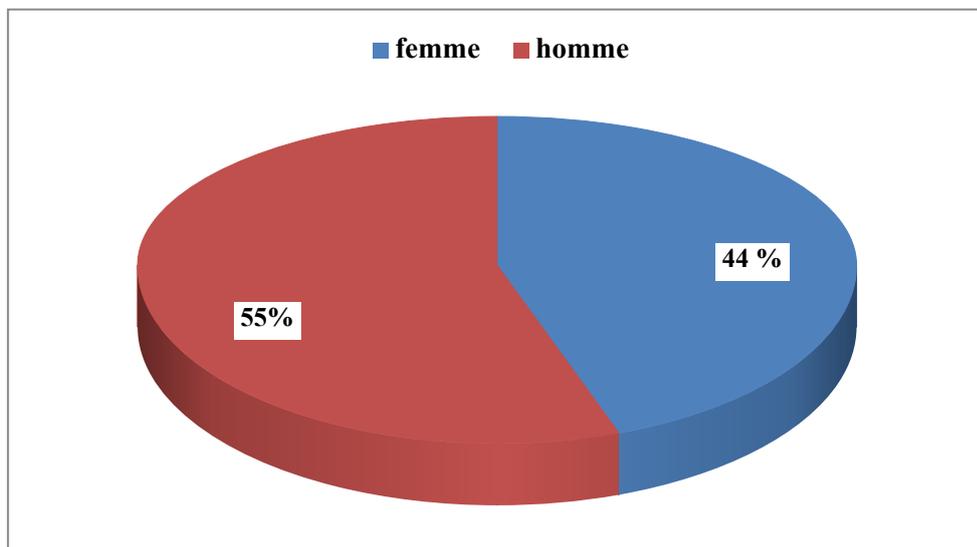


Figure 16 : Répartition des patients selon le sexe.

Nos résultats de la (Fig.16) montrent qu'il existe une dominance masculine parmi les malades infectés. Où on a enregistré 56 % contre 44 % des femmes infectées.

2.3 Répartition selon le lieu de résidence

Tableau 06 : Répartition des patients selon le lieu de résidence.

Région	Nombre de cas	Pourcentage %
Saida	110	55 %
Ain El Hadjar	26	13 %
Sidi Boubekeur	20	10 %
El Hassasna	18	09 %
Oulad Brahim	14	07 %
Youb	12	06 %
Totale	200	100 %

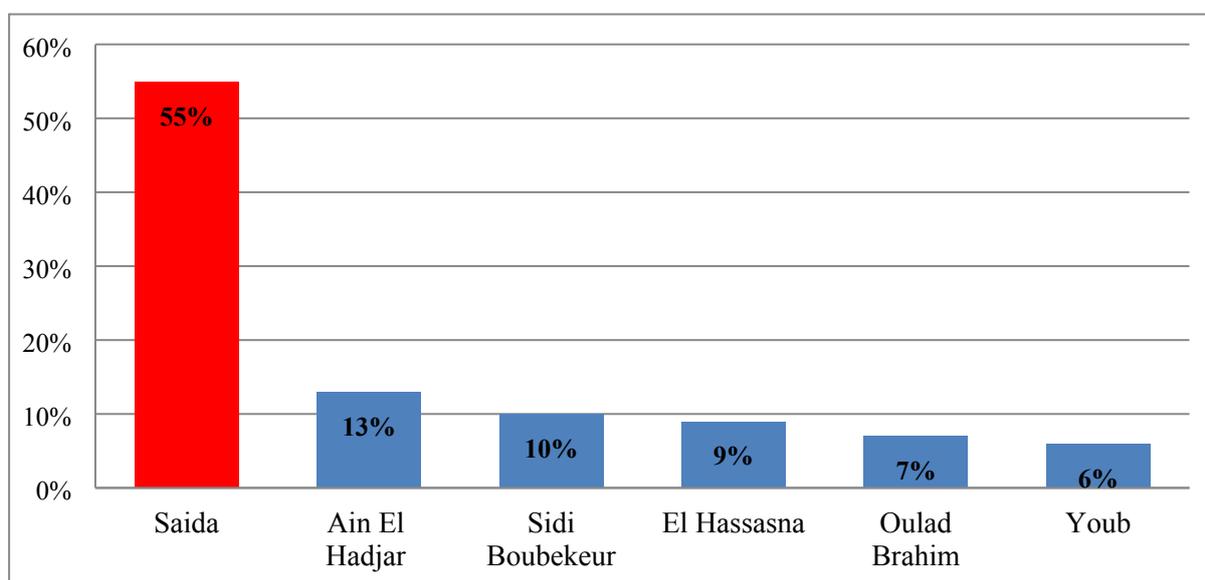


Figure 17 : Répartition des patients selon le lieu de résidence.

La répartition des patients selon le lieu de résidence est hétérogène, plusieurs régions de la wilaya de Saïda sont représentées (Fig17). La majorité des patients inclus dans l'étude sont originaires de Saïda ou le nombre de cas enregistré est relativement élevé (110 patients de 200) avec un pourcentage de 55%.

2.4 Répartition selon le type d'hépatite B

Tableau 07 : Répartition des patients selon le type d'hépatite B.

type de l'hépatite B	VHB aigue	VHB chronique	Infection par le VHB guérie
Nombre de cas	12	158	30
Pourcentage %	06%	69%	15%

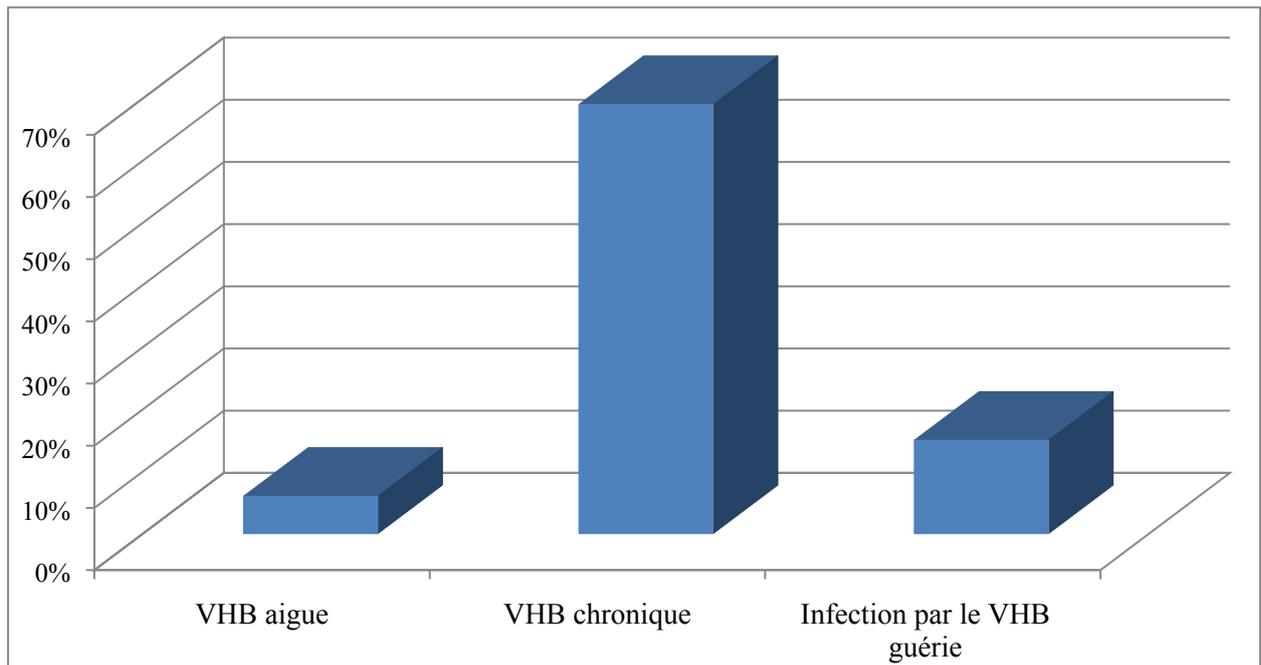


Figure 18 : Répartition des patients selon le type d'hépatite B.

La majorité de notre population d'étude avait une VHB chronique élevée ce qui correspond à 69 %, et seulement 15 % avait une infection par le VHB guérie et 12% avait une VHB aigüe (Fig .18).

3. Discussions

Répartition des patients selon l'âge :

L'infection chronique par le VHB est souvent vu tardivement parce qu'elle est asymptomatique ou silencieuse : les personnes infectées peuvent rester sans symptômes pendant 10 à 15 ans; ceci explique la découverte tardive de l'infection chronique à un âge avancé notamment entre 20-40 ans. L'âge moyen d'un patient présentant une hépatite chronique active est de 39ans. Il est cependant intéressant de remarquer qu'à partir de nos résultats, le taux d'infection par le VHB chez les enfants est faible par rapport à celui des adultes qui est élevé. Cette faible proportion peut avoir une explication raisonnable du fait de rareté de transmission materno-fœtale et de très faible exposition aux autres modes de transmission à cet âge (Giusti et al., 1993).

Répartition des patients selon le sexe:

Les sujets du sexe masculin sont plus touchés dans notre population 56 % par rapport au sexe féminin 44 %, il serait dû à :

- Les hormones sexuelles jouent un rôle clé dans le cancer du foie lié à l'hépatite B, le génome du virus contient une séquence particulière d'ADN qui interagit spécifiquement avec le récepteur aux hormones sexuelles mâles, les androgènes. Dans les cellules hépatiques, une cascade de réactions nocives pour le tissu hépatique est déclenchée lorsque le récepteur se lie à cette séquence ; ce qui pourrait enfin expliquer pourquoi les hommes infectés par le virus sont beaucoup plus nombreux que les femmes à déclarer ce cancer selon une nouvelle étude publiée.
- Il est aussi plus fréquent chez les hommes car est généralement le résultat d'une association entre des troubles métaboliques dus à l'alcool, ou à l'obésité. (Desenclos et al, 1995).

Répartition des patients selon le lieu de résidence

La majorité des patients sont originaires de Saida ou le nombre de cas enregistré est relativement élevé (110 patients de 200) avec un pourcentage de 55%.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que cette zone est la porte du sud, il a une forte densité de population, vu le manque de prise en charge médicale, le mariage sans faire des bilans sérologiques, utilisation des drogues ...

Répartition des patients selon le type d'hépatite B

La majorité de notre population d'étude avait une VHB chronique élevée ce qui correspond à 69 %

Le portage chronique du VHB est défini par la persistance plus de 6 mois de l'antigène HBs. L'hépatite chronique B associée au portage de l'AgHBs, une réplication virale élevée (généralement $>2 \times 10^3$ à 2×10^4 UI/mL)

L'infection chronique par le VHB est un processus dynamique complexe reflétant l'interaction entre la réplication virale et la réponse immunitaire de l'hôte. L'infection chronique par le VHB est classiquement décrite en 4 phases incluant différents paramètres tels que la présence de l'AgHBe, le niveau de réplication virale, l'activité sérique de l'ALAT .

On trouve des patients à la phase d'immunosévérité caractérisée par la présence de l'AgHBe, une réplication virale très élevée ($>10^7$ UI/mL) ; et d'autres patients à la phase d'immuno-élimination . Cette phase est caractérisée par la présence de l'AgHBe, une réplication virale très élevée ($10^4 - 10^7$ UI/mL), on trouve aussi des porteurs sains « portage inactif » avec une faible réplication virale (ADN du VHB) et la présence d'anticorps anti-HBe

Remarque

- Le mode exact de contamination est le plus souvent probable, il ne peut être toujours déterminé.
- Il faut prendre le vaccin avant la contamination.
- En cas de contamination il faut suivre le traitement.
- Le porteur de l'hépatite B positive ne donne jamais de sang.

Conclusion

Conclusion et perspectives

L'hépatite B est un problème majeur de santé publique qui cause des lésions hépatique et dont la plupart des patients qui deviennent gravement infectés évoluent vers une maladie chronique.

Les résultats de l'étude épidémiologique montrent plusieurs similitudes avec la littérature : l'hépatite B chronique est plus fréquente chez les personnes de moyen âge avec une prédominance masculine. Au cours de notre étude, les résultats du dépistage de l'Antigène-Hbs par l'application de technique ELISA montrent que seul 4 personnes sont trouvées positives pour le VHB parmi les 435 sérums testés.

- Ce résultat est d'une grande importance pour les stratégies de prévention, d'où la nécessité de renforcer les programmes d'information d'éducation et de communication en matière de VHB et de toutes les maladies sexuellement transmissibles.

- La prévention de l'hépatite B doit faire l'objet d'actions d'amélioration qui nécessitent une stratégie nationale et une mobilisation pluri disciplinaire et pluri professionnelle pour organiser les filières de prise en charge.

- La stratégie devrait inclure un programme de ciblage des efforts de prévention du VHB, y compris l'hygiène de vie , la sensibilisation du public et la définition des exigences en matière de sécurité et de la promotion des normes de contrôle des infections dans les établissements de soins.

-Un examen et une analyse périodiques doivent être effectués tous les 06 mois pour éviter et limiter l'incidence des maladies.

- Le traitement actuel de l'hépatite chronique B a une efficacité relativement faible à long terme et un prix très élevé. Ainsi, La prévention demeure la méthode la plus efficace pour contrôler avec succès l'infection par le VHB, et la vaccination reste le meilleur moyen de prévention contre cette infection.

*Les références
bibliographiques*

Références bibliographiques

1. **Adachi**, H., Kaneko, S., Matsushita, E., Inagaki, Y., Unoura, M., Kobayashi, K., (1992). Clearance of HBsAg in seven patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* ,16: 1334-7.
2. **Agarwal k**, SK, Fung, TT, Nguyen W, Cheng E, Sicard SD, Ryder JF, Flaherty E, Lawson S, Zhao GM, Subramanian JG, McHutchison EJ, Gane GR, 1995. Foster Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection.
3. Association européenne du diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales 2001 (à l'exclusion du dépistage en cas de don de sang, d'organes ou de tissus).
4. **BELATAF MALEK**, F. **BOUKRINE**. *Les hépatites virales A,B,C,D,E,G,TT et F*.2eme édition.Pr J.P GRANGAUD.Algérie.2002.
5. **Blum HE, Zhang ZS, Galun E, Wezsacker F, Garner B, Liang TJ, & Wands, JR, 1992**. Hepatitis B virus X protein is not central to the viral life cycle in vitro. *J Virol* 66,12237.
6. **Bouchard MJ, & Schneider RJ, 2004**. The enigmatic X gene of hepatitis B virus. *J Virol* 78, 12725-34.
7. **Campbell TB**, Shulman NS, Johnson SC et al , 2005. Antiviral activity of lamivudi in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clinical Infectious Diseases*;41:236-242.
8. **Canbay A**, Friedman S, Gores GJ, 2004. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 39: 273-8.
9. **Catherine**, D. 2001. Biologie de l'hépatite B : diagnostic et suivi de l'évolution Hôpital Albert Chenevier, Créteil, France.
10. **Claudine B ,2008** .Biologie - Santé aspects cliniques et épidémiologique des infections a virus de l'hépatite B en république centrafricaine.
11. **Cougot D, Wu Y, Cairo S, Caramel J, Renard CA, Levy L, Buendia MA, & Neuveut C, 2007**. The hepatitis B virus X protein functionally interacts with CREB-binding protein/p300 in the regulation of CREB-mediated transcription. *J Biol Chem* 282, 4277-87.
12. **Dane DS, Cameron CH and Briggs M, 1970**. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1(7649) : 695-698.
13. **David Bême**, 2007. Cliniciens guide to viral hepatitis, New York(NY) : Oxford University Press Inc.

14. **DIALLO, A. S.** *Stratégies de dépistage des hépatites B et C.* Développement et Santé .2012.<https://devsante.org/>.
15. **Duclos-Vallee JC, Mabit H, Ducloux S, Capel F, Dubanchet S, 2000.** Petit MA: Les différents candidats récepteurs du virus de l'hépatite B. *Virologie*, 4:473-483 .
16. **EASL, 2009.** EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 50(2): 227-242
17. **Fattovitch, G., Brollo, L., Giustina, G., Noventa, F., Pontisso, P., Alberti, A et al., (1991).** Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis B. *Gut*,32: 294-8.
18. **Fazle Akbar, S.K., Furukawa, S., Yoshida, O., Hiasa, H., Horiike, N. and Onji, M. (2007).** Induction of anti-HBs in HB vaccine nonresponders in vivo by hepatitis B surface antigen-pulsed blood dendritic cells. *Journal of Hepatology*, 47: 60–66.
19. **Galibert F, Mandart E, Fitoussi F, Tiollais P, Charnay P, 1979.** Nucléotide sequence of the hepatitis B virus genome (subtype ayw) cloned in E. coli. *Nature*. 281:646-650 .
20. **Gamen D, 1996.** Hepadnaviridae and their replication. In: Fields B.N., et al. Eds. *Fields virology*. Philadelphie : Lippincott-Raven Publishers, 2703-2737.
21. **Ganem, D., Prince, AM., (2004).** Hepatitis B virus infection: natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* .350 : 1118-29.
22. **Glebe D, & Urban S, 2007.** Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J Gastroenterol* 13, 22-38.
23. **Glosh SK, Taylor ME et al, 1995.** Viral dynamics in HIV-1 infection " *Nature*, 1995, 373, 117- 122. ence, 1991, 254, 963-969 2 - Wei X,
24. **Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS; 2005.** A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 34(6): 1329-1339
25. **-Jean-Yves Nau, 1996.** Les contre-indications au vaccin contre l'hépatite B ne seront pas élargies. *Le Monde*. 84- Recommandations du jury de la réunion de consensus sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) - ANAES INSERM - 18 septembre 2003. Le rapport est disponible sur le site.
26. **Jean-Yves Nau, Kouchner M, 1998** Le suspend les campagnes scolaires de vaccination contre l'hépatite B. » *Le Monde*.
27. **Julie, L. 2008.** Étude de la réplication du virus de l'hépatite B et la réponse intracellulaire a l'infection virale. Université de Claud Bernard. Lyon.
28. **Kay A, Mandart E, Trepo C, & Galibert F, 1985.** The HBV HBX gene expressed in E.coli is recognised by sera from hepatitis patients. *Embo J* 4, 1287-92.

29. **Kramvis A, & Kew M; 2007a.** Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its Genotypes, and clinical associations of genotypes. *Hepatol Res*, 37, S9-S19.
30. **Lauer U, Weiss L, Hofschneider PH, Kekule AS ,1992 .**The hepatitis B virus pre-S/S(t) transactivator is generated by 3' truncations within a defined region of the S gene. *J Virol* 66(9): 5284-5289
31. **Lavanchy D; 2004 .**Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 11(2): 97-107
32. **Levrero M, Jean-Jean O, Balsano C, Will H, & Perricaudet M, 1990.** Hepatitis B virus (HBV) X gene expression in human cells and anti-HBx antibodies detection in chronic HBV infection. *Virology* 174, 299-304.
33. **Liang, TJ., Block, TM., McMahon, B, et al., (2015).** Present and future therapies of hepatitis B: from discovery to cure. *Hepatology*, 62: 1893-908.
34. **Marcellin, P., Asselah, T., (2008).** Hépatite B : histoire naturelle.3. In : Fournier, C., Trepo, C., Hépatites virales.9 éd.1, Rue Eugène et Armand Peugeot 92856 Rueil-Malmaison Cedex, Wolters Kluwer France, ISBN : 978-2-7040-1244-2.
35. **Marcellin, P., Asselah, T., (2008).** Hépatite B : histoire naturelle.3. In : Fournier, C., Trepo, C., Hépatites virales.9 éd.1, Rue Eugène et Armand Peugeot 92856 Rueil-Malmaison Cedex, Wolters Kluwer France, ISBN : 978-2-7040-1244-2.
36. **Martinez Hernandez A, Amenta PS, 1993.** Morphology, localization and origin of the hepatic extracellular matrix. In: Zern M.A., Reid L.M. Eds. *Extracellular matrix, chemistry, biology and pathobiology with emphasis on the liver.* New-York: M. Dekker,201-54.
37. **Masson., (2015).** Abrège d'hépatogastro-entérologie et chirurgie digestive. (3ème édition). Editions Elsevier, par la CDU-HGE.
38. **-Mc Mahon, BJ., Alward, LM., Hall, DB., Hayward, WL., Bender, TR., Francis, DP et al., (1985).** Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*,151: 599-603.
39. **Mchutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al, 1998 .**Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*; 339 : 1485-92.
40. **Melegari M, Scaglioni PP, & Wands JR, 1998.** Hepatitis B virus mutants associate with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 27, 628-33.
41. **Mouna, N., Mokhtari, I., khodja, A. F. Z. 2010.** L'hépatite. Mémoire de fin d'étude, Université Boubaker Belkaid .Tlemcen.

42. **Niederau, K., Heintges, T., Lange, S., Goldmann, G., Niederau, CM., Mohr, L et al.,** (1996). Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*,334: 1422-7.
43. **OMS. 2017.** Vaccins anti-hépatite B: note de synthèse de l'OMS. No 27, 2017, 92, 369–392 (387).
44. **OMS.2001.**Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile. Département Vaccins et produits biologiques.
45. **OMS.***Global hepatitis report.* Geneva.2017.<http://www.who.int/>.
46. **OUZAN, D.** *Les hépatites et leurs virus.*3eme édition.France: ellipses.p96.2000.
47. **Pan Afr Med, J.** 2015. prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B. French.
48. **Pardoe IU, et al. 1997.** Life-long persistence of infectious hepadnavirus in Woodchucks convalescent from viral hepatitis. 1997 Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Virus.Institut Pasteur, Paris, France. O 48 (abstract).
49. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P; 2001. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000.** Int J Cancer 94(2): 153-156
50. **Pietra, V., Kiema, D., Sorgho, D., Kabore, S.P. C. G., Mande, S., Castelli, F., Puoti, M., Simpore, J.,** (2008). Prévalence des marqueurs du virus de l'hépatite B et des anticorps contre le Virus de l'hépatite C parmi le personnel du District Sanitaire de Nanoro, Burkina Faso. *Science et technique*, 31, n : 1 et 2.
51. **Pol, S.,** (2006). Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. *La Presse Médicale*, 35(2) : 308-316.
52. **Prentice, MB., AJ., Flower, GM., Morgan, KG., Nicholson, B., Rana, RK., Firmin et al.,** (2003). Infection with hepatitis B virus after open heart surgery. *BMJ* 1992, 304: 761-764.
53. **Rehermann, B., Nascimbeni, M.,** (2005). Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol*, 5: 215-29.
54. **Reifenberg K, Nusser P, Lohler J, Spindler G, Kuhn C, von Weizsacker F, & Koc J, 2002.** Virus replication and virion export in X-deficient hepatitis B virus transgenic mice. *JGen Virol* 83, 991-6
55. **Sangaré, LR., Sombié, AW., Combasséré and A, Kouanda et al and L ankoandé, J.,** (2009). Antenatal transmission of hepatitis B virus in an area of HIV moderate prevalence, Burkina.
56. **Scaglioni P, Melegari M, & Wands JR, 1997.** Biologic properties of hepatitis B viral genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame. *Virology* 233, 374-81.

57. **Seeger C, M.B, Zoulim F, 2006.** Hepadnaviruses. Edited by Fields.
58. **Seeger C, MB , Zoulim F, 2006.** Hepadnaviruses. Edited by Fields.
59. **Sefako, K.,** Bandje, T., (2007). Approches méthodologiques des phytothérapeutes du Togo le traitement de l'hépatites virale : cas d'hépatite B chronique soumis à un traitement à base d phytomédicaments. Diplôme d'études approfondies en biotechnologies. Université d'Ouagadougou Togo.
60. **Shih C, et al, 1987.** Tight clustering of human hepatitis B virus integration site in hepatomas near a triple-strand region. *J Virol* 61: 3491-3498.
61. **Tiollais P, Pourcel C, Dejean A, 1985.** The hepatitis B virus. *Nature* 317: 489-495.
62. **Wagner A,** Denis F, Ranger-Rogez S, Loustaud-Ratti V, Alain S, 2004. Génotypes du virus de l'hépatite B. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 19 (6), Pages 330–342.
63. **Wassila ben Hamad, 2011.** Quotidien National d'information. Editer par L'EPE_EURC : la maladie connait une grande propagation ; plus d'un million et demi de personnes atteints d'hépatite.
64. **Watts, NR.,** Conway, N., Cheng, SJ., Stahl, DM., Belnap, AC., Steven and PT Wingfield., (2002). The morphogenic linker peptide of HBV capsid protein forms a mobile array on the interior surface. *The EMBO Journal* ,21: 876-84.
65. **Who ,2008.**Hépatite B. Aide mémoire Mise à jour en 2008 204
66. **Who; 2002. Hepatitis B. In response Ducts (ed.), WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2:** HepatitisB,Vol.http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who.cdscsr.lyo2002_2.pdf.
67. **Zoulim F, Saputelli J, & Seeger C, 1994.** Woodchuck hepatitis virus X protein is required for viral infection in vivo. *J Virol* 68, 2026-30.

Site web

- 1 - <http://82.234.187.159/services/datavax/hb/pthbintr.html>
- 2 - <http://www.cours-medecine.info/physiologie/foie.html>
- 3 - <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/biologie-foie-6966/>
- 4- <https://afef.asso.fr/le-foie/le-connaître/les-fonctions-du-foie/>
- 5 - <http://www.creapharma.ch/hepatite.html>
- 6 - <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item83/site/html/1.html>
[https://www.google.com/search?q=Structure+du+virus+VHB&tbm=isch&hl=ar&sa=X&ved=2ahUKewjxmtfvhfrAhWXvicCHWQgDYQgowBKAB6BAgBECI&biw=1349&bih=555#imgrc=S4-K9rNVvw3MIM\)](https://www.google.com/search?q=Structure+du+virus+VHB&tbm=isch&hl=ar&sa=X&ved=2ahUKewjxmtfvhfrAhWXvicCHWQgDYQgowBKAB6BAgBECI&biw=1349&bih=555#imgrc=S4-K9rNVvw3MIM))
- 7-[https://www.google.com/search?q=Structure+du+virus+VHB&tbm=isch&hl=ar&sa=X&ved=2ahUKewjxmtfvhfrAhWXvicCHWQgDYQgowBKAB6BAgBECI&biw=1349&bih=555#imgrc=S4-K9rNVvw3MIM\)](https://www.google.com/search?q=Structure+du+virus+VHB&tbm=isch&hl=ar&sa=X&ved=2ahUKewjxmtfvhfrAhWXvicCHWQgDYQgowBKAB6BAgBECI&biw=1349&bih=555#imgrc=S4-K9rNVvw3MIM))
- 8- http://www.jle.com/en/revues/met/edocs/biologie_du_virus_de_lhepatite_b_180130/article.phtml?tab=texte
- 9-<https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2023/hepatite-virale-b-rappel-des-fondamentaux/>
- 10-<https://www.em-consulte.com/article/1075091/profil-epidemiologique-de-l-hepatite-virale%C2%A0b-a-l->
- 11-<https://www.aps.dz/sante-science-technologie/136277-hepatite-les-medicaments-fabriques-localement-efficaces-a-95>
- 12-<http://www.ameli-sante.fr/hepatite-b/symptomes-diagnostic-evolution.html>
- 13- <http://www.digopaul.com/fr/english-word/fibrose.html>
- 14-https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_805_cirrhose_foie.htm
- 15-<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2609839-fibrose-hepatique-definition-symptomes-cause-diagnostic-traitement/>
- 16-<https://www.istockphoto.com/fr/photos/h%C3%A9patite-b>
- 17-<https://tufarmaceuticodeguardia.org/medicamentos/viread-tenofovir>
- 18-<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/elisa>
- 19-<http://axiomcafe.fr/test-elisa>

web graphe

-https://www.google.dz/search?q=test+rapide+de+HBV&rlz=1C1RLNS_frDZ783DZ783&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwi-y_-C3q7bAhWKwBQKHe84BAQ_AUICigB&biw=1366&bih=637#imgrc=nAVftkLIU9XTrM: