



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

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم البيولوجيا التطبيقية

Département : Biologie Appliquée

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Professionnel

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie et Hygiène Hospitalière

Intitulé :

Les sérologies atypiques de l'hépatite virale B

Présenté et soutenu par : DERDAKA Nourane
DJELLAB Bouthaina

Le : 23/07/2019

Jury d'évaluation :

Président du jury : LAOUAR .H (Prof - service de Microbiologie CHUC)

Encadreur : KHELIFA .F (Prof - De l'institut pasteur d'Algérie).

Examinatrice : M^{me} OUIBRAHIM.A (MCB. UFMC1).

Année universitaire
2018– 2019

Remerciements

Louanges à Allah Seigneur des mondes.

Et que la paix soit sur Mohammed le dernier de ses messagers.

Nous, DERDAKA Nourane et DJELLAB Boutheina

Nous remercions nos parents pour leurs sacrifices, leurs générosités et leur soutien moral.

Les encadreurs de mémoire Prof KHELIFA.f et Dr MOSBAH.a

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger notre mémoire.

Merci pour votre disponibilité, vos conseils, pour le temps que vous nous avez consacré et surtout pour votre patience pendant la rédaction de ce travail. Nous vous en sommes sincèrement reconnaissants

*Nous adressons nos sincères remerciements également au **Monsieur Kacem Chaouche** le responsable de département pour son encouragement.*

Les membres de jury

Nous vous remercions d'avoir accepté de lire et corriger notre travail.

Les patients dont on a récolté les données qui sont le cœur de notre étude et qui resteront anonymes.

Que tous ceux qu'on n'a pas cités ne nous en veuillent pas, nous ne les oublions pas pour autant ; nous les remercions du fond de nos cœurs.

Dédicaces

“

**Toutes les lettres ne sauraient
trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer
la gratitude, l'amour, le respect, la
reconnaissance...
Aussi c'est tout simplement que**

”

Nous dédions ce mémoire...

*Je dédis ce mémoire à dieu, pour m'avoir donné la force dans
les moments difficiles d'éditer ce mémoire.*

*À ma mère, qui m'a encouragé à aller de l'avant et qui m'a
donné tout son amour et tous les sacrifices et ces précieux
conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.
A mon très cher père qui a œuvré pour ma réussite, de par son
privation pour m'aider à avancer dans la vie.*

A mon ami Chouaib

A la mémoire de mes grands parents qui nous ont quittés

A ma grand mère Zouina

A mes tantes et mes oncles

*A toutes mes fidèles amies et à toutes les personnes qui
respectent et qui m'aiment.*

A tous mes professeurs

*Une spéciale dédicace à mes encadreurs professeur Khelifa et
docteur Mosbah pour leur patience, leur soutien et pour leurs
précieux conseils.*

A mon binôme Bouthaina

'NOURANE'

Louange à Dieu qui, grâce à son aide et sa générosité, nous a permis de réaliser ce travail.

Je dédie chaleureusement et humblement :

Mes parents pour leur encouragement et ses compréhensions

A mes frères et ma sœur

A toute ma famille

A tous mes enseignants

A mes amies

*Un grand merci au professeur khelifa et docteur mosbah pour
leur aide*

A mon binôme Nourane

*Enfin, je dédie ce travail à tous ceux qui ont participé à sa
réalisation*

‘BOUTHAINA’

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....1

Partie 01 : partie bibliographique

Chapitre 01: Le foie et les hépatites virales

1	Le foie	3
1.1	Définition	3
2	Pathologies du foie.....	3
2.1	Stéatoses.....	3
2.2	Choléstases.....	3
2.3	Cirrhoses	3
2.4	Fibrose	3
2.5	Cancers du foie.....	4
2.6	Nécrose	4
2.7	Hépatite.....	4
2.7.1	Hépatites virales.....	4

Chapitre 02 : Le virus de l'hépatite B

3	Découverte du virus de l'hépatite B	7
4	Hepadnaviridae	7
4.1	Taxonomie	7
4.2	Classification.....	7
4.3	Structure.....	8
4.4	Propriétés physico-chimiques.....	9
4.5	Génome du VHB	9
5	Organisation du génome	9
5.1.1	Sérotypes	10
5.1.2	Génotypes.....	11
5.2	Protéines virales du VHB.....	11

5.2.1	Protéines de surface	11
5.3	Protéines de la capsid e et protéines précoces	12
5.3.1	Protéine de la capsid e.....	12
5.3.2	Protéine Précocore.....	12
5.3.3	Polymérase	14
5.3.4	Protéine X.....	14
6	Multiplication du virus.....	15
6.1	Tropisme cellulaire.....	15
6.2	Cycle de vie.....	15
7	Epidémiologie.....	16
7.1	A l'échelle mondiale.....	16
7.2	En Algérie	17
8	Prévalence	17
9	Mode de transmission	18
10	Pouvoir pathogène	19
10.1	Physiopathologie	19
11	Diagnostic.....	21
11.1	Tests sérologiques	21
11.2	Tests moléculaires	21
12	Traitement	22
13	Prévention.....	23
13.1	Vaccination	23
13.2	Mesure d'hygiène	24
14	Action de l'OMS.....	24

Chapitre 03 : La sérologie habituelle de l'hépatite virale B

15	Profils sérologiques usuels	26
----	-----------------------------------	----

Partie 02 : Partie pratique

16	Sérologie atypique	28
16.1	Sérologie atypique VHB	28
17	Type et durée d'étude.....	28
18	Patients	28
19	Matériels et méthodes	30
19.1	Matériels	30
19.2	Méthodes.....	30
20	Résultats et discussion	36

21 Discussion générale	50
------------------------------	----

Conclusion

Résumés

Références bibliographiques

Liste des figures

Figure 1 : Structure du virus de l'hépatite B	8
Figure 2: Organisation du génome du VHB des mammifères.	10
Figure 3 : Cycle de réplication du virus de l'hépatite B.	16
Figure 4: Automate ARCHITECT pour le diagnostic CMIA du VHB	31
Figure 5 : Evolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite B aigue sans passage a la chronicité.....	32
Figure 6: Evolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite B chronique.....	34
Figure 7: Répartition selon le sex-ratio.....	36
Figure 8 : Répartition selon tranche d'âge	37
Figure 9: Répartition selon les profils sérologiques	38
Figure 10: Répartition selon la Charge virale.....	39
Figure 11: Répartition selon les patients sous traitement / sans traitement.	40
Figure 12: Répartition selon la valeur d'Alanine aminotransferases (ALAT) élevés / normales.	41

Liste des tableaux

Tableau 1: Interprétations de l'évolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite B aigue.	32
Tableau 2: Interprétations de l'évolution des marqueurs sérologiques au cour de l'hépatite B chronique. .	34

Liste des abréviations

Abréviations	Signification
Aa	acide aminé
Ac	Anticorps
ADCC	Antibody dependant cellular cytotoxicity
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNccc	ADN circulaire covalamment clos
Ag	Antigène
AgHBc	Antigène de la capside «core» du virus de l'hépatite B
AgHBe	Antigène «e» du virus de l'hépatite B
AgHBs	Antigène de surface du virus de l'hépatite B
Ala	Acide aminé Alanine
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
ANS	Agence nationale du sang
Arg	Arginine
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messager
ARNpg	ARN pré-génomique
ASAT	Aspartate aminotransférase
C	Core
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
IgG	Immunoglobine de type G
IgM	Immunoglobine de type M

L	Grande protéine (L = large) d'enveloppe du virus de l'hépatite B
Leu	Leucine
Lys	Lysine
M	Protéine moyenne (M = médium) d'enveloppe du virus de l'hépatite B
Nm	Nanomètre
NK	Natural Killer
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORF	Open Reading Frame (cadre ouvert de lecture)
P	Polymérase
PCR	Polymérase Chain réaction
Phe	Phénylalanine
Pré c	Précocore
Pro	Proline
RE	Réticulum endoplasmique
RMH	Région hydrophile majeure
RNase	Ribonucléase
S	Protéine majeure (S = Small) d'enveloppe du virus de l'hépatite B
URL	Unités relatives de lumière
Thr	Thréonine
TM	Transmembranaire
TP	Terminal protein
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite Delta
VHE	Virus de l'hépatite E
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHV	Woodchuck Hepatitis Virus (infecte la marmotte américaine)
WT	Wild type

Introduction

Introduction

L'hépatite est une inflammation du foie, le plus souvent causée par une infection à un virus, mais parfois par l'alcoolisme, ou par une intoxication par un médicament ou par un produit chimique (Radermacher, 2004).

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) reste un problème de santé public mondial. Il est estimé qu'environ deux milliards d'êtres humains ont été infectés par le VHB et qu'environ 350 millions sont porteurs chroniques du virus. Cette infection chronique est associée à un risque accru de développement de la cirrhose et du cancer primitif du foie.

Selon les données de l'OMS, l'Algérie est un pays considéré comme ayant une prévalence intermédiaire de l'hépatite B, estimée entre 2 et 7 %. Une étude locale de séroprévalence réalisée en 1998 avait d'ailleurs retrouvé un taux de portage de l'Ag HBs de 2,15 %. Dans la grande majorité des cas, le portage était découvert de façon fortuite lors d'un don du sang, d'un bilan préopératoire, prénuptial ou prénatal. Le nombre de cas intrafamiliaux élevé suggérait une transmission horizontale importante dans la population algérienne (Gunther, 2006).

Le virus se retrouve, principalement, dans le sang et les fluides corporels, alors que des concentrations modérées sont relevées dans le sperme et les sécrétions vaginales, et des quantités plus faibles dans la salive, les larmes et la sueur des individus infectés (Hourieux, 2008), le virus se transmet facilement par contact avec ces fluides et est 50 à 100 fois plus infectieux que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Who, 2008).

Un vaccin contre l'hépatite B existe depuis 1981, son efficacité et son innocuité sont reconnues. C'est une stratégie qui a pour but de prévenir des millions de décès avant 2020 en assurant un accès plus équitable aux vaccins pour les personnes dans toutes les communautés. (Organisation mondiale de la santé (OMS, 2012). 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.

L'objectif de notre étude est de déterminer les profils sérologiques atypiques pour mieux prendre en charge les patients et éviter les erreurs de diagnostic qui peuvent être redoutables.

Ce travail est structuré sur deux parties : la première partie bibliographique qui porte d'un part des généralités sur le foie, les hépatites virales et le virus d'hépatite B et d'autre part sur les profils sérologiques habituels de ce dernier.

La deuxième partie est une partie pratique basée sur une étude rétrospective sur certains cas de profils sérologiques atypiques observés au sein de l'institut pasteur d'Algérie annexe de Constantine durant les années précédentes (2010/2019),

Chapitre 01

1 Le foie

1.1 Définition

Le foie est l'un des organes les plus importants pour le bon fonctionnement de l'organisme. Il assure plusieurs fonctions métaboliques et régulatrices en plus d'être une partie vitale du système digestif.

Le foie est un organe très intéressant, aussi bien par sa taille que par le rôle qu'il assure au niveau physiologique. Sa situation lui permet d'accomplir des fonctions indispensables à la vie, c'est aussi un organe silencieux car le plus souvent son atteinte ne donne lieu à aucun symptôme et le diagnostic est avant tout biologique (Benhamou et *al.*, 1993).

2 Pathologies du foie

2.1 Stéatoses

La stéatose est une lésion histologique fréquemment observée et définie par l'accumulation d'acides gras sous forme de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes, se traduisant le plus souvent par de larges vacuoles refoulant le noyau en périphérie. Un foie stéatose contient plus de 50% de lipides (Maud et Lawrence, 2011).

2.2 Choléstases

C'est la diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire (défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin). Elle détermine des hépatites aiguës cholestasiques avec : augmentation de la bilirubine et des acides biliaires sériques et apparition d'ictère.

2.3 Cirrhoses

La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie. Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération (Damirco et *al.* , 2006).

2.4 Fibrose

La fibrose hépatique est définie par l'accumulation excessive de matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique. C'est la complication majeure de toutes les maladies chroniques du foie. Son expression ultime est la cirrhose, processus irréversible, cause de morbidité et de mortalité importante (Rosenbaum et *al.* , 1994).

2.5 Cancers du foie

Le cancer du foie est un des cancers digestifs les plus agressifs et la première cause de mortalité, les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme. La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition.

Si le cancer a son origine dans le foie, il est souvent causé par le virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) ou il peut se développer dans les cas de maladie du foie avancée lorsque la cirrhose est présente. Le cancer primitif du foie, le carcinome hépatocellulaire (CHC) est due soit à une prolifération maligne d'hépatocytes, soit à une à résistance à l'apoptose soit aux deux à la fois (Rhthe , 2009).

2.6 Nécrose

La nécrose est un processus dégénératif qui intervient dans des cellules ayant subi des dommages physiques, chimiques ou osmotiques. La nécrose hépatique implique la mort des hépatocytes, elle peut être focale (Centro lobulaire médiane, ou périphérique) ou généralisée : c'est la plupart du temps une lésion aiguë (mort cellulaire ou tissulaire) (Frank , 1992) .

2.7 Hépatite

L'hépatite désigne toute inflammation aiguë ou chronique du foie. Les formes les plus connues étant les formes virales (notées de A à G) et alcoolique. Mais l'hépatite peut aussi être due à certains médicaments ou à un trouble du système immunitaire de l'organisme. L'hépatite virale est dite aiguë lors du contact de l'organisme avec le virus et chronique lorsqu'elle persiste au-delà de 6 mois après le début de l'infection.

L'hépatite peut évoluer ou non vers une forme grave ou fulminante, une cirrhose ou un cancer. Une hépatite grave peut mener à la destruction du foie et, sauf transplantation hépatique, à la mort.

La grande majorité des hépatites est asymptomatique c'est-à-dire ne présente aucun symptôme. Cependant, il existe des symptômes qui ne sont pas spécifiques tels que la fatigue, les nausées, la fièvre, la perte d'appétit, les maux de tête, les urines foncées et les douleurs ostéoarticulaires. La jaunisse (ictère) est caractéristique de cette maladie mais elle n'est pas spécifique.

2.7.1 Hépatites virales

Les hépatites virales regroupent les infections provoquées par des virus se développant aux dépens du tissu hépatique. Les virus, une fois inoculés à l'organisme,

Chapitre 01 : Le foie et les hépatites virales

infectent alors préférentiellement les cellules du foie aussi appelées hépatocytes. Les cellules infectées se voient alors obligées de participer au métabolisme viral, à savoir fabriquer sans fin des copies du virus en question. L'hépatocyte, gonflé par une production non régulée de virus, finit par exploser, caractérisant ainsi la cytolyse hépatique, avec les perturbations de bilan hépatique habituelles.

Les virus des hépatites n'ont été isolés que tardivement. On décrit les cinq hépatites virales suivantes **A**, **B**, **C**, **D** et **E**. L'existence des virus **F** et **G** est encore largement hypothétique et la liste n'est pas encore close.

L'hépatite virale A

Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus à ARN de 27 nm, sans enveloppe, appartenant au genre des *Hepatovirus*. Son génome est un ARN simple brin de polarité positive de 7 500 nucléotides, qui possède un cadre de lecture ouvert codant une protéine de 2 227 acides aminés, qui est clivée en plusieurs protéines structurales (capside) et non structurales.

Il n'existe pas d'infection chronique par le VHA.

Les formes fulminantes sont exceptionnelles. L'incubation est courte, de l'ordre de 2 à 4 semaines. L'hépatite est le plus souvent asymptomatique et bénigne. Une hépatite aiguë symptomatique peut être observée. Un vaccin inactivé protège très efficacement contre le VHA.

L'hépatite virale C

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus enveloppé de 60 nm dont le génome est un ARN simple brin de polarité positive, d'environ 9 400 nucléotides. Le VHC appartient à la famille des *Flavivirus*. Il existe 7 génotypes. En Algérie, le plus fréquent est le génotype 1. Il n'y a pas de vaccin disponible contre le VHC.

Le mode de contamination est principalement parentéral. L'incubation moyenne est de 7 à 8 semaines, mais elle peut être très variable (2 à 26 semaines).

L'hépatite virale D

Le virus D (ou virus delta) est un virus déficient qui dépend du virus B pour sa multiplication. Il n'existe donc pas d'infection par le VHD sans infection par le VHB.

Son génome est un ARN circulaire simple brin de 1 700 nucléotides de polarité négative.

Chapitre 01 : Le foie et les hépatites virales

L'antigène delta, l'ARN et la protéine delta sont contenus dans une enveloppe constituée d'antigène HBs. La vaccination contre le VHB protège contre l'infection delta.

Il faut toujours rechercher l'hépatite D dans le bilan initial chez les patients porteurs du VHB.

L'hépatite virale E

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus non enveloppé de 33 nm. Le génome du VHE est constitué d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire de polarité positive, mesurant environ 7,5 kb.

L'hépatite virale B

L'hépatite B est une infection causée par le virus de l'hépatite B (VHB) et entraînant une inflammation du foie. Elle est extrêmement infectieuse et se transmet par les rapports sexuels ou le contact avec du sang ou des liquides organiques infectés. Quoique le VHB puisse infecter les personnes de tous âges, les jeunes adultes et les adolescents courent le plus grave risque. Le VHB attaque directement le foie, provoquant une maladie grave, des lésions hépatiques et dans certains cas la mort. Bien qu'il n'y ait pas de remède pour l'hépatite B il existe un vaccin sûr et efficace pour prévenir la maladie.

Chapitre 02

3 Découverte du virus de l'hépatite B

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

Il faudra cependant attendre 1970 pour que Dane et ses collaborateurs, grâce à la microscopie électronique, identifient des particules dans le sérum de trois malades atteints d'hépatite (particules de Dane), agglutinables par des anticorps spécifiques de l'antigène Australia (Dane et *al.*, 1970). L'antigène Australia sera ensuite identifié comme étant la protéine de surface du virus de l'hépatite B, désigné sous le sigle AgHBs.

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

En 1986, le premier vaccin mondial obtenu par génie génétique et commercialisé est le vaccin contre l'hépatite B.

4 Hepadnaviridae

4.1 Taxonomie

La présence du VHB chez un petit nombre d'espèces rend difficile toute étude phylogénétique des *Hepadnaviridae*. En effet, à la différence des rétrovirus, présents chez toutes les espèces des oiseaux à l'homme, le VHB n'a été décrit que chez un petit nombre d'oiseaux, quelques rongeurs, certains primates et l'homme. La famille des *Hepadnaviridae* rassemble les virus de l'hépatite B dont l'espèce type est le virus humain (Virus de l'hépatite B ou VHB ; Hepatitis B virus ou HBV). Cette famille comprend deux genres : *Orthohepadnavirus* et *Avinepadnavirus*.

4.2 Classification

Il appartient au groupe VII: virus à ADN avec reverse transcription.

Famille: *Hepadnaviridae*

Genre : *Orthohepadnavirus*

Espèce type : *virus hépatite B (VHB)*

4.3 Structure

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*. La particule virale (virion) se compose d'une enveloppe extérieure lipidique et d'un noyau, une nucléocapside de forme icosaédrique composée de protéines. La nucléocapside entoure l'ADN viral et une ADN polymérase, qui a une activité de Transcriptase inverse.

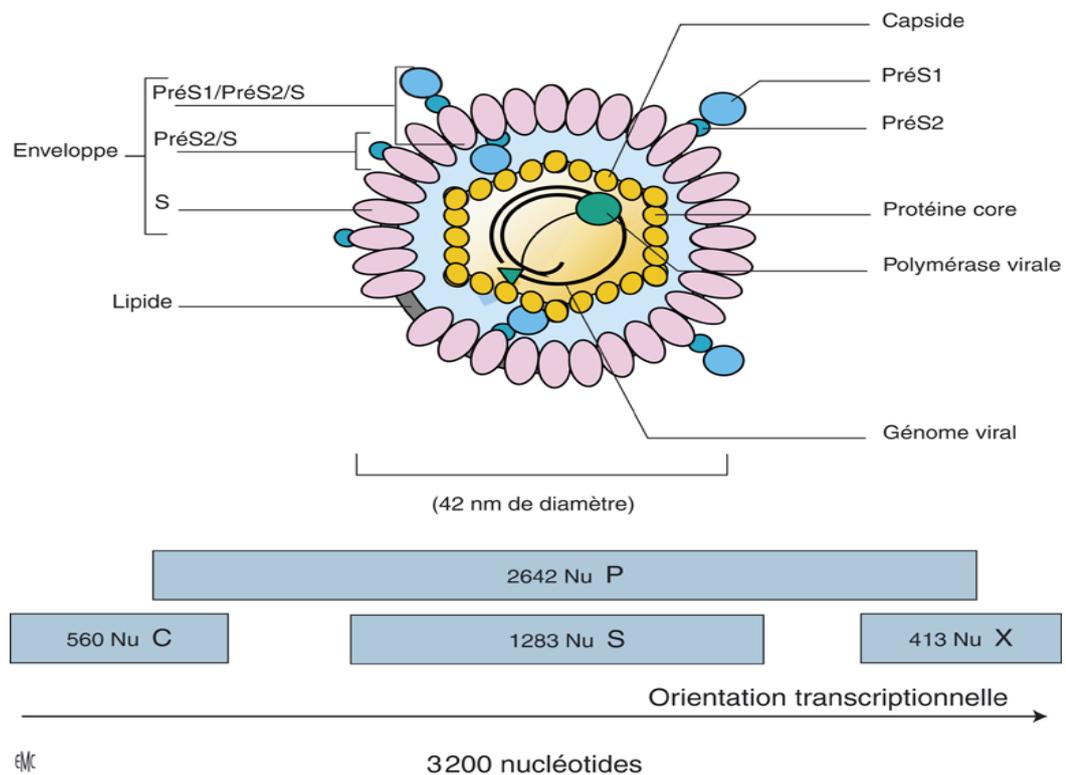


Figure 1 : Structure du virus de l'hépatite B (Soussan , 2010) <http://www.molecular-virology.uni-hd.de>.

L'enveloppe extérieure contient des protéines qui protègent la structure virale, et lui permettent de pénétrer dans les cellules cibles. Ces particules ne sont pas infectieuses et sont composées de lipides et de protéines, qui font partie de la surface du virion, qu'on appelle l'antigène de surface (AgHBs), et qui est produit en excès pendant la durée de vie du virus.

L'enveloppe est constituée par des sous-unités protéiques codées par les gènes S, préS1 et préS2. La capsid est formée par l'union de plusieurs sous-unités HBc. Elle contient l'ADN du virus et les enzymes impliquées dans la réplication.

Trois formes différentes du virus de l'hépatite B ont été identifiées à la microscopie électronique dans le sérum des patients infectés : des particules infectieuses appelées particules de Dane, et des particules sphériques et des tubules (Soussan , 2010).

- ✓ sphères de 20 nm de diamètre, constituées d'antigène HBs, non infectieuses.

- ✓ tubules de 20 nm de diamètre et de 200 à 700 nm de long qui sont un empilement des sphères, non infectieuses.
- ✓ des « particules de Dane » de 42 nm de diamètre, correspondant aux particules virales complètes et infectieuses, constituées d'un noyau (nucléocapside contenant un ADN double brin associé à une ADN polymérase) ainsi que d'une enveloppe protéique (Pr.khelifa, 2008).

4.4 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). L'infectivité 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'infectivité est cependant détruite après quelques minutes à 100°C (Seeger et Mason , 2000).

4.5 Génome du VHB

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 protéine terminale (Terminal protein : TP) codée par l'ADN viral. Le brin court de polarité positive (+) a 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 (-).

Dans le noyau de l'hépatocyte, l'ADN viral est sous forme d'une molécule circulaire, fermée de façon covalente et super-enroulé (ccc DNA : covalently closed circular DNA ou ADNccc). Certains auteurs le comparent à un mini chromosome. Il sert de matrice pour la synthèse des ARN messagers (ARNm) viraux. L'ADNccc est extrêmement stable et persiste sous forme épisomique au sein des hépatocytes et probablement d'autres cellules permissives. Il est à l'origine du portage chronique et des phénomènes de réactivation.

5 Organisation du génome

Le VHB possède un génome à ADN d'environ 3,2kb. L'ADN est circulaire, partiellement double brin et non formé de manière covalente. (Mason et Taylor , 1989 ; Summers et *al*

.,1975). Il est composé d'un brin complet (brin Lou brin moins) et d'un brin incomplet (brin Sou brin plus).

Le brin (-) contient la totalité du patrimoine génétique du virus. le génome du VHB possède quatre cadres de lecture ouverts S, C, P et X (Tiollais et *al.*,1985), tous situés sur le brin (+) et codent pour les sept protéines virales . la polymérase virale est attachée à l'extrémité 5' du brin(-).

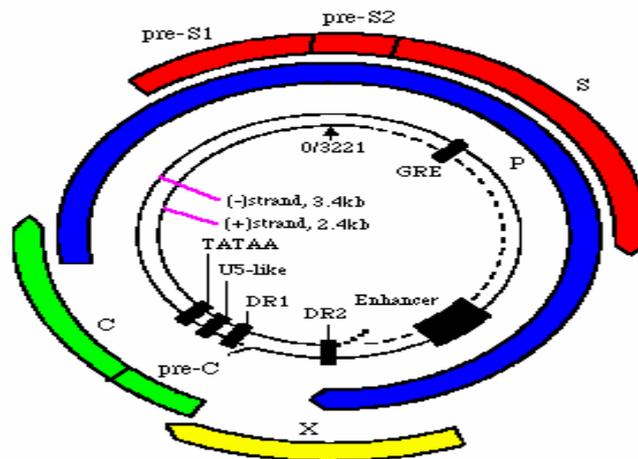


Figure 2: Organisation du génome du VHB des mammifères.

L'ADN est circulaire (en noir), partiellement double brin, avec le nucléotide 1 correspondant au site de restriction EcoRI. Il contient quatre promoteurs et des séquences de régulation (signal de polyadénylation, enhancer) qui commandent la synthèse de quatre transcrits codant la capsid virale (C : core, préC : précore), la polymérase (P), l'enveloppe (préS1, préS2, S) et la protéine transactivatrice (X), dont les cadres de lecture sont représentés à la partie externe de la figure. (Seeger et Mason , 2000).

5.1.1 Sérotypes

La variabilité du VHB a été initialement mise en évidence selon les propriétés antigéniques de l'AgHBs. Dix sérotypes ont été définis: ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4q-, adw4q+, adrq+ et adrq-. La base moléculaire des sérotypes et des sous-sérotypes dépend largement mais non-seulement des résidus Lys/Arg aux positions 122 et 160 qui forment des couples de déterminants antigéniques "d/y", "r/w" mutuellement exclusifs. Le résidu à la position 127 est important pour définir le statut w1 à w4, les souches w1/w2, w3 et w4 codent respectivement les aa Pro, Thr et Leu.

Le statut w1 dépend en plus des résidus Arg 122, Phe 134 et/ ou Ala 159. Quant au déterminant 'q' il est exprimé chez la quasi-totalité des souches VHB excepté chez les souches adw4 et quelques souches de sérotypes adr. Les résidus importants pour l'identification du déterminant 'q' sont aux positions 177 et 178 (Norder et *al.* ,2004).

Le sérotype est encore utilisé et représente une information essentielle dans le classement des souches.

5.1.2 Génotypes

Avec l'essor du séquençage, la classification selon les sérotypes a progressivement été remplacée par celle des génotypes. Cette classification est plus précise et prend en compte la totalité de la séquence nucléotidique du génome et plus seulement la séquence protéique de l'AgHBs.

Un nouveau génotype est défini par une séquence qui diffère de celles des autres génotypes connus par au moins 8% (Okamoto *et al.*, 1988; Norder *et al.*, 1994). Huit génotypes principaux ont été décrits et sont désignés par les lettres allant de A à H. A l'exception des génotypes E, G et H tous les génotypes sont divisés en sous-génotypes. Un sous-génotype est caractérisé par une divergence nucléotidique comprise entre 4 et 8 % mais aussi par un motif d'aa qui lui est propre (Norder *et al.*, 2004; Kramvis *et al.*, 2008). Enfin, il a été proposé d'intégrer deux nouveaux génotypes I et J aux 8 génotypes existants. La distribution géographique des génotypes et sous génotypes est 'relativement' stable et une relation entre génotype, géographie et flux migratoires peut-être dégagée.

Les souches simiennes (exceptées celles isolées chez le singe laineux, qui appartient au nouveau monde) sont phylogénétiquement très proches des souches humaines du 'vieux monde' (Génotype A, B, C, D), elles sont endogènes à leur hôte et forment chacune un 'génotype'.

5.2 Protéines virales du VHB

5.2.1 Protéines de surface (ou d'enveloppe)

Un seul cadre ouvert de lecture (région PréS/S) code les trois protéines de surface de tailles différentes mais qui ont la même extrémité carboxyle. Il contient trois codons d'initiation en phase qui divisent cette séquence codante en trois régions : Pré-S1, Pré-S2 et S. Les trois protéines synthétisées sont partiellement glycosylées dans la cellule et existent sous deux formes et six protéines différentes sont ainsi produites.

- La protéine S (226 acides aminés (aa) ; non glycosylée : p24 ; forme glycosylée : gp28) est la plus petite des trois protéines. Elle est traduite à partir du troisième codon d'initiation. Elle est le composant majeur de l'enveloppe virale et également des vaccins anti-VHB.

- Avec 55 aa supplémentaires, la protéine M (281 aa ; non glycosylée : p24 – p31; glycosylée : gp 33 – gp 36) est traduite à partir du second AUG. Elle possède les mêmes séquences et la même topologie membranaire que la protéine S. Elle ne semble pas être essentielle pour la morphogénèse des particules infectieuses.
- La protéine L (329 aa ; non glycosylée : p39 ; glycosylée : gp42), traduite à partir d'un ARNm différent des deux autres protéines, résulte de la traduction de toute la phase ouverte de lecture. La protéine L peut adopter deux topologies membranaires. Initialement, les régions PréS1, PréS2 et la région TM1 de l'AgHBs sont retenues du côté cytoplasmique où elles participent à l'enveloppement de la nucléocapside. Pendant le transport du virion vers la surface cellulaire, au moins une partie des molécules de PréS1 change de conformation avec insertion de la région TM1 dans la membrane et externalisation des régions PréS1 et PréS2. Ceci doit se produire après le passage dans le RE, seul endroit où la glycosylation peut avoir lieu. Ce changement de topologie est nécessaire car les séquences proches de l'extrémité N-terminale de la protéine PréS1 (séquence QLDPAF) jouent un rôle déterminant dans la reconnaissance des hépatocytes par le virion (Lu x, 2004). Ceci confère l'infectivité à la particule virale. La protéine L est donc essentielle pour la maturation virale.

Les protéines S, M et L ont toute la même spécificité antigénique HBs. Celle-ci est portée par une séquence hydrophile correspondant aux acides aminés 121 à 150 de la protéine S.

5.3 Protéines de la capsid et protéines précoces

De même dans l'ORF C (Open Reading Frame (cadre ouvert de lecture) , deux codons initiateurs en phase servent à la traduction de la protéine de capsid (Protéine core ou AgHBc) et d'une protéine soluble (protéine précore ou protéine E ou AgHBe).

5.3.1 Protéine de la capsid

La protéine core est le constituant majeur de la capsid, mais il n'est pas recherché en pratique chez les patients. C'est une protéine phosphorylée de 22 kDa (183 à 185 aa) produite par translation de l'initiation au 2ème AUG de préC/C. Elle est constituée, dans sa région N-terminale, d'un domaine important pour l'auto-assemblage et, à l'extrémité C-terminale, d'un domaine riche en arginines indispensable pour l'encapsidation de l'ARN.

5.3.2 Protéine Précore

La protéine précore Ag HBe (212 aa ; 25 kDa) est le précurseur de l'AgHBc. Elle est synthétisée à partir du premier codon ATG du cadre C. Elle diffère de la protéine de capsid

par la présence d'une région N-terminale de 29 aa. Cette région est hydrophobe et forme un peptide signal qui dirige la protéine naissante vers le RE. Cette protéine transite par l'appareil de Golgi vers la surface cellulaire et, pendant le transport, le peptide signal (séquence de 19 aa) et la queue basique sont éliminés. La protéine maturée (de 15 à 18 kDa) est secrétée sous forme soluble dans le sérum des patients infectés et sa présence est le témoin d'une répllication virale et d'une forte contagiosité.

5.3.2.1 Mutants pécores (Ag HBe -)

Le statut AgHBe est l'un des déterminants majeurs pour l'établissement de l'infection chronique chez les personnes immunocompétentes (Milich et Liang , 2003). Il existe deux entités d'infections chroniques qui se distinguent selon le statut antigénique HBe (AgHBe + et AgHBe -) (Araujo et *al.*,2011; Kay et Zoulim, 2007). La séroconversion anti-HBe signe généralement la résolution de l'infection. Cependant, la pression de sélection exercée par les anticorps est à l'origine de l'apparition de souches AgHBe (-). La forme majoritaire des infections chroniques dans le monde est maintenant associée à une forme chronique AgHBe (-) (Ducancelle , 2011). La séronégativité de l'antigène est due principalement à des mutations menant à la perte du codon initiateur ou à l'introduction d'un codon stop à la position 28 de la région précore. Les mutants Précore sont stables, une souche AgHBe (-) sera transmise par les mêmes voies qu'une souche WT (wild type) 'sauvage' (transmission materno-foetale, sanguine, sexuelle). Les charges virales associées aux souches AgHBe (-) sont 10 à 100 fois plus faibles que chez un isolat AgHBe (+). On estime que lors de transmission materno-foetale le risque d'infection chronique est diminué par 10 si la souche virale impliquée est AgHBe (-). Cependant, on ne sait pas si cela vient du fait que la souche est AgHBe (-), si c'est parce que la charge virale est plus faible ou bien, l'association des deux. Le rôle des souches AgHBe (-) est tout aussi dévastateur dans l'évolution de la maladie. Chez les patients AgHBe (+), la perspective d'une séroconversion anti-HBe et de résolution de l'infection est espérée alors que les patients infectés par des souches AgHBe (-) ne pourront jamais faire une séroconversion anti-HBe et seront plus difficiles à traiter (Hadziyannis et Vassilopoulos , 2001). La mutation principale altérant l'expression de l'AgHBe crée un codon stop sur le codon 28 de la protéine précore (Brunetto et *al.*, 1989; Carman et *al.*, 1989).

5.3.2.2 Mutants S

Les mutants de l'AgHBs émergent et sont sélectionnés suite à la pression du système immunitaire élicité naturellement, par vaccination anti-VHB et/ou traitement avec des immunoglobulines anti-VHB (Carman ,1997; Ghany et *al.*, 1998; Protzer-Knolle et *al.* ,1998).

Des modifications protéiques dans la région hydrophile majeure (RMH, résidus 103-173) (Persson et Argos, 1994) de l'AgHBs et plus précisément dans le déterminant 'a' (résidus 124-147) peuvent induire des changements conformationnels abolissant la liaison aux anticorps. La plupart des mutations affectant l'AgHBs sont de simples substitutions, les délétions ou insertions sont très rares et ne sont a priori pas viables pour le virus sauf en cas de transcomplémentation avec une souche 'sauvage' (Weinberger et al., 1999).

5.3.3 Polymérase

Le gène P qui correspond à 80% du génome code la polymérase virale (832 à 845 aa selon le génotype du VHB; 92 kDa) qui est composée de trois domaines fonctionnels correspondant de 5' en 3' respectivement à :

- La protéine terminale (Terminal protein) qui se lie à l'extrémité 5' du brin (-) d'ADN dans la particule virale et sert également d'amorce à l'initiation de sa synthèse (primase).
- Une région intermédiaire ou espaceur (spacer) qui ne correspond à aucun peptide mais dont la taille et le repliement permettent une interaction des différents domaines avec le génome viral. Elle est également indispensable pour assurer l'encapsidation de l'acide nucléique.
- L'ADN polymérase qui est une transcriptase inverse et qui assure la synthèse de l'ADN génomique puis, celle du 2ème brin d'ADN complémentaire à partir de l'ARN pré-génomique. Ce domaine contient au site actif le motif peptidique YMDD qui est également présent dans la transcriptase inverse du VIH.
- La RNase H qui dégrade l'ARN complémentaire du brin d'ADN (+) néoformé.

5.3.4 Protéine X

La protéine X ou HBx (154aa ; 17 kDa), porte la spécificité antigénique HBx. Sa structure est conservée parmi les souches du VHB malgré de grandes variations de séquences. Elle possède une activité protéine kinase (Sérine et Thréonine kinase) et assurerait sa propre phosphorylation. Elle possède également une activité transactivatrice pour la transcription de certains gènes viraux et des gènes cellulaires. Elle pourrait avoir un rôle dans la carcinogénèse.

6 Multiplication du virus.

6.1 Tropisme cellulaire

Le VHB à un tropisme essentiellement hépatocytaire et les formes répliquatives sont essentiellement retrouvées dans les hépatocytes. Cependant, le virus peut également se multiplier dans les cellules de la lignée sanguine. Les lymphocytes B ont un récepteur pour le virus. L'existence d'une multiplication dans d'autres organes n'est pas certaine.

Au cours d'infections aiguës l'ADN et l'ARN viral peuvent être détectés dans de nombreux types cellulaires tel que les cellules de la moelle osseuse, les monocytes, les lymphocytes B, les lymphocytes T CD4+ et CD8+, dans le pancréas, les reins et la peau (Dejean *et al.*, 1984) et des symptômes extrahépatiques peuvent alors être observés au cours d'infection par VHB (pancréatites, glomérulonéphrites, neuropathies, anomalies du sperme). Par contre, au cours des infections chroniques, le virus est présent presque exclusivement dans le foie. Les cellules lymphocytaires peuvent servir de réservoir pour le virus ce qui peut poser des problèmes lors de transplantation hépatique (infection du greffon) ou de traitement antiviral (reprise de la réplication en fin de traitement).

6.2 Cycle de vie (Réplication)

Le cycle de vie du virus de l'hépatite B est complexe. L'hépatite B est l'un des rares virus connus en dehors des rétrovirus qui utilise la transcription inverse dans le cadre de son processus de réplication. Le virus parvient à se fixer sur la cellule en se liant à un récepteur situé sur la surface de la cellule et entre par endocytose. Parce que le virus se réplique sous l'action de l'ARN commandé par une enzyme de la cellule hôte, l'ADN du génome viral doit être transféré dans le noyau de la cellule hôte par des protéines appelées chaperons moléculaires.

La partie partiellement bicaténaire de l'ADN viral devient alors totalement à double brin et se transforme en anneau fermé d'ADN (cccDNA) super enroulé qui sert de matrice pour la transcription de quatre ARNm viraux. Le plus grand ARNm, (qui est plus long que le génome viral), est utilisé pour faire de nouvelles copies du génome et pour fabriquer la capsid du noyau de protéines et l'ADN polymérase virale. Ces quatre transcriptions virales subissent un traitement supplémentaire pour former des virions qui sont libérés par la cellule ou retournent dans le noyau et sont recyclées pour produire d'autres copies. Le long ARNm retourne ensuite vers le cytoplasme où la protéine P du virion synthétise l'ADN par l'intermédiaire de son activité de transcriptase inverse (Soukhal, 2011 ; Christian *et al.*, 2006).

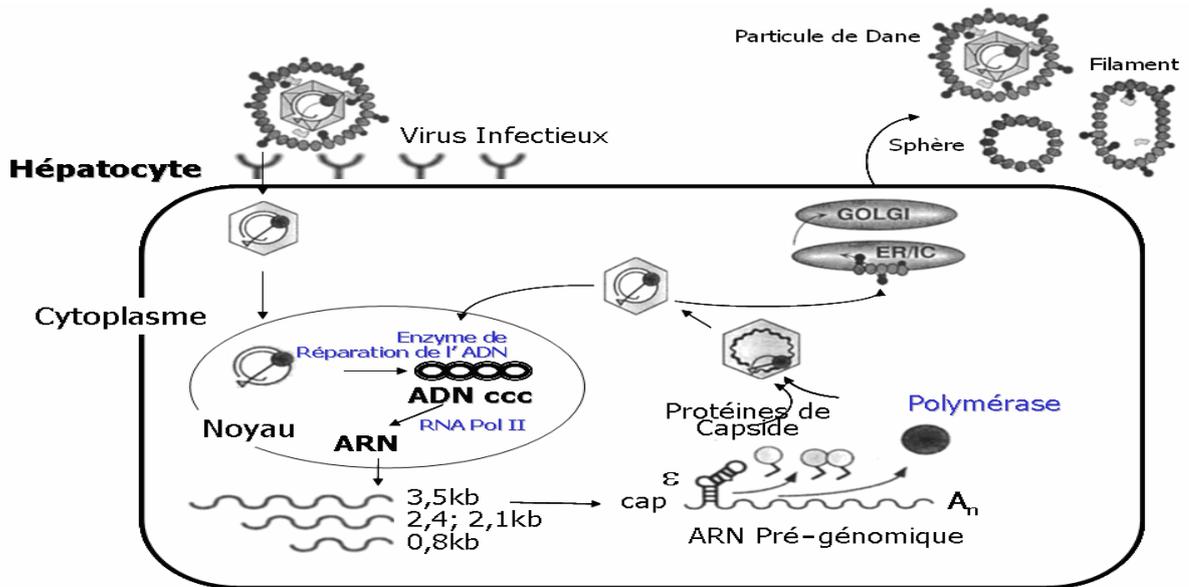


Figure 3 : Cycle de réplication du virus de l'hépatite B.

L'attachement sur l'hépatocyte se fait par le domaine pré-S1 de la grande protéine d'enveloppe. L'ADN viral est complété par la polymérase virale associée au virion en ADN bicaténaire, circulaire covalentement clos (ADNccc) et superenroulé. Il est transcrit en ARN messagers et en ARN pré-génomique. Ce dernier est incorporé dans les nouvelles capsides où la polymérase virale, fonctionnant comme transcriptase inverse, le rétro-transcrit en ADN génomique. Les protéines d'enveloppe produites en grand excès s'assemblent dans le sérum en particules sous formes de sphères et bâtonnets, à côté des particules de Dane, minoritaires, qui sont les seules particules infectieuses (Gordien, 2006).

7 Epidémiologie

7.1 A l'échelle mondiale

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 2 milliards d'individus dans le monde ont été infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), le fardeau étant le plus lourd est dans la région africaine et dans la région du Pacifique occidental.

- Région du Pacifique occidental : 6,2% de la population (115 millions)
- Région africaine : 6,1% de la population (60 millions)
- Région de la Méditerranée orientale : 3,3% de la population (21 millions)
- Région de l'Asie du Sud-Est : 2% de la population (39 millions)
- Région européenne : 1,6% de la population (15 millions)
- Région des Amériques : 0,7% de la population (7 millions) (OMS, Juillet 2017).

7.2 En Algérie

- L'Algérie appartient à la zone de moyenne endémicité, avec une prévalence de 2,16 % pour l'Ag HBs avec une estimation des porteurs chroniques de 763 000. Les professeurs : Berkane Saadi de l'EHS Bologhine et Debzi Nabil du CHU Mustapha Bacha, ont animé le 8 janvier 2012, une conférence-débat au forum d'El Moudjahid. L'Algérie pays considéré comme «émérgent» en pleine transition épidémiologique appartient à la zone de moyenne endémicité, avec une prévalence de l'Ag HBs (Forum d'El Moudjahid , 2013).

- 2,16% dans la population générale.
- 1,09% chez le donneur de sang.
- 1,8% à 2,2% chez la femme enceinte.
- 10,5% chez les hémodialysés.

Il existe 10 génotypes désignés de A à J, en Algérie :

- 89% des patients sont Ag HBe négatif.

Les génotypes D et A prédominent représentant 94% et 95% respectivement (Khelifa , 2009).

8 Prévalence

C'est dans les Régions du Pacifique occidental et de l'Afrique que la prévalence de l'hépatite B est la plus forte, avec respectivement 6,2% et 6,1% de la population adulte infectée. Dans les Régions de la Méditerranée orientale, de l'Asie du Sud-Est et de l'Europe, on estime que, respectivement, 3,3%, 2% et 1,6% de la population sont infectés. L'infection touche 0,7% de la population de la Région des Amériques.

Trois zones peuvent être distinguées en fonction de la prévalence de l'AgHBs au sein de la population :

- une zone de faible endémie où la prévalence de l'AgHBs est inférieure à 2 % (Australie, Amérique du Nord, Europe de l'Ouest) ;
- une zone de moyenne endémie avec une prévalence comprise entre 2 % et 7 % (Europe de l'Est, Russie, pays méditerranéens et Proche-Orient) ;
- une zone de forte endémie avec une prévalence de l'AgHBs supérieure à 7 % et pouvant atteindre jusqu'à 20 % (Afrique subsaharienne, Asie du Sud-est, Chine, certains pays d'Europe de l'Est).

Selon l'OMS, 88 % de la population mondiale vivrait dans des zones à prévalence élevée (> 7 %) ou modérée (2 à 7 %).

9 Mode de transmission

Le VHB est très contagieux, environ 100 fois plus que le VIH et 10 fois plus que le VHC (Hureau et *al.*, 2003). Le réservoir viral est humain et la transmission est inter humaine. (Berthe, 2010). Il est présent, à une concentration élevée dans le sang, des sujets ayant une hépatite B aiguë ou chronique (10⁸ à 10⁹ virions/ml dans le sang et ses dérivés, le sérum et les plaies). Il est également présent dans les sécrétions génitales, dans le sperme (10⁷ virions/ml) et à concentration plus faible dans la salive, le lait, les urines et les larmes. On distingue essentiellement quatre modes de transmission. (Berthe, 2010 ; Evans et *al.*, 2014).

9.1 Transmission parentérale

Dans de nombreux pays, les injections pratiquées dans des conditions d'hygiène qui laissent à désirer constituent une source majeure de transmission du VHB et d'autres agents pathogènes véhiculés par le sang (VHC, VIH) (Simonsen et *al.*, 2000). La transfusion est à l'origine de nombreux cas de transmission dans les pays où aucun dépistage des AgHBs n'est pratiqué sur les dons de sang. Dans de nombreux pays en développement, près de 50 % des injections sont administrées avec des aiguilles et des seringues réutilisées sans stérilisation. Les médicaments injectables sont souvent mal utilisés et la plupart des médicaments donnés dans les établissements de soins de santé primaires peuvent être administrés oralement (Kane et *al.*, 2000). Des pratiques fautives telles que la réutilisation de matériel médical ou dentaire contaminé, la non-application de mesures de désinfection et de stérilisation appropriées pour les matériels et les surfaces environnantes ou encore un mauvais usage des flacons multidoses peut également entraîner la transmission du VHB et d'autres agents pathogènes véhiculés par le sang. Par ailleurs, dans de nombreux pays, l'injection de drogues illicites est un mode courant de transmission.

9.2 Transmission sexuelle

Le VHB se transmet très facilement par contact sexuel, ce qui explique la proportion élevée de nouvelles infections chez l'adolescent et l'adulte dans les pays où l'endémicité de l'hépatite B chronique est faible ou intermédiaire (OMS, 2016). Dans les pays où l'infection à VHB est fortement endémique, la transmission sexuelle ne représente pas un pourcentage important des cas, la plupart des gens ayant été déjà infectés dans leur enfance (Williams et *al.*, 1997).

9.3 Transmission verticale «mère-enfant»

La transmission périnatale de la mère infectée – positive pour l'AgHBs – au nouveau-né est une importante source d'infection à VHB dans de nombreux pays (Beasley et *al.*, 1983). La transmission périnatale se produit habituellement au moment de la naissance; la transmission in utero est relativement rare et ne représente moins de 2 % des infections périnatales dans la plupart des études (Stevens et *al.*, 1987). Rien n'indique que le VHB se transmette par l'allaitement maternel (Beasley et *al.*, 1975). Le risque de transmission périnatale dépend de la présence de l'AgHBe dans le sang de la mère infectée par le VHB. Le risque d'infection chronique pour l'enfant est de l'ordre de 70 à 90 % lorsque la mère porte l'AgHBe et de l'ordre de 5 à 20 % dans le cas contraire (Beasley et *al.*, 1977).

9.4 Transmission horizontale

La transmission du VHB d'un enfant à un autre est le cas le plus fréquent (Hutin et Chen , 2000). Cette transmission se produit habituellement à domicile, mais aussi dans les crèches et à l'école (Williams et *al.*, 1997). Elle résulte le plus souvent du contact de lésions cutanées ou de muqueuses avec du sang ou des sécrétions de plaies (Shapiro et *al.*, 1989). Le virus peut également être transmis par contact avec la salive à la suite de morsures ou autres effractions cutanées et à la suite de la prémastication des aliments. (Leichtner et *al.*, 1981). En outre, le virus peut être transmis par des objets, comme des serviettes ou des brosses à dents partagées, car il peut survivre plusieurs jours hors de l'organisme et se déposer en forte concentration sur les objets, même en l'absence de sang visible (Margolis et *al.*, 1997).

10 Pouvoir pathogène (installation de la pathologie)

10.1 Physiopathologie

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

En effet, les épitopes viraux portés par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I présents à la surface des hépatocytes seraient reconnus par les lymphocytes CD8 spécifiques entraînant la lyse cellulaire. Cette immunité est dirigée contre les antigènes

de la protéine du core (AgHBc). Par contre les protéines d'enveloppe éventuellement présentes à la surface de la cellule seraient plutôt la cible de l'ADCC (antibody dependant cellular cytotoxicity) médiée par les lymphocytes « Natural Killer » (NK).

La neutralisation par les anticorps circulants des virions libérés et la destruction des cellules infectées permet d'éliminer le virus de l'organisme. Si la réponse immunitaire n'est pas adaptée une hépatite chronique peut s'installer. Si le système immunitaire réagit de façon excessive, une hépatite fulminante est observée.

On distingue l'hépatite virale aiguë et l'hépatite virale chronique. Dans les deux cas, l'infection peut être symptomatique ou non.

Hépatite aiguë

Hépatite virale B aiguë est peu fréquente. Survient après une période d'incubation qui varie généralement de 45 à 120 jours et se présente sous différentes formes (Hepatitis B.2015 : <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf>.)

- forme asymptomatique: 70% des cas environ.
- forme symptomatique: 30% des cas environ. Les sujets sont atteints d'ictère.

Ils ont des urines foncées et selles normales ou décolorées. La maladie commence par une altération de l'état général, une légère fièvre, des douleurs, un syndrome pseudo grippal, des troubles digestifs, une anorexie, des nausées, des vomissements, parfois un prurit. La maladie dure quelques semaines, puis la plupart des personnes touchées présentent une amélioration progressive.

Une forme fulminante

1 à 2% des cas symptomatique. Les patients présentent des taux de prothrombine <45%, des signes neurologiques et d'insuffisance hépatique. Cette forme est létale dans 90% des cas (Berthe, 2010 ; Bekondi , 2008).

Hépatite chronique

Elle est le plus souvent asymptomatique (70 à 90 % des cas) et n'est souvent découverte que tardivement, au stade de cirrhose voire de carcinome hépatocellulaire. Elle évolue classiquement en 4 phases:

- Première phase d'immunotolérance: multiplication intense du VHB, Ag HBe positif, pas de lésions hépatiques. Contagiosité importante. Transaminases normales.

- Deuxième phase : formation de lésions nécro-inflammatoires L'activité de la maladie hépatique est en ce moment très forte et peut conduire à des lésions sévères : fibrose extensive, voire cirrhose. Ag HBe positif, transaminases anormale.

- Troisième phase : phase de séroconversion HBe. Ces 3 phases ont en commun la présence de l'AgHBs dans le sérum.

- Quatrième phase : phase de séroconversion HBs.(Berthe , 2010 ; Bekondi ,2008).

11 Diagnostique

11.1 Tests sérologique (biologique):

Le diagnostic définitif de l'infection à VHB repose sur l'utilisation des marqueurs sérologiques associée à l'étude des marqueurs de réplication du VHB et aux stades histologiques hépatiques.

Les marqueurs sérologiques :

- L'Ag HBs est l'antigène de surface du virus, il indique la présence du virus et donc la contagiosité. L'Ag HBe du virus montre une corrélation entre réplication virale et degré d'infection.
- L'Ac Anti HBs remplace l'Ag HBs lorsque l'hépatite B aiguë évolue vers la guérison, il traduit également la réponse immunologique à la vaccination.
- L'Ac Anti HBc montre par sa présence un contact avec le VHB sans présager de l'évolution vers la chronicité ou la guérison.
- Les IgM témoignent d'une hépatite aiguë et les IgG persistent à vie après le contact.
- L'Ac Anti HBe permet par sa présence de différencier le VHB « sauvage » du « mutant de la région pré-C », il indique un degré d'infection faible.

11.2 Tests moléculaires

Ces méthodes utilisent les techniques de biologie moléculaire appliquées à la détection et à la quantification des génomes viraux, ainsi qu'à l'analyse de leur séquence nucléotidique.

L'ADN du VHB peut être détecté et éventuellement quantifié dans le sérum, soit par des techniques d'hybridation au moyen de sondes spécifiques, soit par amplification génique.

Les techniques d'amplification par PCR (Polymerase Chain Reaction) du génome viral sont les plus sensibles et permettent également après séquençage de révéler des variants ou mutants (Hollinger . et Lau , 2006).

12 Traitement

Malgré l'existence d'un vaccin efficace, de nombreuses personnes dans le monde n'ayant pu être vaccinées ont été infectées chroniquement par le VHB.

- **La première étape** nécessaire à la mise en place d'un traitement adapté et efficace consiste à vérifier la relation de cause à effet entre les symptômes observés d'une part et la présence d'une infection par le VHB d'autre part.

- **La deuxième étape** consiste à évaluer l'activité de la maladie qui se traduit par une cytolyse (élévation des taux sériques des transaminases ALAT et ASAT), reflet de l'intensité de la nécrose hépatocytaire. La biopsie hépatique permet d'évaluer le stade de fibrose ainsi que le niveau de l'activité nécro inflammatoire.

Différents traitements, consistant schématiquement en l'utilisation d'interférons ou d'inhibiteurs de la polymérase virale, peuvent être utilisés pour traiter ces personnes lorsqu'elles développent une hépatite (EASL, 2009; Lok et McMahon, 2007).

A. Thérapies à base d'interféron

Les interférons sont des molécules immunomodulatrices dont l'efficacité, après 4 à 12 mois de traitement, est de 30-40% chez des patients chroniquement infectés par un virus sauvage AgHBe positif. Son efficacité est également bonne en cas d'hépatite à virus « mutant pré-C » AgHBe négatif, mais dans ce dernier cas, les rechutes après traitement sont fréquentes. Le suivi des patients traités a permis de démontrer que les thérapies à base d'interféron étaient bénéfiques à long terme en permettant :

- d'augmenter les taux de séroconversion HBe et HBs,
- de diminuer la fréquence de survenue de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire, et
- d'augmenter la survie des répondeurs.

B. Inhibiteurs de la polymérase virale

Ces antiviraux, à savoir la lamivudine, l'adefovir, l'entecavir, la telbivudine et le tenofovir, cités par ordre de leur apparition sur le marché pour traiter le VHB, correspondent à

des analogues de nucléotides ou de nucléosides ayant une grande affinité pour la polymérase virale. Leur action inhibitrice passe par leur incorporation dans la molécule d'ADN viral afin de bloquer son élongation. Ils ont l'avantage d'être rapidement efficaces pour inhiber la réplication virale, d'être bien tolérés et peuvent être administrés par voie orale. Ils sont donc préférés chez les patients présentant une décompensation hépatique et devant être traités efficacement le plus rapidement possible.

13 Prévention

13.1 Vaccination

Les vaccins contre l'hépatite B composés de L'AgHBs obtenus par recombinaison génétique, sont administrés en trois fois sur une période de 6 mois. Un titre d'anticorps anti-HBs ≥ 10 UI/l après vaccination est considéré comme protecteur et un titre post-vaccinal d'Ac anti-HBs < 10 UI/l définit l'absence de réponse (Launay et Floret , 2015 ; Tajiri et Shimizu , 2015). (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Ils induisent une réponse anticorps efficace chez plus de 95% des nourrissons, des enfants et des jeunes adultes. La protection acquise dure au moins 20 ans et s'exerce probablement tout au long de la vie (OMS. L'hépatite B , 2015jul ; Launay et Floret , 2015; Tajiri et Shimizu , 2015). Le vaccin contre l'hépatite B est efficace au niveau individuel et au niveau collectif. Il permet de réduire la prévalence des personnes porteuses du VHB, et de ce fait, le nombre de personnes potentiellement contaminantes, et de réduire l'incidence des hépatites B et de leurs complications à court terme (hépatites fulminantes), et à plus long terme (cirrhose et CHC) (Launay et Floret , 2015).

Schéma de la vaccination anti-VHB :

Le schéma originellement prévu était le suivant :

- 3 injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourrissons), la seconde injection se fait un mois après la première et la troisième se fait 5 mois après la seconde.

- Rappel un an après la première injection
- Rappels l'ensemble des 5 ans

Le schéma aujourd'hui recommandé est le suivant :

- 2 injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourrissons), la seconde injection se fait un mois après la première.
- Rappel 6 mois après la première injection.

Pour les personnes vaccinées avant l'âge de 25 ans et non exposées professionnellement, aucun rappel ultérieur ni aucun contrôle sérologique n'est préconisé (Van et *al.*, 2004 ; Med Virol , 2007).

13.2 Mesure d'hygiène

Les mesures d'hygiène visent à éviter la survenue de l'infection à VHB. Les mesures les plus pertinentes sont : l'utilisation des préservatifs, l'éviction du don de sang des échantillons positifs pour l'AgHBs, pour les anticorps anti-HBc ou ayant les transaminases élevés, l'utilisation du matériel médico chirurgical et dentaire à usage unique ou correctement stérilisé, le port de gants lors des soins, programmes de réduction de drogues illicites par voie veineuse et la proscription absolue du partage interindividuel du matériel pouvant être en contact avec le sang (brosse à dents, rasoirs,...).

14 Action de l'OMS

En mars 2015, l'OMS a publié ses premières lignes directrices sur la prévention, les soins et les traitements à l'intention des personnes vivant avec une infection chronique par le virus de l'hépatite B. Ces recommandations:

- Font la promotion d'un usage simple et non invasif de tests diagnostiques pour évaluer le stade de la maladie hépatique et l'aptitude à bénéficier d'un traitement;
- définissent les priorités en matière de traitement pour les personnes parvenues à un stade avancé de la maladie hépatique et exposées à un risque important de décès;
- préconisent de traiter de préférence avec les analogues de nucléos(t)ides opposant un obstacle important à l'apparition d'une pharmacorésistance (ténofovir et entécavir, et également entécavir chez les enfants de 2 à 11 ans) en première et seconde intentions.

Chapitre02 : Le virus de l'hépatite B

Ces lignes directrices recommandent aussi un traitement à vie des personnes cirrhotiques, un suivi régulier de la progression de la maladie et de la toxicité des médicaments, ainsi qu'une détection précoce des cancers du foie.

En mai 2016, l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté la première Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale, 2016-2021. Celle-ci insiste sur le rôle crucial de la couverture sanitaire universelle et les cibles de la stratégie sont alignées sur celles des objectifs de développement durable.

Cette stratégie vise à éliminer l'hépatite virale des problèmes de santé publique, ce qui est résumé dans les cibles mondiales demandant de réduire de 90% le nombre des nouveaux cas et de 65 % le nombre des décès dus à l'hépatite virale d'ici à 2030. Les mesures à prendre par les pays et le Secrétariat de l'OMS pour atteindre ces cibles sont décrites dans la stratégie.

Pour aider les pays à progresser et à atteindre les cibles mondiales concernant l'hépatite au titre du Programme de développement durable à l'horizon 2030, l'OMS travaille dans les domaines suivants:

- sensibilisation, promotion des partenariats et mobilisation des ressources;
- élaboration de politiques fondées sur des bases factuelles et obtention des données pour agir;
- prévention de la transmission;
- développement des services de dépistage, de soins et de traitement.

L'OMS organise également, le 28 juillet de chaque année, la Journée mondiale contre l'hépatite pour sensibiliser les populations et mieux leur faire connaître les hépatites virales.

Chapitre 03

15 Profils sérologiques usuels

En pratique, la démarche sérologique habituelle de la plupart des laboratoires consiste à rechercher les marqueurs antigéniques HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc. Cette investigation permet de caractériser virologiquement la plupart des situations. Mais si cette approche est largement pratiquée, certains aspects de ce dépistage peuvent être à l'origine de difficultés d'interprétation.

Marqueurs sérologiques usuels :

- **Le système HBs** : L'AgHBs est le marqueur sérologique nécessaire à tout diagnostic d'infection par le VHB. Il apparaît dans le sang pendant la phase d'incubation 1 à 6 semaines avant les signes cliniques ou biochimiques. Il disparaît pendant la phase de convalescence des hépatites aiguës qui guérissent. Sa disparition signe l'évolution favorable et sa persistance pendant plus de 6 mois définit le passage à la chronicité. La présence de l'anticorps anti-HBs permet d'affirmer la guérison de l'hépatite aiguë B. Il apparaît en général 2 à 8 semaines après la disparition de l'AgHBs et le plus souvent après amendement des signes cliniques. L'anticorps anti-HBs persiste au moins 10 ans. C'est un anticorps neutralisant dont la présence permet d'affirmer l'efficacité d'un vaccin (Berthe,2010 ;Soussan,2005).

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) .

- **Le système HBc** : La recherche de l'AgHBc ne se fait pas en routine clinique. En effet, il est présent à la surface des hépatocytes infectés où il est la cible de la réponse immunitaire, responsable de la destruction cellulaire. Par contre, l'anticorps anti-HBc dirigé contre la capsid du VHB est le marqueur de choix pour témoigner d'un contact avec le VHB. En effet, on le retrouve à la fois dans les infections actives et guéries. Les IgM anti-HBc apparaissent 1 à 2 semaines après l'apparition de l'AgHBs, signant la primo-infection et peuvent persister plusieurs mois. Puis apparaissent les IgG anti-HBc, que l'infection ait été aiguë et guérie ou qu'elle ait évolué vers la chronicité. Ceux-ci persistent quasiment à vie. L'anticorps anti-HBc est un meilleur marqueur sérologique d'infection ancienne que l'anticorps anti-HBs, car il n'est pas produit par la vaccination. Il est présent lors de la fenêtre sérologique où il y a absence de l'AgHBs et de l'anticorps anti-HBs .

- **Le système HBe** : L'AgHBe est sécrété sous forme soluble dans le sang. Sa présence signe une répllication active du VHB. Elle est généralement parallèle à la présence d'ADN viral dans le sang. Cette présence est un élément important en faveur de la contagiosité du patient. La disparition de l'AgHBe est plus précoce que celle de l'AgHBs. Associée à

Chapitre 03 : La sérologie habituelle de l'hépatite B

l'apparition d'anticorps anti-HBe, elle définit la séroconversion dans le système HBe. Cette séroconversion n'est pas un signe formel de guérison, mais un élément pronostique favorable, généralement associé à l'arrêt de la réplication virale. Dans 1 à 2% des cas de séroconversion dans le système HBe, l'ADN viral reste détectable dans le sérum, définissant le groupe des hépatites B chroniques à AgHBe négatif (Berthe , 2010 ; Soussan , 2005)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubme>.

Partie pratique

16 Sérologie atypique

Se dit à une sérologie qui n'est pas conforme à un type de référence. Terme de médecine. On donne ce nom aux maladies périodiques, dont les accès reviennent sans aucune régularité.

16.1 Sérologie atypique VHB

Pour les trois systèmes des antigènes / anticorps, de fréquentes mutations génétiques du virus sont à l'origine de modifications de ce profil d'expression protéique et rendent ainsi le diagnostic plus complexe.

La réplication du VHB passe, comme pour le VIH, par une étape de transcription inverse du génome viral. Cette étape est à l'origine de la grande variabilité génétique du virus. Un des impacts de cette variabilité génétique est de rendre le diagnostic virologique plus difficile.

En effet, une mutation génétique peut modifier la structure antigénique des protéines virales et peut avoir pour conséquence un profil sérologique d'interprétation atypique. (Kidd-Ljunggren et *al.*, 2002).

17 Type et durée d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de quelques cas durant les années précédentes (2010/2019), qui s'est déroulée au niveau d'annexe de l'Institut Pasteur Constantine, Algérie ; Pendant deux mois, entre mai et juillet 2019.

18 Patients

Nous avons travaillé durant les 2 mois sur 7 patients atteints d'hépatite B dont 5 étaient de sexe masculin et 2 de sexe féminin.

Statut clinique

Le médecin généraliste a un rôle central pour la prise en charge du patient infecté par le virus de l'hépatite B (VHB) car il est chargé d'évaluer la phase de l'infection, de détecter les complications associées et d'identifier les patients nécessitant un traitement ou une prise en charge dans le cadre d'une consultation spécialisée.

Pour participer à l'étude, un consentement éclairé et signé a été demandé aux patients ou à leur proche. Dès l'inclusion du patient dans l'étude, un dossier clinique standardisé a été rempli par le médecin du service, comprenant l'identification du patient, les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents médicaux, et les signes cliniques

(ictère, vomissements, hépatomégalie, œdèmes des membres inférieurs) à l'admission deux prélèvements sanguins ont été réalisés sur deux tubes secs de 5 ml, dont l'un a été utilisé pour la recherche des marqueurs du VHB, pour le dosage des transaminases (ALAT et ASAT), et le deuxième a été réservé pour les études moléculaires complémentaires. Pour les études moléculaires, tous les sérums ont été conservés à -80°C jusqu'à leur utilisation.

Explorations fonctionnelles hépatiques

– **Les transaminases** : L'augmentation marquée des transaminases ALAT et ASAT, généralement supérieure à dix fois le taux normal, elle survient dès la période pré ictérique, où elle est souvent maximale; les transaminases tendent à décroître progressivement; chez certains malades, où cependant la maladie va évoluer favorablement, une légère élévation des transaminases persiste pendant plusieurs mois. L'hypertransaminasémie initiale n'a aucune valeur pronostique.

– **La bilirubinémie** varie en fonction de l'ictère, mais ne dépasse que rarement 200 mol/L et porte essentiellement sur la fraction conjuguée. Elle reste élevée dans les formes cholestatiques.

– **Les phosphatases alcalines** sont normales ou modérément élevées (moins de deux fois la valeur supérieure de la normale), sauf dans les formes cholestatiques où l'on peut observer une forte hyperphosphatémie.

– **Le temps de Quick et les éléments du complexe prothrombique** : sont discrètement perturbés dans les formes communes ; dans les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave, des taux inférieurs à 10 % sont habituels.

– **L'albumine** : est normale ou légèrement abaissée.

– **Les gammaglobulines** : ou les IgG et IgM sont normales ou peu augmentées.

✓ Examens hématologiques :

• Une leucopénie avec neutropénie est parfois observée.

• Assez fréquemment le fer sérique est élevé : cette hypersidérémie est attribuée à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent.

✓ Échographie doppler hépatique:

• Elle est systématique.

• Elle est normale ; retrouvant un parenchyme hépatique homogène souvent, on note un épaississement indolore de la paroi vésiculaire, sans valeur pathologique.

– L'échographie doppler élimine les diagnostics différentiels :

– tumeur ou abcès intra hépatique.

- obstacle biliaire extra hépatique.
- syndrome de Budd-Chiari.
- ✓ **Autre examens d'orientation :**
 - Biologique : bilan rénale.
 - Radiologique : téléthorax, fibroscopie digestif (Djelti F , 2011-2012).

19 Matériels et méthodes

19.1 Matériels

On a utilisé dans notre étude :

- Microsoft Office Word 2007
- Microsoft Office Excel 2007

19.2 Méthodes

Bilan de dépistage et de confirmation

Recherche des marqueurs sérologiques

La recherche des marqueurs du VHB a été réalisée sur l'automate ARCHITECT qui utilise la technique de dosage immunologique microparticulaire par chimioluminescence (CMIA), ceux-ci comprenaient : Ag HBs, Ac anti HBs, Ac anti HBc totaux et IgM, Ag HBe et Ac antiHBe.

Principe de la technique

ARCHITECT abbott est un dosage immunologique en deux étapes avec des protocoles de dosage flexible appelé Chemiflex. Dans un premier temps l'échantillon, les microparticules recouvertes d'antigènes (HBs, HBe) ou anticorps-anti (HBs, HBe, HBc) recombinants et le diluant de dosage sont mis en présence.

Les anticorps ou les antigènes présents dans les échantillons se lient aux microparticules recouvertes des anticorps ou des antigènes complémentaires.

Après lavage, le conjugué d'anticorps (anti-IgG et anti-IgM) humains marqué à l'acridinium est ajouté dans un second temps.

Après un autre cycle de lavage, les solutions de réactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel.

Les cellules réactionnelles sont exposées à un champ magnétique, qui sépare les microparticules des anticorps. La solution est ensuite alcalinisée, ce qui induit l'émission de lumière par le composé chimiluminiscent ; la réaction chimiluminiscente qui en résulte est

mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation directe entre la quantité des marqueurs sérologiques présents dans l'échantillon et le nombre URL détecté par le système optique ARCHITECT.



Figure 4: Automate ARCHITECT pour le diagnostic CMIA du VHB

Dépistage du VHB

Le diagnostic virologique de l'infection par le VHB est à la fois direct (détection d'antigènes et de génome viral) et indirect (détection d'anticorps dirigés contre des protéines virales). L'ensemble de ces paramètres permet de définir le stade de l'infection du VHB.

Les cas habituels de VHB

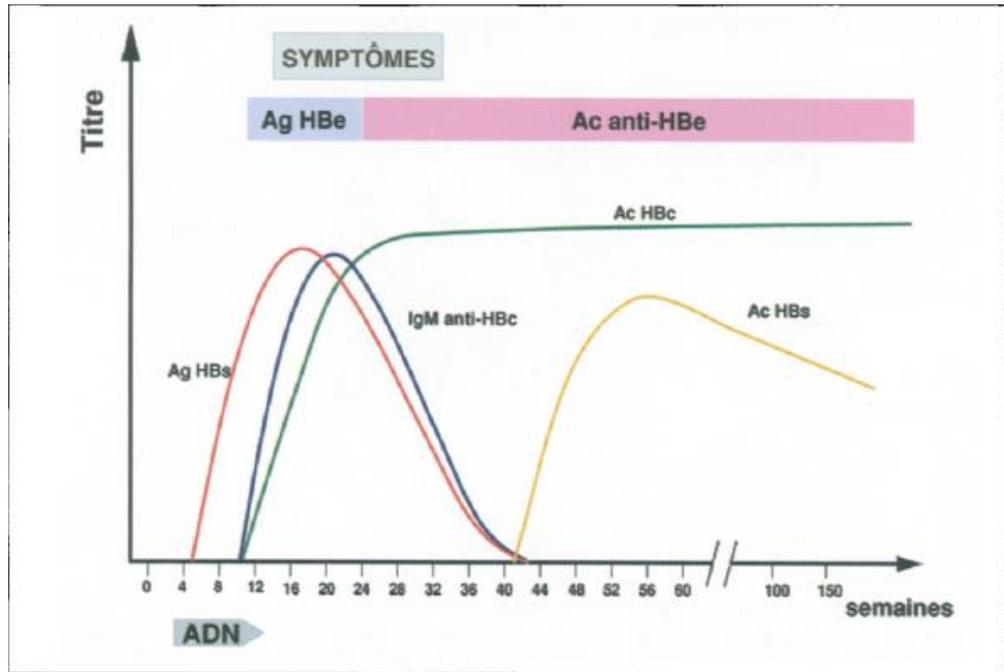


Figure 5 : Evolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite B aiguë sans passage à la chronicité.

Revue Française des Laboratoires, février 2005, N ° 370.

Tableau 1: Interprétations de l'évolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite B aiguë.

Ag HBs	Ac HBs	Ac HBc	IgM anti HBc	Ag HBe	Ac HBe
[0-4 [[41-56[[12-28[[10-25[] 8-24[] 24-150[
-	+	+	+	+	+
] 4-16[] 28-150[] 22-42]		
+		+	-		
] 16-42]					
-					

[] : Semaine

(+) : Il ya une production

(-) : Il n'y a pas de production

Interprétation

Ag HBs

- De 0 à 4 semaines : Absent.
- De 4 à 6 semaines : Production de l'Ag HBs atteint le maximum.
- De 16 à 42 semaines : Disparition de l'Ag HBs.

Ac HBs

- De 41 à 56 semaines : Production de l'Ac HBs , la diminution de la production avec la persistance de l'Ac HBs .

Ac HBc

- De 12 à 28 semaines : Production de l'Ac HBc jusqu'au maximum.
- De 28 à 150 semaines : Persistance de l'Ac HBc .

IgM anti HBc

- De 10 à 25 semaines : Production d'IgM anti HBc vers le maximum.
- De 22 à 42 semaines : Disparition d' IgM anti HBc .

Ag HBe

- De 8 à 24 semaines : Production de l'Ag HBe .

Ac HBe

- De 24 à 150 semaines : Apparaît après la disparition de l'AgHBe.

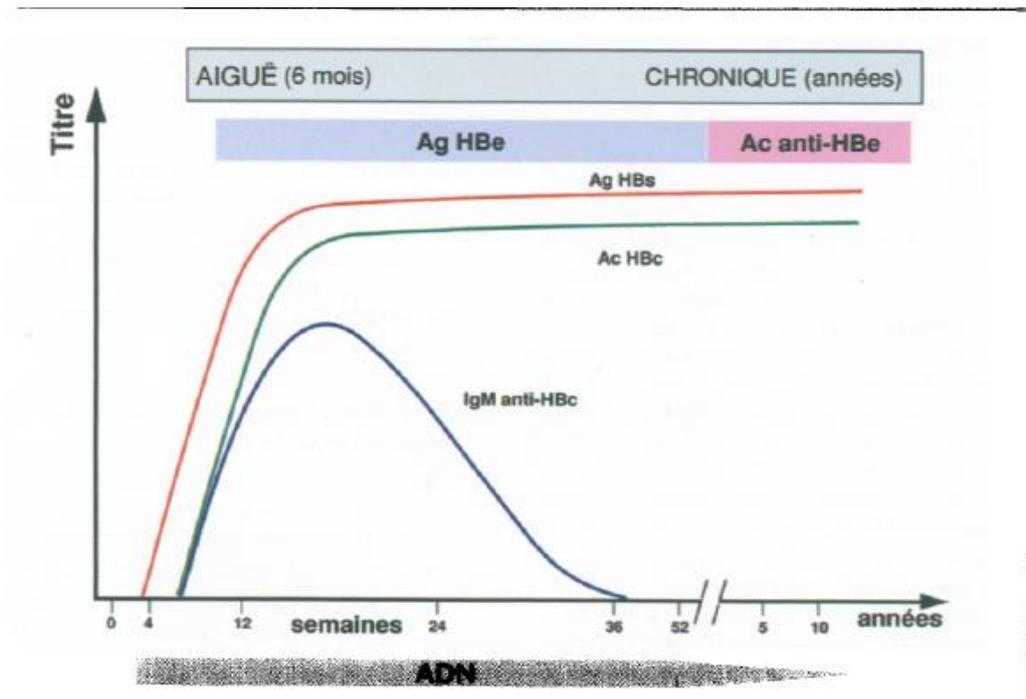


Figure 6: Evolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite B chronique

Revue Française des Laboratoires, février 2005, N ° 370

Tableau 2: Interprétation d'évolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite B chronique.

Ag HBs	Ac HBc	IgM anti HBc	Ag HBe	Ac HBe
] 4-12]] 8-14[[8-14[[8-52[52[
+	+	+	+	+
12[14[] 14-37]		
+	+	-		

[] : Semaine

(+) : Il ya une production

(-) : Il n'y a pas de production

Interprétation

Ag HBs

- De 4 à > à 12 semaines : Persistance de l'Ag HBs .

Ac HBc

- De 8 à >14 semaines: Persistance de l'Ac HBc ;

IgM anti HBc

- De 8 à 14 : Production maximale de l' IgM anti HBc ;
- De 14 à 37 : Diminution avec la disparition de la production de l'IgM

antiHBc .

Ag HBe

- De 8 à 52 : Production de l'Ag HBe .

Ac HBe

- De 52 et plus : Production de l' Ac HBe.

20 Résultats et discussion

Dans notre étude, les résultats ont été exprimés sous forme de graphes «camembert ».

En fonction du sexe:

	Femme	Homme
Sexe	2	5

Transformation en camembert :

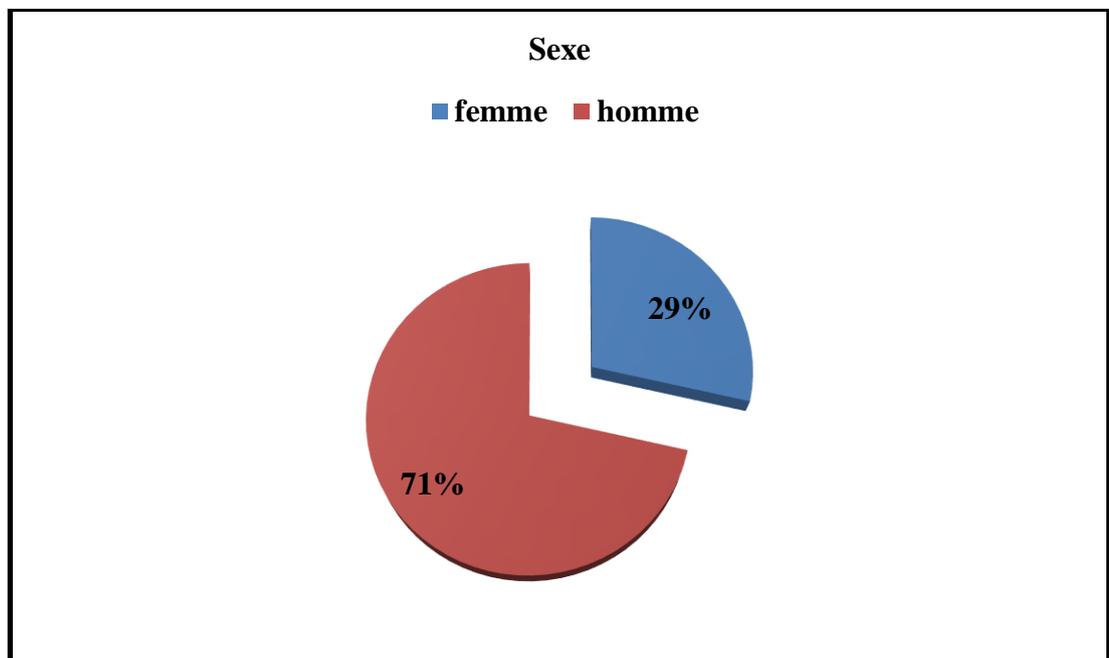


Figure 7: Répartition selon le sex-ratio

- Le pourcentage étant le plus élevé est celui des hommes avec 71 %.
- Le Sex-ratio F/H était de 0,4 (2 femmes et 5 hommes).

En fonction d'âge:

Age	0-30	30-40	40-50	50-60	60-70
Patients	1	2	1	2	1

Transformation en camembert :

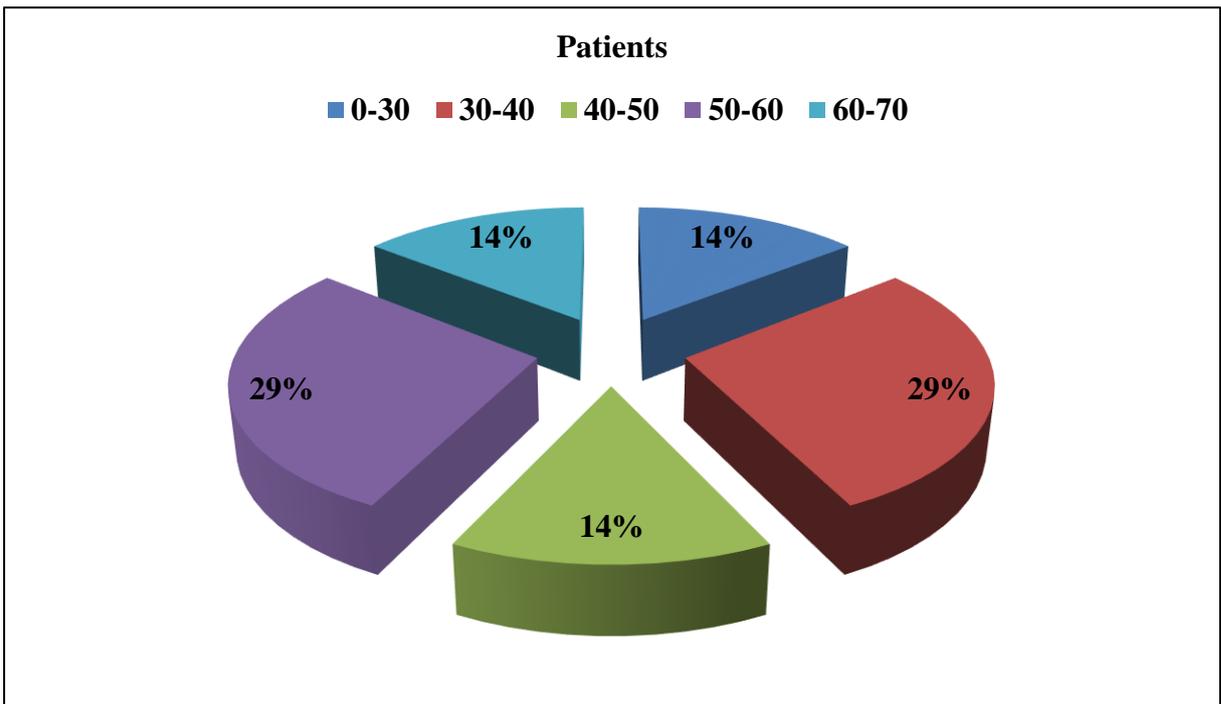


Figure 8 : Répartition selon tranche d'âge

- L'âge moyen était de **45,43** ans avec des extrêmes allant de 30 à 60 ans.
- Les proportions d'âge les plus touchées par le VHB sont entre (30 – 40 et 50 – 60) avec un pourcentage de 29 %.

Selon le profil sérologique :

Marqueurs sérologique	Nombre de cas
Ag HBs +	5
Ac HBs -	1
Ac HBc +	1
Ag HBe +	2
Ag HBe -	5
Ac HBe +	2
Ac HBe -	1

Transformation en camembert :

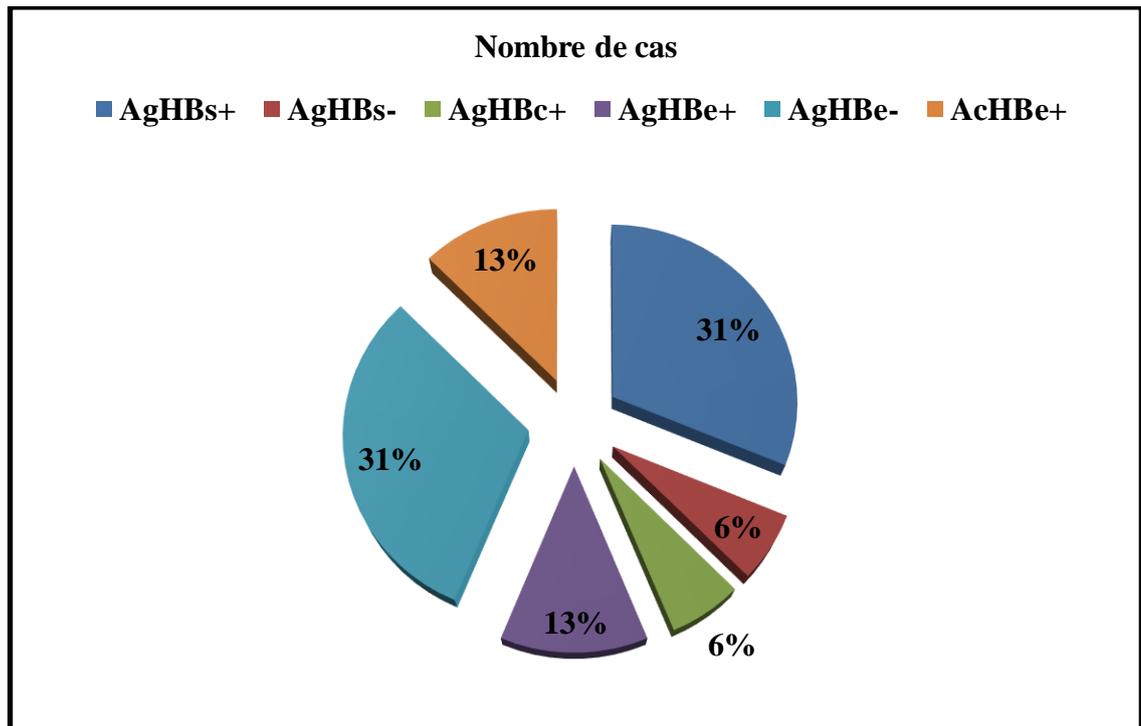


Figure 9: Répartition selon les profils sérologiques

- 05 cas (31%) étudiés présentent un Ag HBs (+) Positif et absence des Ac anti HBs.

Selon la Charge Virale :

Charge virale	Nombre de cas
≤ 2000	0
2001 _ 20 000	1
≥ 20 001	2
Non faite	4

Transformation en camembert :

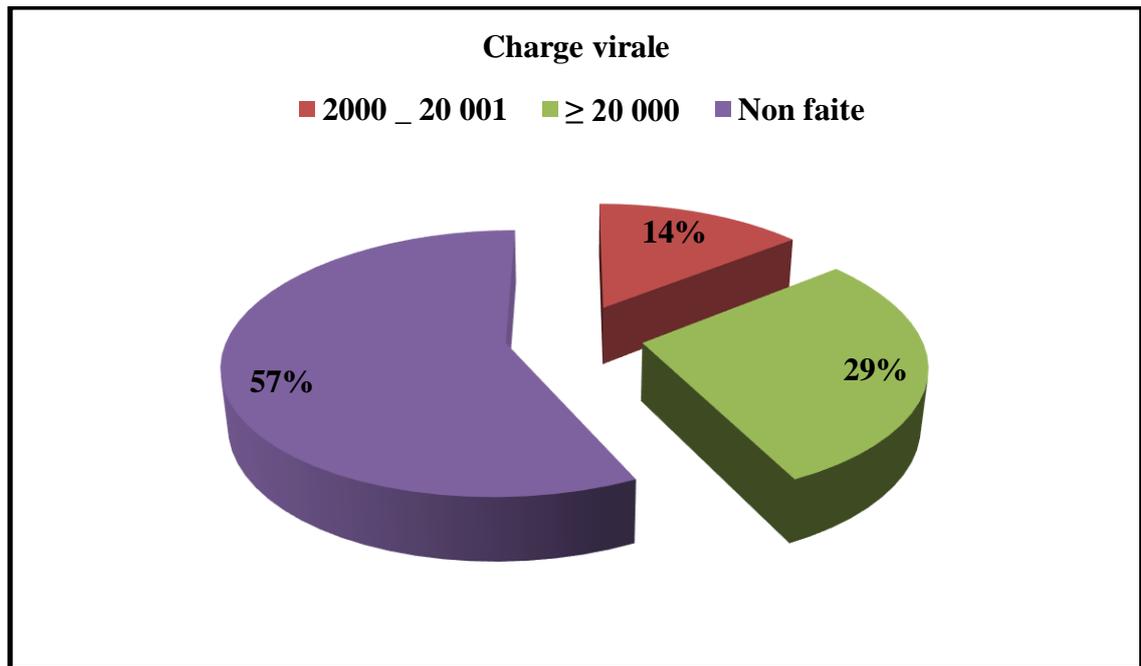


Figure 10: Répartition selon la Charge virale.2

- 02 patients (29%) ont une charge virale supérieure ou égale à 20000UI/ml.
- 04 patients (57%) n'ont pas quantifié la charge virale.
- 01 patient (14%) a une charge virale entre 2000_ 20 001.

Selon le traitement :

Nombre de cas	
patients sous traitement	1
Patients sans traitement	6

Transformation en camembert :

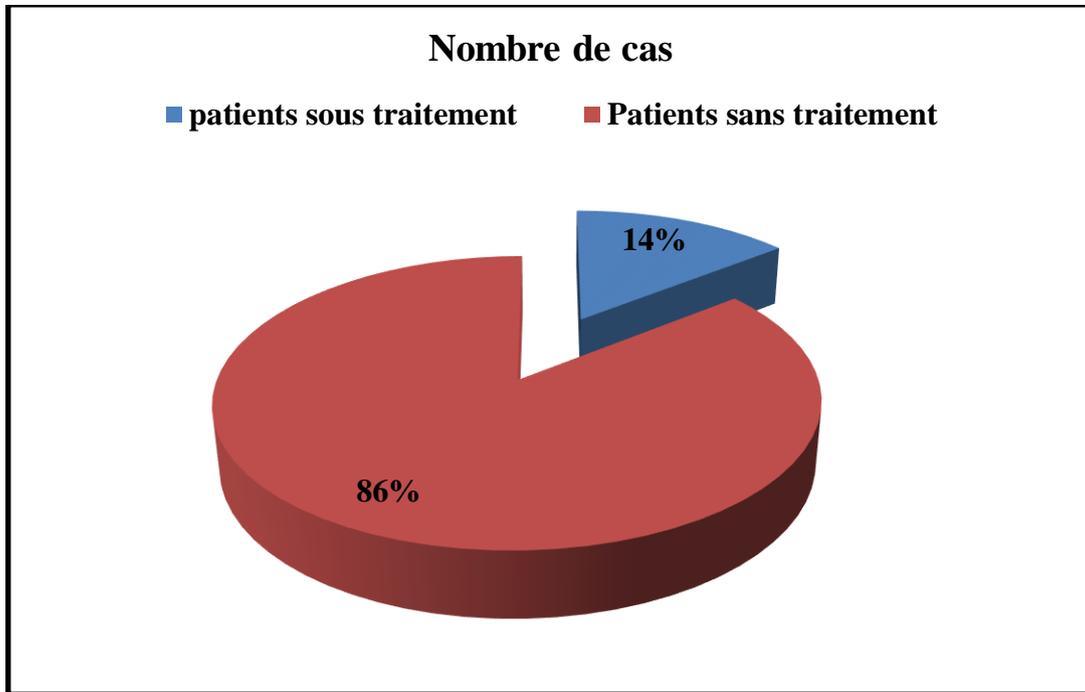


Figure 11: Répartition selon les patients sous traitement / sans traitement.

- 01 patient qui représente (14%) des patients sont traités il est sous rituximab , associé a 10 mg /j de prednisone .
- 06 patients (86%) ne sont pas sous traitement.

Selon le taux des transaminases :

ALAT	Nombre de cas
≤ 40	4
≥ 40	2
Non faite	1

Transformation en camembert :

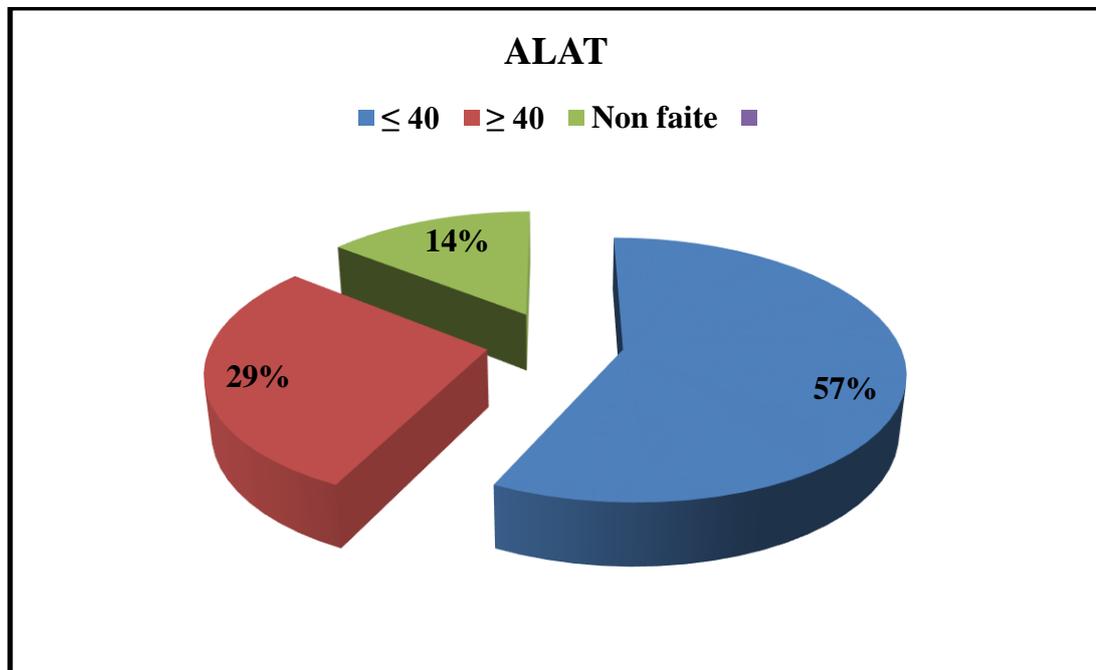


Figure 12: Répartition selon la valeur d'Alanine aminotransferases (ALAT) élevés / normales.

- 04 patients (57%) ont des ALAT élevés.
- 02 patients (29%) ont des ALAT normales.

Sérologie de quelque cas inhabituels

Cas 01

Patient âgé de 55 ans qui présente le bilan suivant : (Mai 2009)

- ALAT : 84UI/ml

AgHBs	IgM antiHBc	Anti HBc totaux	AgHBe
+	+	+	-

A l'interrogatoire :

- Porteur chronique de l'AgHBs depuis plus de 20 ans.
- IgM négatives sur les bilans antérieurs.

Interprétation

- Ag HBs , IgM anti HBc , anti HBc totaux sont positifs sauf l'AgHBe est négatif
- La valeur de l'alanine amino transférase est 84 UI/ml

Discussion

Du fait de la persistance du génome viral sous forme épisomale dans les hépatocytes, certains porteurs inactifs de l'AgHBs peuvent développer une réactivation virale soit spontanément (dans 20-30 % des cas), soit après immunosuppression active. La réactivation de la réplication virale peut se produire sous l'impulsion d'un virus sauvage qui conduit à une séroréversion de l'AgHBe. De tels épisodes de réactivation peuvent être multiples et soutenus et induire un endommagement hépatique progressif, voire une décompensation (échec de la réparation hépatique conduisant à une perte des fonctions hépatiques). À l'inverse, la réactivation d'un virus muté dans la région promotrice PréC/C, qui n'exprime peu ou pas d'AgHBe, est souvent asymptomatique ou peut, occasionnellement, mimer une hépatite aiguë.

→ **Réactivation virale**

Cas 02

Patiente âgée de 25 ans qui présente un bilan fait en juillet 2011 (bilan de grossesse).

AgHBs	IgM antiHBc	Anti HBc	AgHBe
+	+	+	+

- ALAT: 25 UI/ml.

Le bilan suivant : (08 Juin 2012).

AgHBs	IgM antiHBc	Anti HBc totaux	AgHBe
+	-	+	-

- ALAT: 115 UI/ml.

Interprétation

- En 2011: Ag HBs , IgM anti HBc , anti HBc et Ag HBe sont positifs.
- La valeur de l'alanine amino transférase est 25 UI/ml.
- En 2012: Ag HBs , anti HBc sont positifs et IgM anti HBc et AgHBe sont négatifs .
- La valeur de l'alanine amino transférase est 115 UI/ml.

Discussion

L'histoire naturelle de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B est complexe. Trois principales phases ont été identifiées :

Phase de tolérance immunitaire associée à un taux très important d'ADN du VHB, des valeurs normales des ALAT et a peu ou pas de lésions hépatiques ; phase d'activité immunitaire au cours de laquelle les lésions histologiques d'activité necrotico-inflamatoire et de fibrose se constituent, du fait d'un taux d'ADN du VHB élevé, et les valeurs d'ALAT sont augmentées ; phase inactive au cours de laquelle la réplication virale et l'activité histologique sont faibles.

→ **Clearance immunitaire**

Cas 03

Patient âgé de 30 ans, hémodialysé, qui présente le bilan suivant :

AgHBs	IgM antiHBc	Anti HBc totaux	AgHBe	Anti HBe
-	-	+	-	-

- Anticorps anti VHC positifs

Interprétation

- Ag HBs , IgM anti HBc , Ag HBe et Ac anti HBe sont négatifs et Ac anti HBc totaux sont positifs
 - Réaction non spécifique
 - Cicatrice sérologique
 - Fenêtre sérologique
 - Production d'AgHBs a bas bruit: Hépatite occulte

Discussion

La présence d'anticorps anti HBc isolés représente la quasi-totalité de ces profils atypiques (98 % de ces cas).

La présence isolée d'anticorps anti-HBc peut être associée à différentes situations cliniques. En dehors d'une réaction non spécifique, possible avec tous les tests sérologiques, cette situation reflète le plus souvent la cicatrice sérologique d'une infection ancienne avec infra détectabilité des anticorps anti-HBs.

Les antécédents du patient, s'ils sont connus, et s'ils évoquent la notion d'infection ancienne guérie permettront de conclure (Alhababi *et al.* , 2003).

L'absence de marqueurs du système HBs peut résulter d'une fenêtre sérologique, les antigènes et anticorps circulants sont sous forme de complexes immuns, indétectables par les tests sérologiques une séroconversion en cours du système HBs.

Cette absence de marqueur du système HBs peut également résulter d'une répllication virale a bas bruit (< 2 000 UI/mL) avec une production d'antigène HBs indétectable. Cette situation reflète la présence d'une hépatite dite occulte, encore méconnue il y a quelques

années, l'hépatite occulte due au VHB a tout d'abord été constatée chez des patients développant un cancer du foie et pour lesquels une réplication virale faible a pu être révélée. Il est maintenant établi que la prévalence de ces hépatites représente entre 20 et 30 % des hépatites chroniques non identifiées. De plus, ces hépatites occultes semblent plus fréquentes en cas de co-infection par le VHC ou en présence d'une immunodépression. Seule une amplification génique par une méthode ultra-sensible permet de révéler cette réplication virale à bas bruit. En dehors de la présence d'anticorps anti-HBc isolés, d'autres profils sérologiques du VHB peuvent être associés à ces hépatites occultes (Allain, 2004 ; Blendis *et al.*, 2003 ; Hu, 2002) qui peuvent être mis en évidence par des tests de biologie moléculaire PCR ou par des tests ELISA spécifiques.

→ **Profil anticorps anti HBc isolés**

Cas 04

Patiente âgée de 30 ans, enceinte de 4 mois, le bilan est le suivant (Novembre 2011)

AgHBs	IgM antiHBc	Anti HBc totaux	AgHBe	Anti HBe	Anti HBs
+	-	+	-	+	+(50UI/ml)

- ALAT normal (N=40)
- PCR 3000UI/ml.

Mai 2012

- Bilan identique.

Interpretation

- Ag HBs, Acanti HBc totaux, Ac anti HBe et Ac anti HBs sont positifs
- IgM anti HBc et Ag Hbe sont négatifs.
- La valeur des alanines aminotransférases est normale.
- La charge virale est 3000UI/ml.

Discussion

La présence concomitante de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBs est peu fréquente. Cette présence simultanée peut résulter d'un relargage des anticorps au cours de l'analyse, à partir des complexes immuns présents dans le prélèvement. Ce profil sérologique peut être

également retrouve en cas d'apparition de mutants d'échappement sur le gène de l'enveloppe. La détection des anticorps anti-HBs va dépendre de la proportion du virus mutant au sein de la quasi-espèce, circulante chez le patient. Ces virus mutant pouvant coexister avec la forme virale sauvage, les résultats obtenus au cours du dépistage du système HBs peuvent être atypiques. Enfin, une nouvelle approche thérapeutique de cette infection virale consiste en une immunothérapie par vaccination de porteurs chroniques du VHB. Il est alors possible que cette vaccinothérapie puisse temporairement conduire à la détection d'anticorps anti-HBs après stimulation de la réponse humorale. (Michel *et al.*, 2001 ;Pol *et al.*, 2001)

→ **Mutant d'échappement sur le gène de l'enveloppe.**

→ **Relargage d'AgHBs a partir de complexes immuns lors de l'analyse .**

Cas 05

Patient âgé de 45 ans qui a fait une hépatite virale B aigue il y'a 5 ans.

Le bilan actuel est le suivant : (juin 2012).

AgHBs	IgM anti HBc	Anti HBc totaux	AgHBe	Anti HBe	Anti HBs
-	-	+	-	+	-

- ALAT : 23 UI/ml.
- PCR : absence d'ADN (21 juin 2012).

Interprétation

- Ag HBs ,IgM anti HBc , Ag HBe et Ac anti HBs sont négatifs .
- Ac anti HBc totaux et Ac anti HBe sont positifs.

Discussion

Le retard de la production d'anticorps anti HBs est lié à la faible quantité de virus qui pénètre le corps donc pas suffisamment pour que le virus soit repéré par l'organisme donc qui ne réagit et ne crée pas immédiatement les anticorps.

→ **Absence de production d'anticorps anti HBs.**

Cas 06

Patient âgé de 55 ans, porteur chronique de l'Ag HBs , dont le bilan est le suivant (November 2006).

AgHBs	IgM anti HBc	Anti HBc totaux	AgHBe	Anti HBe
+	-	+	-	+

- ALAT : 18 UI/ ml.
- PCR : à 12UI/ml .

8 mois plus tard, suite à une forte asthénie :

- ALAT : 115 UI/ml.
- PCR : 6000000 UI/ml .

AgHBs	IgM anti HBc	Anti HBc totaux	AgHBe	Anti HBe
+	-	+	-	+

Interprétation

- Ag HBs ,Ac anti HBc totaux et Ac anti HBe sont positifs .
- IgM anti HBc et Ag HBe sont négatifs.
- La valeur des alanine aminotransférases est de 18 UI/ ml.
- La charge virale est 12UI/ml .
- 8 mois plus tard, suite à une forte asthénie :
- Ag HBs , Ac anti HBc totaux. et Ac anti HBe sont positifs.
- IgM anti HBc et Ag HBe sont négatifs.
- La valeur des alanine aminotransférases est de 115 UI/ml .
- La charge virale est 6000000 UI/ml.

Discussion

L'absence de l'Ag HBe malgré le taux élevé des ALATs < 115 UI/ml et la charge virale < 6000000 UI/ml s'explique par la mutation sur le gène C qui code pour l'Ag HBe .

Elle est provoqué par un variant « antigène HBe négatif» qui peut être associé à différents types de mutations dans la région Pré-C. Ces mutations annulent l'expression de l'antigène HBe sans altérer les capacités de réplication du VHB.

→ **Mutant pré C en réactivation virale.**

Cas 07

Un homme de 78 ans présentait un lymphome B traité par rituximab , associé à 10 mg / j de prednison . avant rituximab , les transaminases étaient normales , le profil sérologique était celui d'une hépatite B « guérie ».

Trois mois après, apparaissait une cytolysé hépatique.

- ASAT : 177UI, ALAT : 421UI (N=40), phosphatases alcalines : 87UI .

AgHBs	AgHBe	Ac HBs
+	+	-

- La charge virale VHB à 90 UI/l (7log).

Interprétation

- Ag HBs et Ag HBe sont positifs.
- Ac anti HBs est négatif.
- La valeur des aspartate aminotransférases est égale à 177UI
- La valeur des alanine aminotrasférases est égale à 421UI (N=40),
- La valeur des phosphatases alcalines est égale à 87UI .
- La charge virale du VHB à 90 UI/l (7log).

Discussion

Le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 utilisé en onco-hématologie, rhumatologie ou encore en immunologie, confère un risque élevé de réactivation virale B.

La réactivation d'une hépatite virale B guérie dans ce cas est liée à la réapparition de l'AgHBs à partir du pool de cccDNA intrahépatocytaire .

La réactivation virale B dans un contexte d'immunosuppression peut se révéler fatale pour le patient. Toute introduction de médicaments immunosuppresseurs doit faire rechercher obligatoirement une potentielle infection par le VHB (au minimum, AgHBs, Ac anti HBc). En cas de dépistage positif un traitement prophylactique devra être institué.

→ **Réactivation d'une hépatite virale B guérie.**

21 Discussion générale

L'infection par le VHB reste un problème de santé publique mondial. Une projection épidémiologique à évaluer qu'un à deux milliards d'humains ont été infecté par le VHB à travers le monde. Le VHB est un virus à tropisme hépatique, responsable d'une infection aiguë de symptomatologie variable. Quelle que soit la sévérité de cette phase aiguë, le virus peut persister dans l'organisme et générer une infection persistante. Au cours de l'histoire naturelle de l'infection virale aiguë et chronique, la réponse immunitaire de l'hôte participe largement à la physio pathogénèse virale. Cette infection chronique par le VHB touche aujourd'hui plus de 350 millions de personnes et accroît considérablement le risque de développement d'un cancer primitif du foie. Le diagnostic virologique de l'infection par le VHB est à la fois directe (détection d'Antigènes et du génome virale) et indirecte (détection d'Anticorps dirigés contre différentes protéines virales). Le diagnostic immunologique est basé sur la caractérisation de trois différents systèmes Antigènes viraux - Anticorps. Ce diagnostic est complété par des analyses moléculaires fondées sur la recherche de la caractérisation du génome virale dans le sang ou le foie de patients infectés. Bien que la découverte de ce virus date de plus de trente ans, la sensibilité croissante des outils de diagnostic virologiques récemment dévoilé une réalité de l'infection virale bien plus complexe que celle que l'on imaginait .comme nous avons pu le constaté, l'interprétation des sérologies est parfois difficile et une erreur peut avoir des conséquences graves pour les malades. Afin de minimiser ces erreurs, il est indispensable qu'il y ait une bonne communication entre les praticiens et les biologistes et toujours procéder à un interrogatoire rigoureux des malades.

Les différences entre les résultats (usuelle atypique)

Certains porteurs inactifs de l'AgHBs peuvent développer une réactivation virale soit spontanément (dans 20-30 % des cas), soit après immunosuppression active.

La réactivation de la réplication virale peut se produire sous l'impulsion d'un virus sauvage qui conduit à une séroréversion de l'AgHBe.

L'histoire naturelle de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B est complexe et trois principales phases ont été identifiées :

Phase de tolérance immunitaire associée à un taux très important d'ADN du VHB, des valeurs normales des ALAT et a peu ou pas de lésions hépatiques ; phase d'activité

immunitaire au cours de laquelle les lésions histologiques d'activité necrotico-inflammatoire et de fibrose se constituent, du fait d'un taux d'ADN du VHB élevé, et les valeurs d'ALAT sont augmentées ; phase inactive au cours de laquelle la réplication virale et l'activité histologique sont faibles.

La présence d'anticorps anti HBc isolés représente la quasi-totalité de ces profils atypiques (98 % de ces cas).

La présence isolée d'anticorps anti-HBc peut être associée à différentes situations cliniques. En dehors d'une réaction non spécifique, possible avec tous les tests sérologiques, cette situation reflète le plus souvent la cicatrice sérologique d'une infection ancienne avec infra détectabilité des anticorps anti-HBs.

L'absence de marqueurs du système HBs peut résulter d'une fenêtre sérologique.

Cette absence de marqueur du système HBs peut également résulter d'une réplication virale à bas bruit (< 2 000 UI/mL) avec une production d'antigène HBs indétectable. Cette situation reflète la présence d'une hépatite dite occulte.

D'autres profils sérologiques du VHB peuvent être associés à ces hépatites occultes qui peuvent être mis en évidence par des tests de biologie moléculaire PCR ou par des tests ELISA spécifiques.

La présence concomitante de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBs est peu fréquente (2cas/ 6 500). Cette présence simultanée peut résulter d'un relargage des anticorps au cours de l'analyse, à partir des complexes immuns présents dans le prélèvement. Ce profil sérologique peut être également retrouvé en cas d'apparition de mutants d'échappement sur le gène de l'enveloppe.

Le retard de la production d'anticorps anti HBs est lié à la faible quantité de virus qui pénètre le corps donc pas suffisamment pour que le virus soit repéré par l'organisme donc qui ne réagit et ne crée pas immédiatement les anticorps.

La mutation est provoquée par un variant « antigène HBe négatif » qui peut être associé à différents types de mutations dans la région Pré-C. Ces mutations annulent l'expression de l'antigène HBe sans altérer les capacités de réplication du VHB.

Le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 utilisé en onco-hématologie, rhumatologie ou encore en immunologie, confère un risque élevé de réactivation virale B.

La réactivation d'une hépatite virale B guérie dans ce cas est liée à la réapparition de l'AgHBs à partir du pool de cccDNA intrahépatocytaire .

La réactivation virale B dans un contexte d'immunosuppression peut se révéler fatale pour le patient. Toute introduction de médicaments immunosuppresseurs doit faire rechercher obligatoirement une potentielle infection par le VHB (au minimum, AgHBs, Ac anti HBc). En cas de dépistage positif un traitement prophylactique devra être institué.

Conclusion

Conclusion

L'hépatite virale B constitue un problème de santé publique dans le monde, et l'Algérie reste un pays d'endémie intermédiaire. En revanche, on constate qu'il reste des zones d'incertitude face à l'interprétation de certains profils sérologiques. Par conséquent, ces situations génèrent des ambiguïtés quant à la conduite préventive à appliquer.

La prévention, l'identification, le suivi ainsi que la prise en charge thérapeutique de l'hépatite B sont des mesures importantes pour la prévention de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire, ainsi que la vaccination contre l'hépatite B qui est très efficace en bas âge mais elle devrait être proposée aussi à tous les individus à risque.

Enfin, notre étude vient remettre en question le rôle des marqueurs sérologiques pour différencier certains profils des patients guéris des personnes infectées, ou s'il s'agit d'une hépatite B sauvage ou mutante .

Résumés

Résumé

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un agent pathogène humain, très contagieux, responsable de pathologies hépatiques telles que la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire. A l'heure actuelle, on estime que 2 milliards de personnes ont été infectées par ce virus dans le monde, parmi lesquelles on recense 350 millions de porteurs chroniques. Une des grandes difficultés du diagnostic virologique de l'hépatite virale B résulte de cette grande panoplie de paramètres biologiques directs et indirects à notre disposition. Cependant, une bonne compréhension de ces outils est essentielle pour une meilleure prise en charge virologique et thérapeutique du patient. Malgré l'existence d'un vaccin efficace, le nombre de personnes atteintes par la maladie reste élevé. Pour ces dernières, des traitements puissants existent consistant en l'utilisation d'interférons, efficaces dans 30 à 40% des cas, ou d'antiviraux dont l'inconvénient majeur est la sélection de virus résistants au traitement. L'éradication complète de ce virus reste encore une perspective utopique.

Nous avons réalisé une étude sur 7 patients porteurs du VHB, afin de déterminer leurs profils sérologiques atypiques. D'après les résultats obtenus, nous avons constaté que l'âge moyen était de 45,43 ans avec des extrêmes allant de 30 à 60 ans et 57% ont des transaminases élevés.

Mots clés: Le virus de l'hépatite B ; l'hépatite virale B ; Difficultés du diagnostic.

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) is a highly contagious human pathogen responsible for liver diseases such as cirrhosis or hepatocellular carcinoma. At present, it is estimated that 2 billion people have been infected with this virus in the world, including 350 million chronic carriers. One of the major difficulties in the virological diagnosis of viral hepatitis B results from this wide range of direct and indirect biological parameters at our disposal. However, a good understanding of these tools is essential for better virological and therapeutic management of the patient. Despite the existence of an effective vaccine, the number of people with the disease remains high. For the latter, powerful treatments exist consisting of the use of interferons, effective in 30 to 40% of cases, or antivirals whose major disadvantage is the selection of virus resistant treatment. The complete eradication of this virus is still a utopian perspective.

We conducted a study of 7 patients with HBV to determine their atypical serologic profiles. From the results obtained, we found that the average age was 45.43 years with extremes ranging from 30 to 60 years and 57% have elevated transaminases.

Key words: Hepatitis B virus; Viral hepatitis B; Difficulties of the virological diagnosis.

ملخص

فيروس التهاب الكبد - ب - هو أحد العوامل المسببة للأمراض البشرية المعدية المسؤولة عن أمراض الكبد مثل تليف الكبد أو سرطان الكبد. في الوقت الحاضر ، تشير التقديرات إلى أن ملياري شخص قد أصيبوا بهذا الفيروس في جميع أنحاء العالم، بما في ذلك 350 مليون حامل مزمن. واحدة من الصعوبات الرئيسية في التشخيص الفيروسي لالتهاب الكبد الفيروسي بآء ناتجة عن هذه المجموعة الواسعة من المعلمات البيولوجية المباشرة وغير المباشرة المتاحة لنا. ومع ذلك ، فإن الفهم الجيد لهذه الأدوات ضروري لتحسين إدارة الفيروسية والعلاجية للمريض. على الرغم من وجود لقاح فعال ، فإن عدد الأشخاص المصابين بالمرض لا يزال مرتفعًا. بالنسبة لهذا الأخير ، توجد علاجات قوية تتكون من استخدام الانترفيرون ، فعالة في 30 إلى 40 ٪ من الحالات ، أو الأدوية المضادة للفيروسات التي تتمثل عيبها الرئيسي في اختيار العلاج المقاوم للفيروسات. لا يزال القضاء التام على هذا الفيروس من منظور طبواوي. أجرينا دراسة على 7 مرضى مصابين بفيروس التهاب الكبد. من النتائج التي تم الحصول عليها، وجدنا أن متوسط العمر كان 45.43 عامًا مع وجود درجات قصوى تتراوح بين 30 إلى 60 عامًا و 57٪ لديهم ترانسامينازات مرتفعة.

الكلمات المفتاحية : التهاب الكبد الفيروسي ; الصعوبات الرئيسية في التشخيص الفيروسي ; التهاب الكبد- ب-

Références bibliographiques

Alhababi F. Sallam T.A., Tong C.Y(2003). The significance of 'anti-HBc only' in the clinical virology laboratory, *J. Clin. ViroL* 2 162-169.

Araujo, N. M., R. Waizbort and A. Kay (2011) "Hepatitis B virus infection from an evolutionary point of view: how viral, host, and environmental factors shape genotypes and subgenotypes." *Infect Genet Evol* (6): 1199-207.

Blumberg BS, Alter HJ, Vinisch S (1965). A "new" antigen in leukaemia sera. *J. Amer. Med. Assoc.* 191 :541-546.

Beasley R. P. et al(1975). Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet*, 2: 740 ET 741.

Beasley R. P. et al (1977). The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *American Journal of Epidemiology* , 105: 94 à 98.

Beasley R. P. et al (1983). Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* , 3: 135 à 141.

Brunetto, M. R., F. Oliveri, G. Rocca, D. Criscuolo, E. Chiaberge, M. Capalbo, E. David, G. Verme and F. Bonino (1989). "Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen." *Hepatology* 10(2): 198-202.

Benhamou, Jean-Pierre; Bircher, Johannes; INTYRE, Neil; RIZZITO, Mario ; rodes, Juan(1993). *Hépatologie clinique*. France: Flammarion.

Bekondi C ,(2008). Aspects cliniques et épidémiologiques des Infections à virus de l'hépatite B en République centrafricaine. Afrique : université de médecine et de pharmacie.

Berthe K (2010). Séroprévalence de la co-infection VIH/VHB parmi les clients consultant au CDV de l'Institut Pasteur .Faculté de Médecine et de Pharmacie.

Carman, W. F., M. R. Jacyna, S. Hadziyannis, P. Karayiannis, M. J. McGarvey, A. Makris and H. C. Thomas (1989). "Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection." *Lancet* 2(8663): 588-91.

Carman, W. F. (1997). "The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus." *J Viral Hepat* 4 Suppl 1: 11-20.

Références bibliographiques

Christian Trépo, Philippe Merle, Fabien Zoulim, (2006): Hépatites virales B et C, (Pour professionnels, patients et entourage), Éd.: John Libbey Eurotext, , Coll : Pathologie science formation.

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.

Dejean A, Lugassy C, Zafrani S, Tiollais P, and Brechot C (1984). Detection of Hepatitis B Virus DNA in Pancreas, Kidney and Skin of Two Human Carriers of the Virus. *J. Gen. Virol.*65 : 651 - 655.

Damirco G; Garcia Tsaoc G; Pagliaro N L(2006). Histoire naturelle et facteurs pronostiques de survie dans la cirrhose. Une revue systématique 118 étude . Page: 44, 217-231.

Djelti F(2011-2012). Thèse: *Les hépatites virale B et C.* Tlemcen : CHU Tlemcen service d'infectiologie. p.26-38.

EASL (2009) EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 50(2): 227-2

Evans A.A, Cohen C , Block T. M(2014). Viral Infections of Humans. Hepatitis Viruses: Hepatitis B. ed. p.747-764.

Frank C L(1992). Toxicologie. MASSON Paris Milan Barcelone Bonn. Page : 41,8285, 198.

Forum d'El Moudjahid ,(2013) N°14. Santé-MAGjan.

Gerlich WH, Lcer W, Thomssen R, et al (1980). Diagnosis of acute and inapparent hepatitis B virus infections by measurement of IgM antibody to hepatitis B core antigen. *J Infect Dis*;142:95.

Gerlich WH, Lu X, and Heermann KH (1993). Studies on the attachment and penetration of hepatitis B virus. *J. Hepatol.* 17 (Suppl. 3) :S10-S14.

Gerlich WH, Uy A, Lambrecht F, et a(1986)l. Cutoff levels of immunoglobulin M antibody against viral core antigen for differentiation of acute, chronic, and past hepatitis B virus infections. *J Clin Microbiol* ;24:288-93.

Ghany, M. G., B. Ayola, F. G. Villamil, R. G. Gish, S. Rojter, J. M. Vierling and A. S. Lok (1998). "Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis." *Hepatology* 27(1): 213-22.

- Gordien E(2006)**, Cours Virus de l'hépatite B : Actualités virologiques, Institut Pasteur, Paris. Mai.
- Gunther S(2006)**. Genetic variation in HBV infection: genotypes and mutants. *J Clin Virol*; 36(Suppl. 1):S3–11.
- Hutin Y. J. F., Chen R. T(2000)** . La sécurité des injections : un défi mondial. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, Recueil d'articles,*) 2 : 5 et 6.
- Hadziyannis, S. J. and D. Vassilopoulos (2001)**. "Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B." *Hepatology* 34(4 Pt 1): 617-24.
- Hureaux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H;(2003)**. *Traité de virologie médicale*. Ed ESTEM.
- Hollinger FB, Lau DT, (2006)**. «Hepatitis B: the pathway to recovery through treatment», dans *Gastroenterol. Clin. North Am*, vol. 35, no 4, , p. 895–931 [[lien PMID](#) [lien DOI](#)]
- Hourieux R, Roingeard C(2008)**. *virus de l'hépatite B*; 12: 453-464.
(Hepatitis B.2015 : <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/>)
- J. Rosenbaum et al ., décembre (1994)** ; France.
- J Med, (2007)** *Virol*; 79 : 895-901.
- Kane A. et al ., (2000)**. Transmission des virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et de l'immunodéficience humaine par les injections à risque dans les pays en développement : estimations régionales modélisées. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, Recueil d'articles*, 2 : 44 à 49.
- Kay, A. and F. Zoulim (2007)**. "Hepatitis B virus genetic variability and evolution." *Virus Res* 127(2): 164-76.
- Kidd-Ljunggren K. Miyakawa Y., Kidd A. H.** Genetic variability n hepatitis B viruses. *J. Gen. Virol* 83 (2002) 1267-1280.
- Khelifa, F(2008)** .annexe de Constantine de l'institut pasteur: prévention des hépatites B chronique en Constantine.
- Kramvis, A., K. Arakawa, M. C. Yu, R. Nogueira, D. O. Stram and M. C. Kew (2008)**. "Relationship of serological subtype, basic core promoter and precore mutations to genotypes/subgenotypes of hepatitis B virus." *J Med Virol* 80(1): 27-46.
- Khelifa.F.(2009)**,annexe institue pasteur , algerie.

Leichtner A. M. et al .,(1981). Horizontalxcx non-parenteral spread of hepatitis B among children. *Annals of Internal Medicine*, , 94: 346 à 349.

Lu X (2004). Block Timothy. Study of the early steps of the hepatitis B virus life cycle. *Int. J. Med. Sci.* 1: 21-33. www.molecular_virology.uni-hd.de

Lok AS, McMahon BJ (2007) Chronic hepatitis B. *Hepatology* (Baltimore, Md 45(2): 507-539

Launay O, Floret D (2015) may. Vaccination contre l'hépatite B. 31:551.

L'Académie de médecine défend la vaccination contre l'hépatite B, Agence France-Presse, 2008

Maupas P, Goudeau A, coursaget P, Drucker J and Bagros P (1976). Immunisation against hepatitis B in man. *Lancet* I: 1367-1370.

Mason WS , Taylor JM(1989). Experimental systems for the study of hepadnavirus and hepatitis delta virus infections . *Hepatology* ;9 : 635 -35 .

Margolis H. S., Alter M. J., Hadler S. C,(1997). Viral hepatitis. In: Evans A. S., Kaslow R. A., (réd.). *Viral infections of humans. Epidemiology and control* (Fourth Edition). New York, Plenum Publishing Corporation: 363 à 418.

Milich, D. and T. J. Liang (2003). "Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection." *Hepatology* 38(5): 1075-86.

Maud et Lawrence(2011). Les 5 fonctions vitales du corps humain : anatomo-physiopathologie Ed.Lamarre. Paris.. page : 265-270.

Norder, H., A. M. Courouce and L. O. Magnius (1994). "Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes." *Virology* 198(2): 489-503.

Norder, H., A. M. Courouce, P. Coursaget, J. M. Echevarria, S. D. Lee, I. K. Mushahwar, B. H. Robertson, S. Locarnini and L. O. Magnius (2004). "Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes." *Intervirology* 47(6): 289- 309

Organisation mondiale de la santé (OMS) mai 2012.

OMS(2015) jul. L'hépatite B. Aide-mémoire N204. . [Cited 2016]. Available from :<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr/>.

OMS(2016) Juillet, Hépatite B Aide-mémoire N°204 –.

OMS Juillet 2017

Okamoto, H., F. Tsuda, H. Sakugawa, R. I. Sastrosoewignjo, M. Imai, Y. Miyakawa and M. Mayumi (1988). "Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes." J Gen Virol 69 (Pt 10): 2575-83

Prince AM. (1968). An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 60: 814-821.

Papaevangelou G, Roumeliotou-Karayannis A, Tassopoulos N, et al(1984);. Diagnostic value of anti-HBc IgM in high HBV prevalence areas. J Med Virol 13:393-399.

Pontisso P, Ruvoletto MG, Gerlich WH, Heermann KH, Bardini R, Alberti A (1989). Identification of an attachment site for human liver plasma membranes on hepatitis B virus particles. Virology.173: 522-530.

Persson, B. and P. Argos (1994). "Prediction of transmembrane segments in proteins utilising multiple sequence alignments." J Mol Biol 237(2): 182-92.

Protzer-Knolle, U., U. Naumann, R. Bartenschlager, T. Berg, U. Hopf, K. H. Meyer zum Buschenfelde, P. Neuhaus and G. Gerken (1998). "Hepatitis B virus with antigenically altered hepatitis B surface antigen is selected by high-dose hepatitis B immune globulin after liver transplantation." Hepatology 27(1): 254-63.

Paran N, Geiger B, and Shaul Y (2001). HBV infection of cell culture : evidence for multivalent and cooperative attachment. EMBO J.20: 4443-4453

Pr soukhal (2005): conférence sur les hépatites virales B et C en Algérie.

Radermacher L(2004), Guide pratique d'hémodialyse. CHU de LIEGE.

Revue Franoaise des Laboratoires, fevrier 2005, N ° 370

Rhthe, J ;(2009). Le cancer du foie (carcinome hépatocellu laire).

Summers J, O' Cannel A, Millman I(1975) . Genome of hepatitis virus : restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane partiels. Proc Natl Sci USA; 72 : 4597-601.

Stevens CE, Aach RD, Hollinger FB, et al (1984). Hepatitis B virus antibody in blood donors and the occurrence of non-A, non-B hepatitis in transfusion recipients: An analysis of the transfusion-transmitted viruses study. Ann Intern Med;101:733-8.

Références bibliographiques

Shapiro C. N. et al(1989). Hepatitis B virus transmission between children in day care. *Pediatric Infectious Diseases Journal* , 8: 870 à 875.

Simonsen L. et al(2000). Injections à risque dans les pays en développement et transmission d'agents pathogènes par le sang : mise au point, *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, Recueil d'articles* , 2: 32 à 43.

Seeger C, Mason WS(2000). Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev*; 64:51-68.

Soussan P, Le Pendevan C(2005). Les difficultés d'interprétation du diagnostic virologique del'hépatite B. *Revue française des laboratoires.* feb. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes." *Intervirology* 47(6): 289- 309.

Soussan P(2010), Le Pendevane C. *Biologie clinique :Virus de l'hépatite B.* In : Elsevier Masson SAS, editor.France (Paris) ;p. 2-5 <http://www.molecular-virology.uni-hd>.

Tiollais P , Pourcel C , Dejean A(1985) . The hepatitis B virus .*Nature*; 317 :489-95

Tajiri K, Shimizu Y(2015) Jun. Unsolved problems and future perspectives of hepatitis B virus vaccination.*World J Gastroenterol.*.. vol.21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Van H, Bruisten SM, Koedijk FD, et al (2004). Molecular epidemiology of acute hepatitis B in the Netherlands : nationwide survey.

Williams I. et al(1997). Hepatitis B virus transmission in an elementary school setting. *Journal of the American Medical Association* , 278: 2167 à 2169.

Weinberger, K. M., G. Zoulek, T. Bauer, S. Bohm and W. Jilg (1999). "A novel deletion mutant of hepatitis B virus surface antigen." *J Med Virol* 58(2): 105-10.

Who ,2008.Hépatite B. Aide-mémoire Mise à jour en 2008 204.

Année Universitaire : 2018/2019.

**Présenté par : DERDAKA Nourane
DJELLAB Bouthaina**

Les sérologies atypiques de l'hépatite virale B

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de master professionnel en Microbiologie et hygiène hospitalière.

Résumé

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un agent pathogène humain, très contagieux, responsable de pathologies hépatiques telles que la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire. A l'heure actuelle, on estime que 2 milliards de personnes ont été infectées par ce virus dans le monde, parmi lesquelles on recense 350 millions de porteurs chroniques. Une des grandes difficultés du diagnostic virologique de l'hépatite virale B résulte de cette grande panoplie de paramètres biologiques directs et indirects à notre disposition. Cependant, une bonne compréhension de ces outils est essentielle pour une meilleure prise en charge virologique et thérapeutique du patient. Malgré l'existence d'un vaccin efficace, le nombre de personnes atteintes par la maladie reste élevé. Pour ces dernières, des traitements puissants existent consistant en l'utilisation d'interférons, efficaces dans 30 à 40% des cas, ou d'antiviraux dont l'inconvénient majeur est la sélection de virus résistants au traitement. L'éradication complète de ce virus reste encore une perspective utopique.

Nous avons réalisé une étude sur 7 patients porteurs du VHB, afin de déterminer leurs profils sérologiques atypiques. D'après les résultats obtenus, nous avons constaté que l'âge moyen était de 45,43 ans avec des extrêmes allant de 30 à 60 ans et 57% ont des transaminases élevés.

Mots clés : Le virus de l'hépatite B ; l'hépatite virale B ; Difficultés du diagnostic.

Lieu de stage : Institut Pasteur Annexe de Constantine, Algérie.

Jury d'évaluation :

Président du jury : Prof. LAOUAR .H (Prof - service de Microbiologie CHUC)

Encadreur : Prof. KHELIFA F (Prof - De l'institut pasteur d'Algérie).

Examinatrice : M^{me} OUIBRAHIM .A (MCB. UFMCI).

Date de soutenance : 23/07/2019.