



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

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire

Thème

Etude virologique et épidémiologique de l'hépatite B au niveau du CHU Constantine

Présenté et soutenu par : *Belaouira Sandra*

Le : 19/06/2016

Kiniouar Nardjess

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Satta Dalila (Professeur – UFM Constantine).

Rapporteuse : Gharzouli Razika (MCB - UFM Constantine).

Examineurs : Rezgoune Mouhamed laarbi (MAA - UFM Constantine).

*Année universitaire
2015 - 2016*

*Nous remercions Dieu le Tout
Puissant pour nous avoir
guidé dans le bon chemin afin
d'accomplir et de pouvoir
Présenté ce modeste travail.*

Remerciements

Nous adressons nos profondes reconnaissances et nos chaleureux remerciements à notre encadreur Madame Gharzouli Razika pour les connaissances qu'elle n'a cessé de nous prodiguer, de la confiance qu'elle nous a témoigné et pour nous avoir guidés et orientés tout au long de notre projet.

Nous tenons à remercier Mme Satta Dalila qui nous a fait l'honneur de présider le jury, ainsi que Mr Rezgoune ML pour avoir bien voulu examiner notre travail.

Nous souhaitons exprimer nos sincères gratitude à tous les professeurs qui nous ont enseignés durant nos études à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'université des frères Mentouri Constantine.

Nous adressons nos vifs remerciements aux Professeur d'épidémiologie Mr Lemdaoui et Mme Benhalilou pour nous avoir accueillis au sein de leur service, ainsi à l'ensemble des techniciens du laboratoire de bactériologie du CHU Constantine qui nous ont permis de réaliser notre travail dans les meilleures conditions possibles.

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

Résumé

L'hépatite virales B, constituent un réel problème de santé publique à l'échelle mondiale en raison de leurs risques évolutifs vers des complications (fibrose, cirrhose, carcinome hépatocellulaire). Le virus de l'hépatite B (VHB) est l'un des cinq virus (A, B, C, D et E) qui est responsable de la grande majorité des cas d'hépatite virale. Il s'agit d'un virus à ADN enveloppé appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*.

La méthode immuno-enzymatiques de type ELISA constitue une technique de base pour le diagnostic de la maladie. Dans notre étude, sur 250 sérums testés, 2 cas ont montré un résultat positif (présence des anticorps anti-VHB). Dans notre travail également nous avons réalisé une étude statistique sur 56 malades qui ont été pris en charge par le service d'épidémiologie du CHU Constantine (d'une période allant du 2008- 2015). Les résultats de l'étude montrent que les malades ayant un âge entre 30 ans et 44 ans sont les plus touchés par le VHB, une dominance masculine est enregistrée. Les soins dentaires et l'hospitalisation constituent les principaux modes de contamination par le virus VHB.

Mots clés : Hépatite, virus de l'HBV, transmission, diagnostic, Epidémiologie.

Abstract

The viral hepatitis B, constitute real public health problems on a worldwide scale because of their evolutionary risks towards complications (fibrosis, cirrhosis, carcinome hépatocellulaire). The virus of hepatitis B (VHB) is one of the five viruses (has, B, C, D and E) which are responsible for the large majority of the cases of viral hepatitis. It is about a virus with wrapped DNA pertaining to the family of Hepadnaviridae. The method immunoenzymatic of type ELISA constitutes a basic technique for the diagnosis of the disease. In our study, on 250 serums tested, 2 cases showed a positive test (presence of the anti-VHB antibodies). In our work also we carried out a statistical study on 56 patients who were taken charges some by the service with epidemiology with the CHU Constantine (one period active of the 2008 - 2015). The results of the study show that the patients having an age between 30 years and 44 years are touched by the VHB, a male predominance is recorded. The dental care and the hospitalization constitute the principal modes of contamination by virus VHB.

Keywords: Hepatitis, HBV virus, transmission, diagnosis, epidemiology.

ملخص

التهاب الكبد الفيروسي "ب" يشكل مشكلة حقيقية في مجال الصحة العامة على الصعيد العالمي بسبب مضاعفاته المتطورة الخطيرة (تليف الكبد، سرطان الخلية الكبدية).

فيروس التهاب الكبد الوبائي (فيروس HBV) هو واحد من الخمس فيروسات (A ,B ,C ,D ,E) المسؤول عن الغالبية العظمى من حالات التهاب الكبد الفيروسي .

فيروس مغلف الحمض النووي ينتمي لعائلة Hepadnaviridae.

الطريقة المناعية الانزيمية من نوع أليسا تقنية أساسية لتشخيص المرض .

وفي دراستنا، من 250 اختبار المصل ،حالتين أظهرت نتيجة ايجابية (وجود الأجسام المضادة –HBV).

قمنا أيضا بدراسة إحصائية عن 56 مريض الذين دعموا بدائرة علم الأوبئة في المستشفى الجامعي لقسنطينة (الفترة من 2008-2015) .

تظهر نتائج الدراسة أن المرضى الذين يعانون من المرض بين 30 و 44 سنة هم الأكثر تضررا من HBV، يسجل فئة الذكور ، العناية بالأسنان و العلاج في المستشفيات طرق رئيسية لتنقل فيروس HBV

التهاب الكبد الفيروسي

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Aa : Acide aminé

AC : anticorps

ADNccc : ADN circulaire covalamment clos

Ag : Antigène

AgHBc : Ag de la capside («core») du virus de l'hépatite B

AgHBe : Ag «e» du virus de l'hépatite B

AgHBs : Antigène de surface du virus de l'hépatite B

Anti-HBc : Anticorps dirigé contre la protéine core du virus de l'hépatite B

Anti-HBe : Anticorps dirigé contre la protéine E du virus de l'hépatite B

Anti-HBs : Anticorps dirigé contre la protéine de surface du virus de l'hépatite B

ARNm : ARN messenger

ARNpg : ARN pré-génomique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DHBV : Duck Hepatitis B Virus (virus de l'hépatite B du canard)

EDTA : Ethylene-Diamine-Tetra-Acetic acides

ELISA : enzyme linked immunosorbent assay : test immunoenzymatique

Kb : Kilobase

KDa : Kilodalton

L : Grande protéine (L = large) d'enveloppe du virus de l'hépatite B

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

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORF : Open Reading Frame (cadre ouvert de lecture)

Pb : Paire de bases

RE : Réticulum endoplasmique

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

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

SOMMAIRE

Introduction	1
CHAPITRE 1 : Généralité	
I- Le foie	
I-1-Définition et structure du foie	2
I-2-Fonctions du foie	2
II-Les hépatites	
II-1-Généralité sur les hépatites.....	3
II-2-Les virus d'hépatites	4
Virus de l'hépatite A (HAV)	5
Virus de l'hépatite B (HBV).....	5
Virus de l'hépatite C (HCV)	5
CHAPITRE 2 : le virus de l'hépatite B	
I- Le Virus de l'hépatite B.....	5
I-1- Classification du virus de l'hépatite B.....	6
I-2- Les formes de la particule du VHB	7
I-3- Structure du virion.....	8
I-4- Propriétés physico-chimiques.....	9
I-5-Génome du VHB.....	9
II- Gènes et protéines du virus VHB	9
II-1- Les cadres de lecture	9
II-2- Séquences régulatrices et éléments structuraux	11
II-2-1- Séquences régulatrices.....	11
II-2-2-Eléments structuraux.....	11
II-3- Les protéines du VHB.....	12
II-3-1- Les protéines d'enveloppe.....	12

II-3-2- Les protéines de core et précocore.....	13
II-3-3- La polymérase virale.....	14
II-3-4- La protéine X.....	15
II-4- Variabilité du génome.....	16
II-5- Les virus sauvages et les virus mutés.....	16
III-Cycle de réplication du VHB	17
• Entrer du virus.....	18
• Encapsidation	18
• Transcription inverse.....	18
• Synthèse du brin plus complémentaire	18
• Intégration de l'ADN viral.....	19

CHAPITRE 3 : l'infection et traitement de l'hépatite B

I-Caractéristique pathogène du Virus VHB	20
I-1- Mode de transmission.....	20
I-2- Les symptômes de l'hépatiteB.....	21
II- Evolution de la maladie	21
II-1- L'hépatite B aiguë.....	22
II-2- Hépatite fulminante.....	23
II-3- Hépatite B chronique.....	24
III-Complication de l'hépatite	25
III-1- La fibrose.....	25
III-2- La cirrhose.....	26
III-3- Carcinome hépatocellulaire (CHC).....	26
IV-Traitement et vaccination contre l'hépatite B	27
IV-1- traitement	27
IV-2-Vaccination	28
IV- 2- 1- Découverte et composition du vaccin	28
IV-2-2-Le mode d'emploi du vaccin	28

CHAPITRE 4 : Matériels et méthodes

I- Diagnostic.....	30
I-1-Patients.....	30
II- Définition et principe du test ELISA	30
III-Les échantillons.....	32
IV-Matériels.....	32
V-Réactifs.....	33
VI- Mode d'emploi.....	34
VI- 1- Les étapes d'ELISA	34
VI- 2- Principe de calcul de l'absorbance	35
VII- Etude Epidémiologique	35

CHAPITRE 5 : Résultats et discussion

1-Résultats du test ELISA	36
2-L'étude statistique.....	37
2-1-Répartition selon l'âge.....	37
2-2-Répartition selon le sexe ratio.....	37
2-3-Répartition selon les modes de transmission.....	38
3-Discussion	38
CONCLUSION.....	41

LISTE DES FIGURES

Partie théorique

Figure N° 1 : Schéma anatomique du foie.....	2
Figure N° 2 : Analyse phylogénétique de souches de VHB infectant les primates.....	6
Figure N°3 : photographie en microscopie électronique des particules virales.....	7
Figure N°4: Structure du virus HBV.....	8
Figure N° 5 : Organisation du génome du VHB	10
Figure N° 6 : Les protéines de surface du VHB.....	12
Figure N°7 : Régions des gènes préS1 et préS2 impliquées dans les différentes fonctions des protéines de surface.....	13
Figure N°8 : Représentation schématique des domaines de la polymérase du VHB.....	15
Figure N° 9: Cycle de réplication du VHB dans un hépatocyte.....	17
Figure N° 10: Modes d'évolution de l'hépatite virale B.....	22
Figure N° 11: Evolution des marqueurs de l'hépatite virale B.....	23
Figure N° 12: Aspect physiologique d'une fibrose.....	25
Figure N°13 : Aspect physiologique d'une cirrhose.....	26
Figure N° 14 : Les différents états du foie.....	27

Partie pratique

Figure N°15 : le principe de la technique d'ELISA.....	31
Figure N°16: Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	37
Figure N°17 : Répartition selon le sexe ratio.....	37
Figure N°18 : répartition des patients selon le mode de transmission.....	38

LISTE DES PHOTOGRAPHIES

Partie pratique

Photographie 1 : Matériels utilisés. a : pipette, b : plaque, c : laveur, d : incubateur.....	32
Photographie 2 : Les réactifs de la technique ELISA	34
Photographie 3 : Les différents appareils d'Elisa : a et b : laveur, c et d : spectrophotomètre.	35
Photographie 4: Présentation d'un résultat positif du VHB.....	36

LISTE DES TABLEAUX

Partie théorique

Tableau N° 1 : Les différences principales entre les virus de l'hépatite.....	5
---	----------

Partie pratique

Tableau N°2 : les différents réactifs utilisés.....	33
---	-----------

Introduction

Introduction

Le terme hépatite est utilisé pour désigner toute inflammation du foie, il vient du grec hépar signifiant foie. L'hépatite est généralement causée par une infection virale, mais elle peut également être due à des agents ou à des poisons chimiques, à des médicaments, à des bactéries ou toxines bactériennes, à une maladie amibienne et à certaines infections parasitaires (site web1).

L'hépatite B est une maladie infectieuse grave, extrêmement contagieuse, qui provoquerait plus de 600 000 décès par an dans le monde (1). En 2010, On estime à 2 milliards le nombre de personnes touchées par cette maladie, dont 65 millions en Afrique (2) ; et plus de 350 millions sont des porteurs chroniques capables de transmettre le virus pendant des années (3). Entre 15 et 40 % de ces derniers développent des complications hépatiques de type cirrhose, lésion du foie et hépatocarcinome (4), ce dernier constituant le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde (5).

Le virus présent dans de nombreux fluides corporels tels que le sang, la salive, le sperme et la sueur des individus infectés (6) est facilement transmis par contact avec ces fluides et est 50 à 100 fois plus infectieux que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (7).

Depuis plus de 20 ans, il existe un vaccin contre l'hépatite B dont l'efficacité et l'innocuité sont reconnues. La prévention vaccinale permettrait d'éviter au moins 85% à 90% des décès liés à l'infection à VHB. L'objectif principal de la vaccination contre l'hépatite B vise à prévenir les infections chroniques qui entraînent plus tard des pathologies hépatiques. La prévention des infections chroniques à VHB vise à réduire également le réservoir principal pour la transmission de nouvelles infections (site web 2).

L'objectif de notre travail porte sur une étude rétrospective au sein du laboratoire de Bactériologie du CHU Constantine afin de mettre en évidence des malades atteints du virus de l'hépatite B. Un diagnostic de la maladie est réalisé par l'application de la technique immunologique ELISA. Ainsi, au cours de notre stage (Février, Mars 2016) et par collaboration avec le service Epidémiologie du CHU Constantine, nous avons évalué certains paramètres qui semblent être liés avec l'apparition et l'évolution de la maladie (l'âge, sexe, mode transmission) on effectuant une étude statistique descriptive.

Chapitre 1

Généralités

I- Le foie

I-1- Définition et structure du foie

Le foie est une glande volumineuse qui se situe dans la cavité abdominale, sous le pôle diaphragmatique droit. Il est formé de deux lobes bien individualisés : lobe droit et gauche (on parle aussi de foie droit et gauche) (Fig.1).

Chaque lobe hépatique est subdivisé en segments hépatiques délimités par des cloisons fibreuses qui vont diviser progressivement le foie en segments plus petits : ce qui donne une forme plus simple de cloison fibreuse et qu'on appelle **espace porte**.

Chaque lobe a quatre segments hépatiques (I à IV représentent le foie gauche ; V à VIII représentent le foie droit) (site web 3).

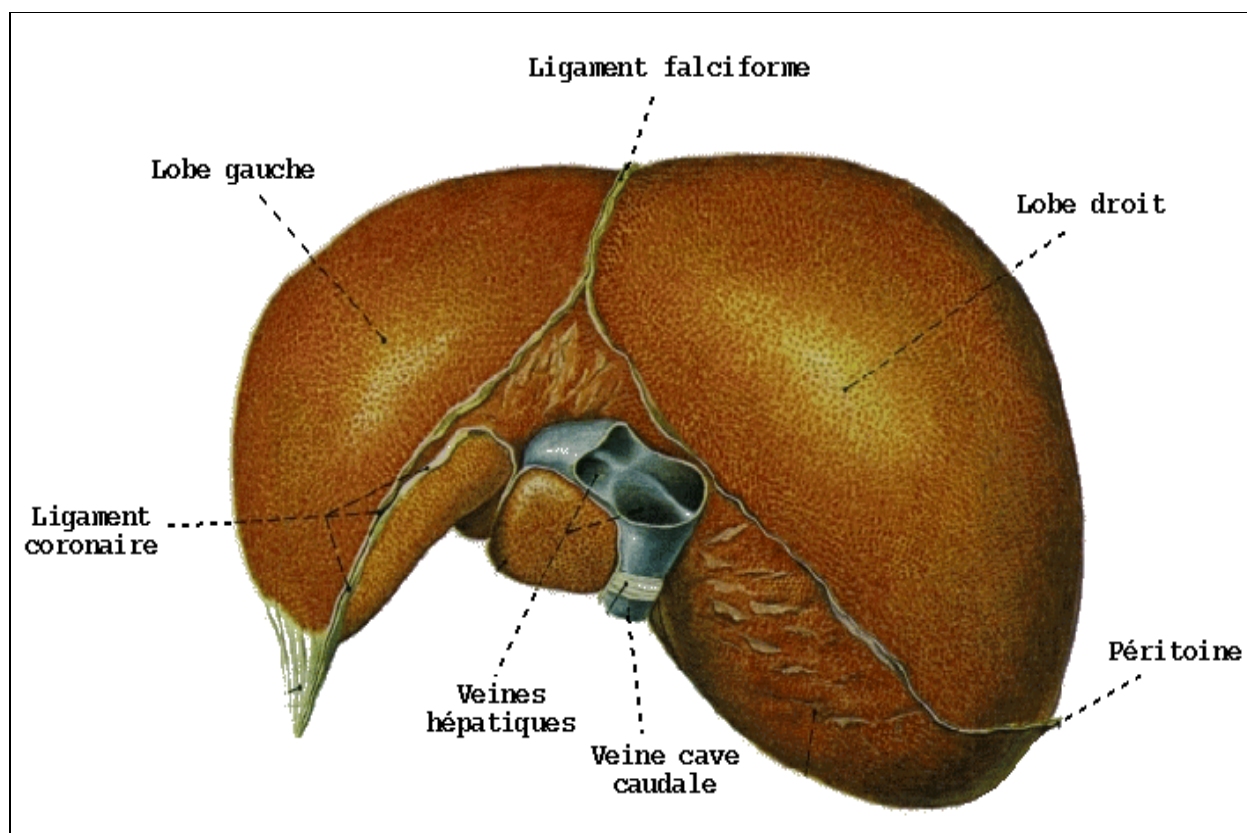


Figure 1 : Schéma anatomique du foie (site web 4).

I-2-Fonctions du foie

Le foie assure les fonctions suivantes (site web 5):

❖ Le nettoyage du sang :

- en métabolisant l'alcool et les autres médicaments ou produits chimiques.
- en neutralisant et détruisant les substances toxiques.

- ❖ **La régularisation de l'apport du carburant à l'organisme**
 - en produisant, conservant et fournissant de l'énergie rapide (glucose) pour conserver l'esprit alerte et le corps actif.
 - en produisant, conservant et exportant les graisses.
- ❖ **La fabrication de plusieurs protéines essentielles pour l'organisme, impliquées dans :**
 - Le transport des substances dans le sang
 - La coagulation du sang
 - La résistance aux infections
- ❖ **La production de la bile qui élimine les substances toxiques du corps et aide la digestion.**
- ❖ **La régularisation de l'équilibre de plusieurs hormones :**
 - Les hormones sexuelles
 - Les hormones thyroïdiennes
 - La cortisone et d'autres hormones des surrénales
- ❖ **La régularisation du cholestérol du corps en le fabriquant, l'excrétant et le convertissant en d'autres substances essentielles**
- ❖ **La régularisation de l'apport des vitamines et les sels minéraux essentiels comme le fer et le cuivre**

II- Les hépatites

II-1-Généralité sur les hépatites

Les hépatites représentent des menaces sanitaires très différentes en fonction des virus en causes (tableau 1) [8].

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

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

L'hépatite C, infection par le virus C (VHC), elle a pour caractéristique d'être transmissible par contact direct avec le sang contaminé (utilisation de matériels non stérilisés pour : transfusion sanguine, soins dentaires, interventions chirurgicales et

injection de drogue). Il n'existe pas de vaccin, le traitement est souvent long, de 24 à 48 mois et très mal toléré [8].

Tableau 1 : Les différences principales entre les virus d'hépatites (site web 6 et 7).

Type du virus	A	B	C
Génome du virus	ARN	ADN	ARN
Âges de la cible	Enfants	Adultes	Adultes
Temps d'incubation du virus	2 à 6 semaines	2 à 6 semaines	2 semaines à 6 mois
Transmissions	Oro-fécal (voie digestive)	Transfusion sanguine, seringues contaminées, relations sexuelles, transmission mère-fœtus	Transfusion sanguine, seringues contaminées, transmission mère-fœtus
Phase aiguë	Fréquente	Fréquente	Rare
Phase chronique	Jamais	10% des cas	75% à 85% des cas
Cancer	Jamais	Oui	Oui
Vaccins	Oui	Oui	Non
Prévalence	Elevée	Elevée	Elevée

II-2-Les virus d'hépatites

Cinq virus sont des agents spécifiques d'hépatites. Il s'agit des virus de l'hépatite A, de l'hépatite B et de l'hépatite C, de l'hépatite Delta (ou hépatite D) et de l'hépatite E. Les virus des hépatites F et G, ainsi que le TTV (transfusion transmitted virus) ou le virus SEN (SENV) décrits plus récemment ne semblent pas, en fait, pouvoir être considérés comme des agents spécifiquement responsables d'hépatites virales. D'autres virus peuvent accessoirement être

responsables d'hépatites: ce sont essentiellement le cytomégalovirus (CMV) ou le virus Epstein-Barr (EBV), plus exceptionnellement le virus herpes simplex (HSV) des entérovirus (ECHO virus). Le virus de la fièvre jaune est également à prendre en compte dans les pays où se rencontre cette maladie (hépatonéphrite) [9].

➤ **Virus de l'hépatite A (HAV)**

Famille des *Picornaviridae*, genre *Hepatovirus*. Virus à ARN monocaténaire. La capsidie icosaédrique d'environ 30 nm de diamètre comporte 32 capsomères constitués par l'assemblage de 4 protéines de structure (VP1, VP2, VP3, VP4). Le virus, non enveloppé est très résistant dans le milieu extérieur. Le cycle de réplication du virus est identique à celui des autres virus de la famille des *Picornaviridae*. Chez l'homme le virus se multiplie dans les hépatocytes. La multiplication in- vitro sur cultures cellulaires est très difficile à obtenir [9].

➤ **Virus de l'hépatite B (HBV)**

Il est très différent du virus de l'hépatite A, tant par sa structure que par son pouvoir pathogène. Il expose au risque d'hépatite fulminante, d'hépatite chronique active, de cirrhose et d'hépatocarcinome. Au niveau mondial, on estime à 350 millions le nombre de personnes infectées chroniquement par ce virus et qu'il est à l'origine de plus d'un million de décès annuellement [9].

➤ **Virus de l'hépatite C (HCV)**

Découvert en 1989 grâce aux techniques de génie génétique ; il fait partie de la famille des *Flaviviridae*, genre *Hepacivirus*. Son génome est constitué d'ARN monocaténaire d'environ 10 000 nucléotides. Virions d'environ 60 nm de diamètre. C'est un virus enveloppé avec une capsidie icosaédrique. Il est non cultivable in vitro [9].

chapitre 2

Le virus de l'hépatite B

I- Le Virus de l'hépatite B

I-1- Classification du virus de l'hépatite B

La famille des *Hepadnaviridae* constitue avec celle de *Caulimoviridae* le groupe des « para rétrovirus ».

Elle regroupe deux genres : *Orthohepadnavirus* et *Avihepadnavirus* [10].

Le genre *Orthohepadnavirus* comprend le virus de l'hépatite B humain ainsi que les virus des rongeurs : Woodchuck Hepatitis B virus (WHB) chez la marmotte, Ground Squirrel Hepatitis B virus (GSHBV) chez les tamarins, et les virus des singes : ChHBV (chimpanzés), GoHBV (gorille), OuHBV (orang-outang), GiHBV (gibbon) et WMHBV (singe laineux). Certaines souches simiennes étant très proches des génotypes du VHB humain, les virus des singes ne sont pas classés dans des espèces séparées (Fig. 2).

Le genre *Avihepadnavirus* regroupe les virus du canard de Pekin (Duck Hepatitis B virus : DHBV), du héron (Heron Hepatitis B virus : HHVB) et de l'oie des neiges (Ross's Goose Hepatitis B virus). Ils diffèrent des virus des mammifères par l'absence du gène X (qui est un activateur de transcription) [11].

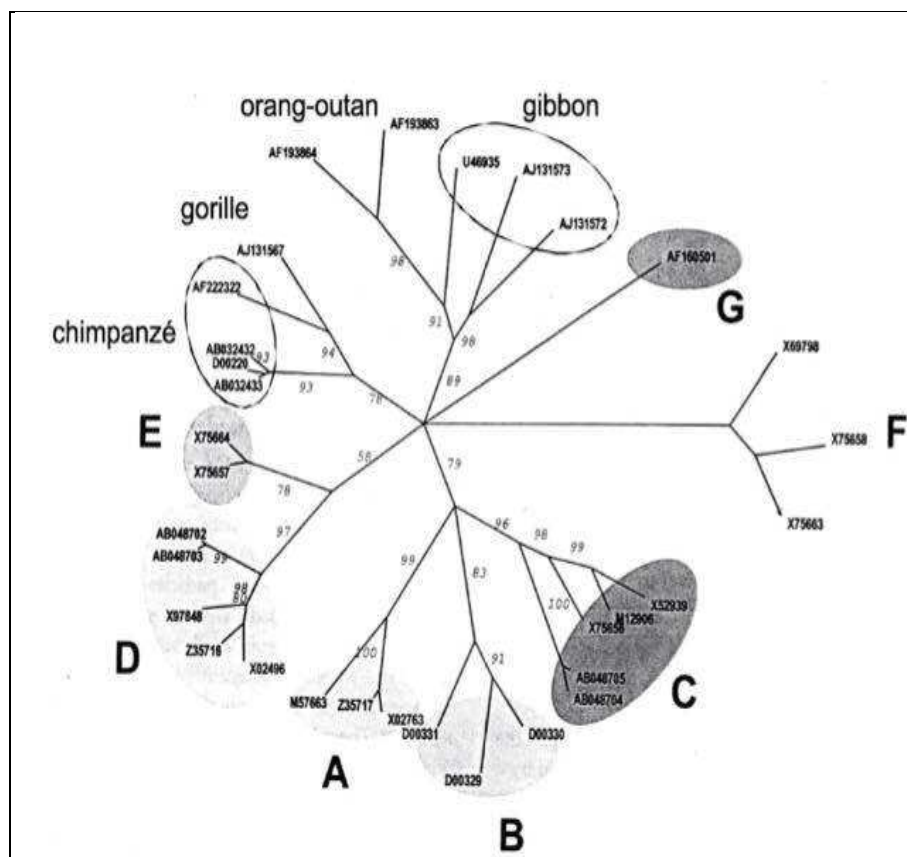


Figure 2 : Analyse phylogénétique de souches de VHB infectant les primates. Tous les isolats sont indiqués par leur numéro d'accès à la GenBank. Les souches humaines appartiennent aux génotypes A à F [12].

I-2- Les formes de la particule du VHB

Le virus de l'hépatite B est de culture difficile mais il a été mis en évidence très tôt par microscopie électronique grâce à la forte concentration de particules virales dans le sérum des malades. Trois types de structure peuvent être observés [13] :

– Les particules virales infectieuses de 40 à 48 nm de diamètre, appelées particules de Dane correspondant aux virions complets. Elles sont les moins fréquentes et sont constituées d'un core (nucléocapside contenant un ADN partiellement bicaténaire associé à une ADN polymérase) et d'une enveloppe (Fig .3).

– Les particules sphériques ou sphérules, très nombreuses, de 18 à 25 nm de diamètre et des filaments ou tubules de 22 nm de diamètre sur 50 à 250 nm de longueur qui pourraient être des sphères agrégées. Ces deux derniers éléments ont la même structure que l'enveloppe virale et portent l'AgHBs. Ils se composent d'une enveloppe constituée d'une bicouche lipidique et ont un diamètre de 25 à 27 nm. Ces sphérules et filaments, non infectieux, sont produits en excès. Il peut y avoir en moyenne 3.10^{13} sphères pour 2.10^{12} filaments et 2.10^{10} particules de Dane dans 1 ml de sérum d'un sujet infecté [14].

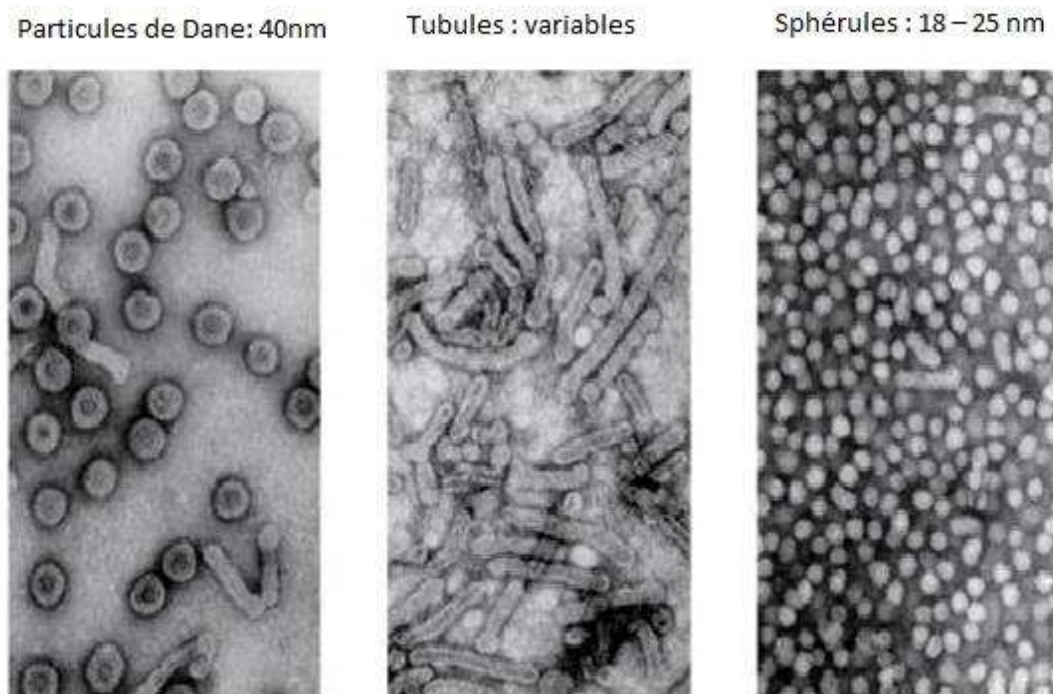


Figure 3 : Photographie en microscopie électronique des particules virales [15].

I-3- Structure du virion

Les particules de Dane (Fig.4) sont des structures sphériques ayant un diamètre externe d'environ 42 nm qui circulent dans le sang à une concentration pouvant atteindre 1010 particules par ml chez certains patients. Elles correspondent aux virions complets infectieux et se composent :

- ✓ d'une **enveloppe lipoprotéique** acquise lors du bourgeonnement à partir du réticulum endoplasmique et contenant trois protéines virales de surface : L (pour « large »), M (pour « middle ») et S (pour « small »). Ces protéines L, M et S sont présentes dans l'enveloppe du virus selon un ratio 1:1:4 [16].
- ✓ d'une **nucléocapside** icosaédrique de 27 nm environ formée par l'assemblage de 120 dimères d'une protéine nommée Core (ou AgHBc).
- ✓ d'une copie unique du **génome viral** associée de façon covalente à la polymérase virale. Des études montrent également la présence de protéines cellulaires telles que des protéines sérines kinases dans ces virions complets [17].

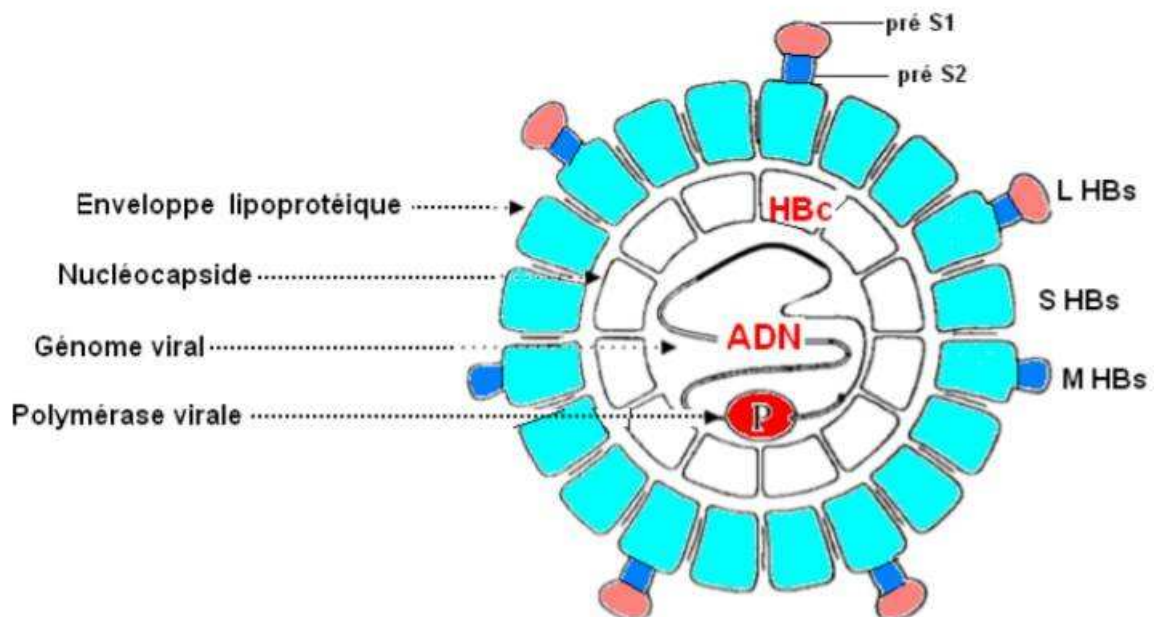


Figure 4: Structure du virus HBV (site web 8).

I-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 à cause de la particularité de son enveloppe, bien compacte, et bien différent de l'enveloppe à bicouche lipidique). L'ineffectivité d'un sérum contagieux est stable à 37°C pendant 60 minutes (min) et persiste pendant des années à -70°C. Le VHB est sensible à l'hypochlorite de sodium à 5%, à l'éthanol à 70%, au glutaraldéhyde à 2%, et au formaldéhyde. L'ineffectivité est cependant détruite après quelques minutes à 100°C [18].

I-5- Génome du VHB

Les *Hepadnaviridae* possèdent un ADN de petite taille (3200 Pb) et leur génome est le plus petit parmi les virus à ADN. Il a été séquencé dès 1979 [19]. La numérotation des bases du génome est faite à partir du site unique de restriction par l'enzyme Eco RI pris comme origine dans le sens des aiguilles d'une montre. Elle utilise comme référence une séquence type du VHB sauvage [18].

Dans le virion, le génome est sous la forme d'un ADN partiellement double brin, fermé de façon non covalente. Le brin long de polarité négative (-), dont la séquence est complémentaire de celle des ARN viraux, est complet. Il a une extrémité 3' libre tandis que l'extrémité 5' est liée de façon covalente à la polymérase virale. Le brin court de polarité positive (+) 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 (-) [18].

II- Gènes et protéines du virus VHB

II-1-Les cadres de lecture

Malgré sa petite taille, l'ADN du VHB est porteur d'une très grande quantité d'informations, le brin long possédant des séquences codantes dans les trois cadres de lecture transcriptionnelle (Fig.5).

On distingue quatre phases ouvertes de lecture (Open Reading Frame : ORF) (site web 9).

- **l'ORF S** contient 3 codons d'initiation de transcription et code donc trois protéines de surface : le gène S code l'AgHBs ou protéine majeure S (Small protein : S), le gène préS2/S code la protéine moyenne préS2 (medium protein : M) et le gène préS1/préS2/S code la grande protéine préS1 (large protein :L).

- **l'ORF C** code les protéines de core ou protéines de capsid. Un premier codon d'initiation permet la synthèse d'une séquence signal (à partir du gène préC) nécessaire à la translocation de la protéine HBe dans le réticulum endoplasmique (RE) et à sa sécrétion dans le plasma. En l'absence de cette séquence signal (la transcription débute au second codon d'initiation), la protéine HBc est synthétisée. Elle n'est pas excrétée dans le plasma et s'assemble pour former la capsid virale.
- la plus longue phase ouverte de lecture, **l'ORF P**, code la polymérase virale. Elle couvre 80 % du génome et chevauche donc partiellement ou totalement toutes les autres phases ouverte de lecture.
- la plus petite **ORF** code une protéine transactivatrice **X**.

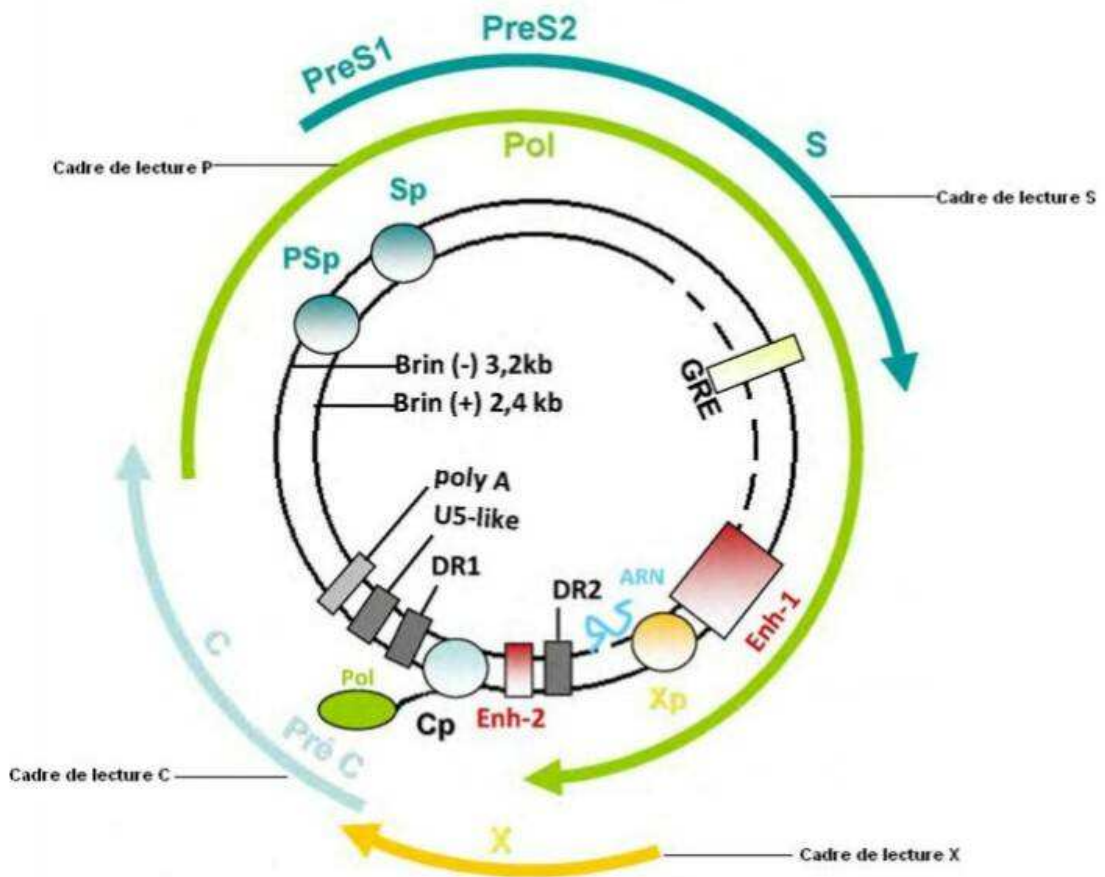


Figure 5 : Organisation du génome du VHB (site web 10).

II-2- Séquences régulatrices et éléments structuraux

Le génome du VHB possède des séquences de régulation qui activent la lecture des gènes viraux et des éléments structuraux qui vont définir la structure des ARN et ADN et qui sont essentiels pour la réplication virale :

II-2-1- Séquences régulatrices

Le VHB possède deux éléments activateurs de la transcription : “enhancers”.

I (en amont du gène X) et II (en amont du promoteur basal du core et du cadre de lecture C) qui agissent sur tous les promoteurs viraux et commandent la synthèse des quatre transcrits codant la protéine de la capsid virale, la polymérase, les protéines d’enveloppe et la protéine transactivatrice [20].

II-2-2-Eléments structuraux

Ces éléments comprennent un signal d’encapsidation, deux séquences répétées directes DR1 et DR2 (Direct repeat) et un signal de polyadénylation. A l’exception de la DR2, tous ces éléments se situent sur une courte région du génome de moins de 100 nucléotides (nt). Le signal d’encapsidation permet l’encapsidation simultanée de l’ARNpg et de la polymérase. Il est l’équivalent d’epsilon chez les rétrovirus, mais chez les hépadnavirus le signal d’encapsidation est étroitement lié à l’initiation de la synthèse de l’ADN (-). C’est une région hautement conservée des génomes des *Hepadnaviridae*. Il est constitué de deux tiges-boucles superposées, la séquence de la tige-boucle supérieure n’étant pas primordiale mais les séquences de la tige et de la boucle inférieure sont importantes. La plupart de séquences du signal sont comprises dans la région C, mais le codon d’initiation de l’AgHBc est également présent dans la structure. La DR1, de 11 nt chez le VHB et 12 chez le DHBV, est située immédiatement en 5’ du signal d’encapsidation. Les DR1 et DR2 vont définir les extrémités 5’ de l’ADN (-) et du brin (+) respectivement, et la distance entre les deux (environ 200 nt) va déterminer la longueur des extrémités cohésives qui vont maintenir la circularité du génome. Chez le VHB, la DR2 est environ 220 nt en amont de la DR1 mais chez le DHBV DR2 et DR1 ne sont séparées que d’une trentaine de nucléotides.

II-3- Les protéines du VHB

II-3-1- Les protéines d'enveloppe

Comme nous l'avons vu précédemment, le VHB possède trois protéines de surface nommées S, M et L qui correspondent respectivement aux gènes S, préS2 et préS1. Elles ont une extrémité N-terminale différente et partagent la même extrémité C-terminale (Fig.6). Les protéines de surface sont synthétisées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique où elles sont directement insérées et peuvent subir plusieurs types de modifications post-traductionnelles. Elles possèdent toutes un site potentiel de N-glycosylation situé au niveau de leur domaine commun. En Western Blot, chaque protéine peut donc être détectée sous plusieurs formes selon qu'elle soit glycosylée ou non. La protéine M possède un second site de N-glycosylation tandis que la protéine L peut être myristylée au niveau de sa partie N-terminal [21].

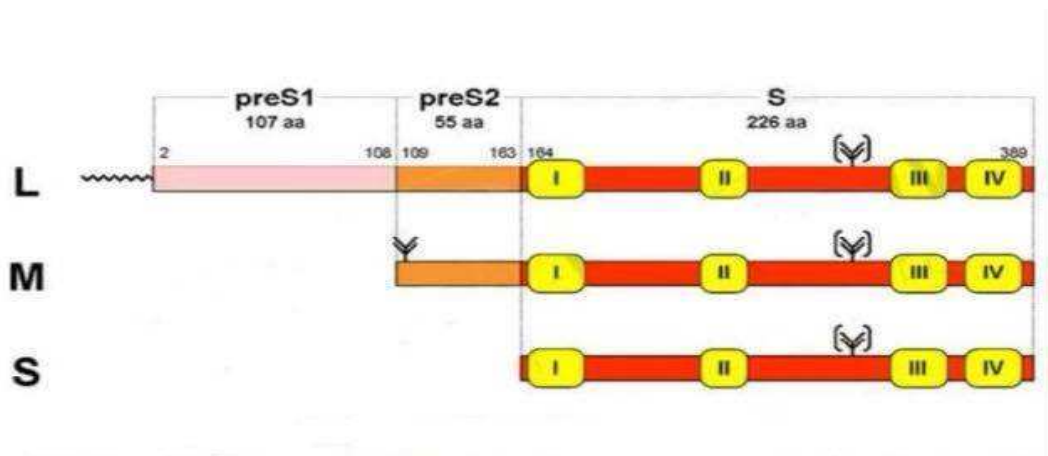


Figure 6 : les protéines de surface du VHB [22].

Les protéines de surface forment des homo- ou hétérodimères au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique qui s'oligomérisent pour former l'enveloppe de la particule virale. Ces complexes protéiques bourgeonnent dans la lumière du réticulum endoplasmique et sont transportés dans le Golgi pour être sécrétés. Comme mentionné précédemment, les particules de Dane contiennent les trois protéines alors que les filaments et les sphères ne contiennent pas la protéine L [23]. Outre leur rôle structural au niveau des particules de Dane et des particules subvirales, ces trois protéines interviennent aussi dans l'entrée du virus dans la cellule [24]. C'est plus particulièrement le domaine préS1 de la protéine L qui semble avoir un rôle majeur dans l'interaction avec le récepteur cellulaire (non identifié à l'heure actuelle) et dans la spécificité d'hôte.

Enfin, les protéines S, L et M, qui sont exposées à la surface des particules virales, sont fortement immunogènes et peuvent induire la production d'anticorps neutralisants et protecteurs par le système immunitaire de l'hôte. C'est pourquoi l'AgHBs est utilisé comme composant principal (voir unique) des vaccins contre le VHB (fig.7).

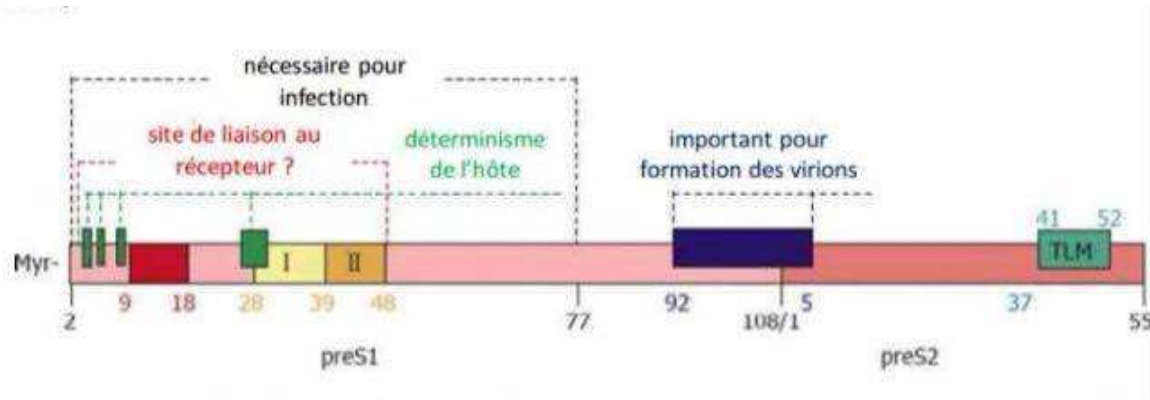


Figure 7 : Régions des gènes préS1 et préS2 impliquées dans les différentes fonctions des protéines de surface [24]

II-3-2- Les protéines de core et précore

La protéine core (ou AgHBc) correspond à l'unité structurale de la capsid virale. Son domaine N-terminal est impliqué dans la dimérisation et l'assemblage de 180 à 240 permet de former une capsid. La partie C-terminale de la protéine, qui contient trois sites de phosphorylation, serait plutôt impliquée dans l'encapsidation de l'ARNpg et la réplication de l'ADN. Des changements de conformation à la surface extérieure de la capsid auraient lieu lors de la réplication de l'ADN à l'intérieur, fournissant ainsi un signal pour l'enveloppement de la nucléocapsid. Les données montrant que la réplication de l'ADN s'accompagne d'une déphosphorylation graduelle des protéines core vont dans le sens de cette hypothèse [25]. L'AgHBc est également très immunogène et l'apparition d'anticorps anti-HBc est le premier marqueur d'une infection par le VHB. Les anticorps anti-HBc ne sont, toutefois, pas neutralisants et leur présence peut être à la fois le signe d'une ancienne infection résolue, d'une infection aiguë ou d'une infection chronique.

Une seconde protéine, nommée protéine précore, est issue de l'ORF préC/C. Cette protéine donne naissance, après clivage protéolytique, à une protéine sécrétée de 17 kDa nommée AgHBc. L'expression des protéines précore et de l'AgHBc ne semblent pas nécessaire à la réplication du VHB, ni à l'établissement d'une infection chez le canard ou la marmotte. Des souches mutantes du VHB défectives pour la production d'AgHBc ont, d'ailleurs, été retrouvées chez de nombreux patients atteints de façon chronique. Comme ces souches mutantes sont fréquemment associées à des hépatites fulminantes, l'AgHBc pourrait

avoir un rôle dans la répression de la réplication du virus [26]. L'AgHBe a aussi un rôle dans la modulation du système immunitaire comme nous le verrons par la suite [25]. La séroconversion vers un état anti-HBe marque en général la fin de la réplication du virus et le début de la résolution de l'hépatite.

II-3-3- La polymérase virale

La polymérase du VHB est une protéine de 90 kDa dont les activités enzymatiques assurent la réplication du génome virale. Comme aucune équipe n'est encore parvenue à déterminer sa structure tridimensionnelle, les données disponibles concernant l'organisation structurale et fonctionnelle de la polymérase du VHB ont été déduites d'analyses mutationnelles du gène P et d'extrapolations par rapport à la structure de la polymérase du VIH. Quatre domaines ont ainsi pu être définis (Fig.8) [25] :

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

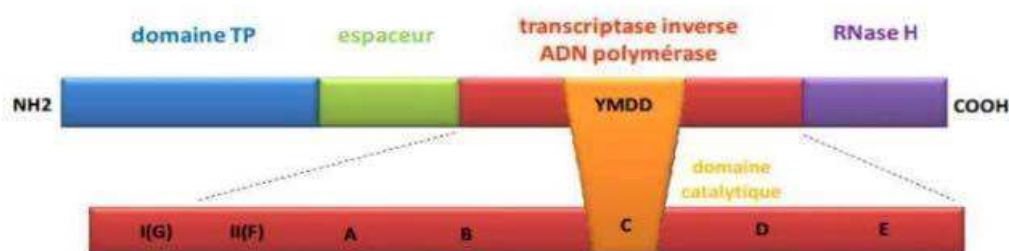


Figure 8 : Représentation schématique des domaines de la polymérase du VHB [26].

II-3-4- La protéine X

La protéine X, qui est la plus petite des protéines du VHB, est une protéine non structurale qui possède une activité trans-activatrice du gène [27]. Elle est issue de l'ORFX et des anticorps dirigés contre elle. Elles ont été détectés chez certains patients infectés par le VHB [28, 29]. Sa localisation cellulaire est assez controversée puisqu'elle a été tantôt décrite comme étant cytoplasmique et tantôt nucléaire [27]

De nombreuses études sont encore menées pour identifier le rôle de cette protéine dans l'infection par le VHB. Les conclusions très diverses de ces dernières tendent à montrer que la protéine X aurait un effet pléiotropique. Il a été mis en évidence, par exemple, qu'elle est essentielle à l'établissement d'une infection par le WHV chez la marmotte américaine [30].

Par contre, les données concernant l'effet de la protéine X sur la réplication du VHB sont plus disparates puisque selon les modèles utilisés les résultats sont contradictoires. Ainsi, dans le modèle des souris transgéniques VHB ou encore dans les cellules d'hépatome HuH7, l'absence de la protéine X ne semble pas avoir de répercussion [31, 32] alors qu'elle en a une dans les cellules HepG2 [33]. Il a été récemment montré dans ces dernières que la protéine X pourrait, en effet, favoriser la réplication du VHB par des mécanismes épigénétiques qui empêchent la déacétylation des histones liés à l'ADNccc et le maintiennent donc dans un état « transcriptionnellement actif » [34].

De nombreux partenaires cellulaires de la protéine X ont été identifiés dans les dernières années suggérant des interventions potentielles diverses de la protéine X dans la vie de la cellule et, notamment, dans la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose, la réponse inflammatoire ou encore la carcinogénèse [27].

II-4- Variabilité du génome

Le cycle de réplication des hépadnavirus fait intervenir une transcriptase inverse, qui ne possède pas d'activité 3' 5' exonucléasique et ne corrige donc pas ses erreurs de transcription, Ceci est donc à l'origine de la variabilité génomique spontanée du VHB [35]. Le taux d'erreur de cette enzyme, favorisé par l'important niveau de production du VHB est estimé à 1011 paires de bases par jour [36]. La majorité des variant ainsi formés sont défectifs et ne peuvent se multiplier. Cependant, il arrive que certaines mutations influencent peu la biologie du virus et aboutissent à l'émergence de variant dont la séquence ne diffère que légèrement de celle de la population majoritaire ("souche sauvage"). Ces "quasi-espèces" coexistent avec la souche sauvage et sont dans un état d'équilibre, mais leur composition peut être changée par toute modification de leur environnement. Généralement moins viables que la souche sauvage, ces variant ne peuvent évoluer en population majoritaire ou significative qu'en présence d'une pression sélective qui défavorise la souche sauvage. L'accumulation des mutations, la sélection des souches les mieux adaptées à l'environnement et leur transmission au sein d'aires géographiques ou de groupes épidémiologiques délimités ont conduit à la divergence au cours du temps des différents types de VHB. Ainsi, on peut distinguer deux grandes classes des variant: des variant génotypiques, qui représentent différents types de souches sauvages, et des variant phénotypiques, qui ont des propriétés différentes de la souche sauvage d'origine [36].

II-5- Les virus sauvages et les virus mutés

On distingue deux virus :

le virus sauvage et le virus mutant sur le plan virologique ; on distingue le virus B dit "sauvage" qui correspond au virus d'origine et le virus B dit "mutant" qui a subi une mutation au cours du temps. Lorsque le virus "Sauvage" arrive à une phase non répliquative où le virus ne se multiplie plus ou faiblement, l'absence d'activité de l'hépatite est objectivée par des transaminases normales ou peu élevées [37]. Il existe alors la disparition de l'antigène HBe au profit de l'anticorps anti-HBe : c'est la séroconversion HBe, qui signe la fin de la réplication virale. Pour le virus "mutant" c'est différent. Initialement décrit comme une nouvelle souche du virus B, il semble en fait émerger au cours de l'infection par une mutation du virus B « sauvage ». Le virus sauvage présente sur la capsid l'antigène HBe comme nous l'avons précédemment décrit alors que le virus "mutant" par mutation au niveau de son génome (ADN) a perdu l'antigène HBe sur sa capsid. L'antigène HBe est codé par la région pré-C et

C. Des mutations dans la région pré-C entraînent le non traduction de l'antigène Hbe [38]. Il présente donc la particularité de ne plus exprimer l'antigène HBe, tout en conservant sa capacité de multiplication et son caractère pathogène. Malgré l'absence l'antigène HBe, la maladie est encore à un stade actif. L'infection par un "mutant" du virus B est souvent marquée par des fluctuations importantes de la multiplication virale et de l'activité de l'hépatite chronique, avec des phases de poussée de la maladie suivies de rémissions transitoires. Le virus mutant pré-C entraîne des hépatites chroniques d'évolution plus sévère, secondaire à une durée plus longue de la maladie [39].

III- Cycle de réplication du VHB

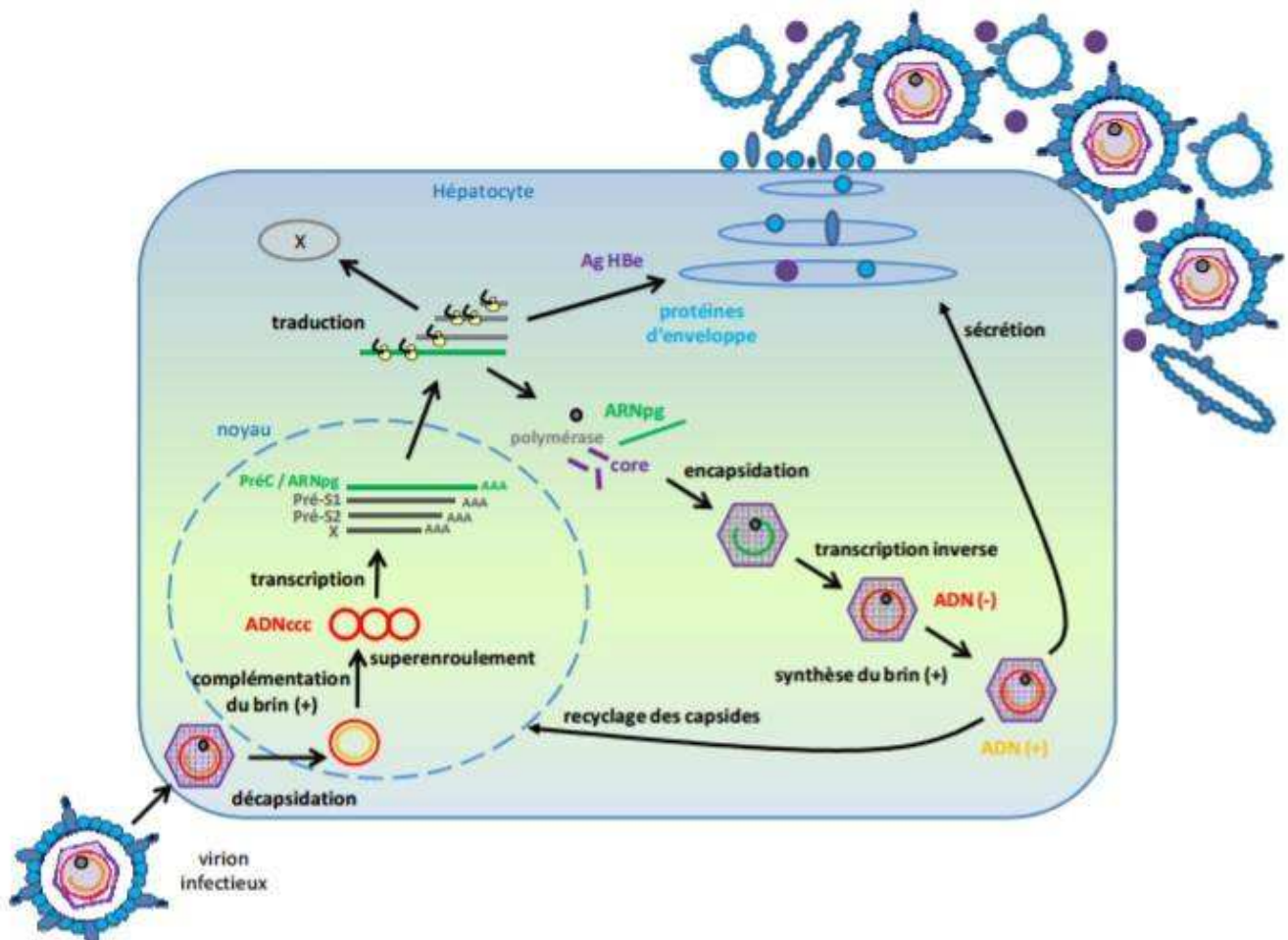


Figure 9: Cycle de réplication du VHB dans un hépatocyte (site web 11).

Le VHB et les autres Hepadnavirus sont caractérisés par leur hépatotropisme mais également par la possibilité d'infecter le pancréas, les reins et, surtout, les cellules

lymphoïdes ; ces dernières jouant un rôle de réservoir du virus extrahépatique. Toutefois, l'hépatocyte constitue le site majoritaire de réplication du VHB [40] (Fig.9).

- **Entrée du virus**

Une fois la cellule cible reconnue grâce à une interaction entre le domaine pré-S1 et des récepteurs membranaires, le virion pénètre dans la cellule. Libéré de la nucléocapside, l'ADN viral, partiellement double brin, est importé dans le noyau où une ADN polymérase cellulaire le transforme en une forme dite « super-enroulée » totalement bicaténaire. Cet ADN « super-enroulé » sert de matrice pour la transcription, par une ARN polymérase cellulaire, des ARN messagers (ARNm) et de l'ARN pré génomique. L'ARN pré génomique, de 3,5kb, sert également d'ARNm pour la synthèse de la protéine de capsid, de l'AgHBe et de l'ADN polymérase virale. Trois autres ARNm, de 2,4 ; 2,1 et 0,7 kb, servent respectivement à la synthèse des protéines d'enveloppe L, M et S, et de la protéine X (Fig.9). La persistance de l'ADN « super-enroulé » dans les cellules infectées, assurée par un retour d'une partie des nucléocapsides dans le noyau, joue un rôle important dans l'évolution chronique de l'infection par le VHB [40].

- **Encapsidation**

À l'extrémité 5' de l'ARN pré génomique, une structure secondaire en épingle à cheveux (appelée e) permet une encapsidation spécifique de cet ARN, excluant les ARNm viraux et cellulaires. Cette encapsidation est déclenchée par une interaction entre la structure e et l'ADN polymérase virale, suivie d'un assemblage multimérique de la protéine de capsid autour de ce complexe [40].

- **Transcription inverse**

Une fois les nucléocapsides formées, l'ARN pré génomique sert de matrice au processus de transcription inverse donnant un brin moins d'ADN. La synthèse commence dans la zone DR1. Le signal d'encapsidation à l'extrémité 5' de l'ARN pré génomique joue un rôle dans le déclenchement de cette transcription inverse. Parallèlement au processus d'élongation du brin moins d'ADN, une activité ARNaseH de la polymérase dégrade l'ARN pré génomique qui a servi de matrice [40].

- **Synthèse du brin plus complémentaire**

Cette synthèse commence dans la zone DR2 du brin moins. Elle est déclenchée par un oligoribonucléotide de l'extrémité 5' de l'ARN pré génomique. L'ADN se circularise et devient bicaténaire avec l'élongation du brin plus. Dans le même temps, les capsides contenant l'ADN

viral en cours de réplication poursuivent un processus de maturation. Le virion se forme par bourgeonnement de la nucléocapside à travers la membrane d'un compartiment pré golgien contenant les protéines d'enveloppe du VHB, avant d'être sécrété. Le bourgeonnement a pour effet de stopper l'élongation du brin plus. Ce phénomène explique le caractère partiellement bicaténaire de l'ADN viral avec un brin plus de longueur variable [40].

- **Intégration de l'ADN viral**

Le mécanisme par lequel l'ADN du VHB s'intègre reste mal connu [41]. Contrairement à un rétrovirus comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le VHB ne produit pas la machinerie nécessaire à cette intégration, ce qui laisse supposer qu'un mécanisme cellulaire est à son origine. Les sites d'insertion ne semblent pas préférentiels. L'ADN intégré est, le plus souvent, fortement remanié avec des délétions, des inversions et des séquences répétées amenant la perte de l'expression de certains gènes. Des altérations de l'ADN de la cellule hôte telles que des translocations peuvent accompagner cette intégration. L'analyse de tissus tumoraux a montré que l'ADN du VHB est intégré dans les cellules tumorales. Des données récentes, établies sur modèle animal, laissent supposer que l'intégration de l'ADN viral ne se limiterait pas aux infections chroniques mais pourrait survenir très tôt au cours de l'infection par le VHB [42].

Chapitre 3
l'évolution
de la maladie et
traitement de l'hépatite B

I-Caractéristiques pathogènes du VHB

I-1-Mode de transmission

Le VHB se transmet par contact avec les fluides corporels (liquides et sécrétions biologiques) infectés, et l'Homme est son seul hôte naturel. Les modes de transmission reflètent la prévalence du virus de l'hépatite B dans une zone donnée. Les voies possibles de transmission identifiées sont [43] :

□ **La transmission par voie sexuelle (horizontale)** : c'est une source majeure de contamination du VHB dans le monde en général et la principale source d'infection dans les zones de faible endémicité.

L'hépatite B est considérée comme une maladie sexuellement transmissible. Dans certains pays où la prévalence du VHB est faible comme aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest, la transmission par voie sexuelle représente en général plus de 40% des nouvelles infections dont plus de 70% chez les homosexuels [43].

□ **La transmission par voie parentérale** : ce mode de transmission regroupe les injections de drogues par voie intraveineuse avec des seringues souillées et les actes médicaux non sécurisés (transfusion sanguine, injections, acupuncture, soins dentaires). D'autres pratiques telles que le partage intrafamilial d'objets tranchants (rasoirs, brosses à dents, coupe-ongles), les tatouages et les mutilations génitales sont également associées à ce mode de transmission. Une sensibilisation et une éducation sanitaire sur les risques liés au VHB permet en principe de prévenir la transmission de ce virus par voie parentérale. [44].

□ **La transmission verticale** : c'est la transmission du virus d'une mère infectée à sa progéniture en l'absence de toute mesure préventive. Ce mode de contamination est caractéristique des régions où la prévalence du VHB est élevée. La transmission verticale du VHB peut survenir in utéro, pendant ou après l'accouchement [44]. Dans ce cas, le risque de contraction du virus est élevé (environs 90%) et semble corrélé à la charge virale maternelle et à la cinétique de répllication du virus. Cependant, contrairement à la transmission verticale du VIH, l'accouchement par césarienne ne réduit pas la transmission mère-enfant du VHB.

□ **La transmission nosocomiale** : elle peut survenir d'un patient à un autre patient, d'un patient à un membre du personnel soignant ou vice versa [45]. Ce mode de transmission peut être prévenu par l'application de certaines mesures telles que la stérilisation efficace du matériel médical et la vaccination de tout le personnel de santé [46].

I-2- Les symptômes de l'hépatite B

La période d'incubation de l'infection par le VHB est généralement de 45 à 180 jours. Puis une fatigue (asthénie) peut apparaître, c'est le symptôme le plus fréquent. Fièvre, nausées et vomissements, perte d'appétit, douleurs musculaires et articulaires peuvent être aussi les premiers signes de l'hépatite virale B aiguë. Quelquefois, l'urine devient plus sombre, les selles sont blanchâtres et la peau prend une teinte jaunâtre (ictère ou jaunisse).

Lors de l'hépatite B, on peut également constater des symptômes beaucoup moins évocateurs : des malaises, une gêne du côté droit de l'abdomen, une anxiété, une irritabilité, des maux de tête, des troubles du sommeil, des démangeaisons, une perte de poids, une dépression. Mais fréquemment, l'infection aiguë par le virus de l'hépatite B ne donne pas de manifestations apparentes et passe inaperçue.

Chez 0.1 à 1 % des patients, l'hépatite est dite fulminante : les lésions du foie sont d'emblée majeures mettant en jeu la survie du patient. Une greffe hépatique est nécessaire en urgence (site web 12)

II- Evolution de la maladie

L'infection par le virus de l'hépatite B va entraîner obligatoirement une **hépatite aiguë** puis l'organisme va dans 90 % des cas guérir spontanément [47]. C'est chez seulement une minorité de personnes infectées (5 à 10%) qu'après l'hépatite aiguë l'organisme ne réussit pas à éliminer le virus et l'infection devient alors chronique : on parle d'**hépatite chronique** [48].

L'évolution et le pronostic de l'infection par le virus de l'hépatite B sont fortement influencés par l'âge au moment de la contamination, le taux de multiplication du virus et l'état des défenses immunitaires [49]. Globalement, à la suite d'une infection aiguë, 5 à 10 % des personnes développent une infection chronique, avec des différences selon les populations et le terrain : moins de 5% chez l'adulte, environ 30 % chez l'enfant infecté avant 5 ans et jusqu'à 90 % chez le nourrisson contaminé par sa mère.

Voici un schéma représentant les différents modes d'évolution de l'hépatite après une infection aiguë puis chronique (Fig.10) :

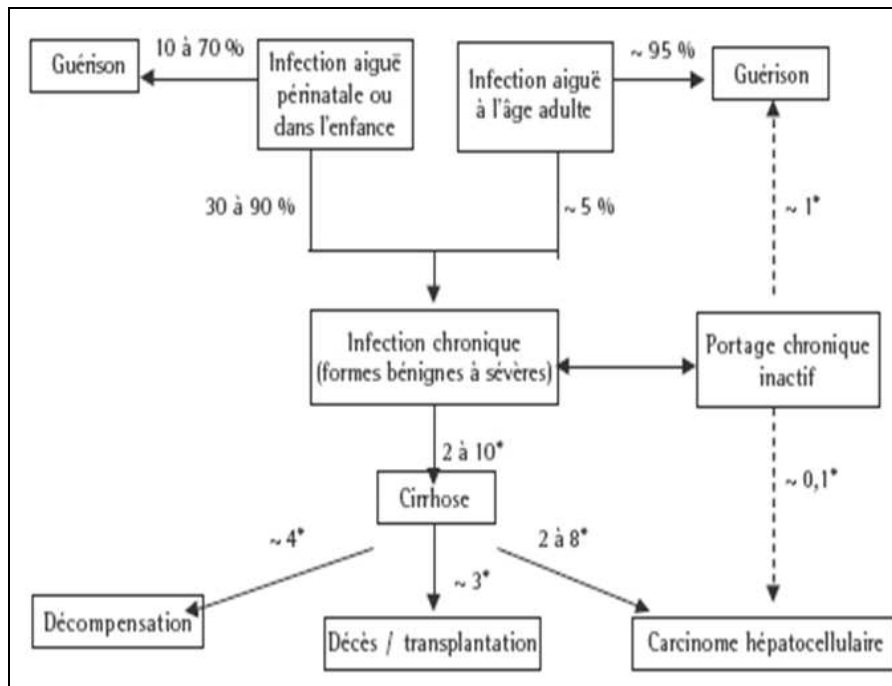


Figure 10: Modes d'évolution de l'hépatite virale B (site web 13).

II-1- L'hépatite B aiguë

L'hépatite virale B aiguë passe le plus souvent inaperçue. L'atteinte s'évolue en 5 phases (Fig.11) [50].

- Une **phase d'incubation** d'environ 10 semaines où au cours de laquelle apparaît dans le Sang l'antigène HBs (AgHBs) [50].

- Une **phase pré-ictérique** durant quelques jours à une semaine avec des symptômes non spécifiques mimant une grippe (fatigue, fièvre, douleurs articulaires). C'est au cours de cette phase qu'apparaît dans le sang des anticorps anti-HBc de classe IgM caractéristiques d'une hépatite B aiguë récente. L'antigène HBe apparaît avant l'ictère et disparaît rapidement après le début des signes cliniques avec apparition précoce des anticorps anti- Hbe [51].

- Une **phase ictérique**, qui dure habituellement 2 à 3 semaines, avec apparition d'un ictère ou "jaunisse" associant des urines foncées ("porto"), les yeux jaunes, des selles décolorées, une fatigue importante et une perte d'appétit. Le foie à la palpation peut être sensible (hépatalgie) et plus gros (hépatomégalie) et il peut exister des ganglions (adénopathies) et une augmentation du volume de la rate (splénomégalie). Cet ictère n'apparaît que dans 10% des cas. Sur le plan biologique, il apparaît une augmentation importante des transaminases (ALAT et ASAT) à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale. Dans la forme ictérique, il y a une élévation de la bilirubine dans le sang.

- Une **phase de décroissance**, de plusieurs semaines à plusieurs mois, avec diminution progressive de la fatigue et de la perte d'appétit.
- Une **phase de guérison** : l'organisme par son système immunitaire va, comme dans la plupart d'autres infections virales, éliminer les cellules infectées tout en développant des anticorps. Après une hépatite virale B aiguë, comme nous l'avons déjà dit, 90 à 95 % des patients guérissent spontanément. Sur le plan biologique il existe alors une disparition de l'AgHBs et des anticorps anti-HBc de classe IgM et une apparition d'anticorps anti-HBs et anti-HBe de classe IgG.

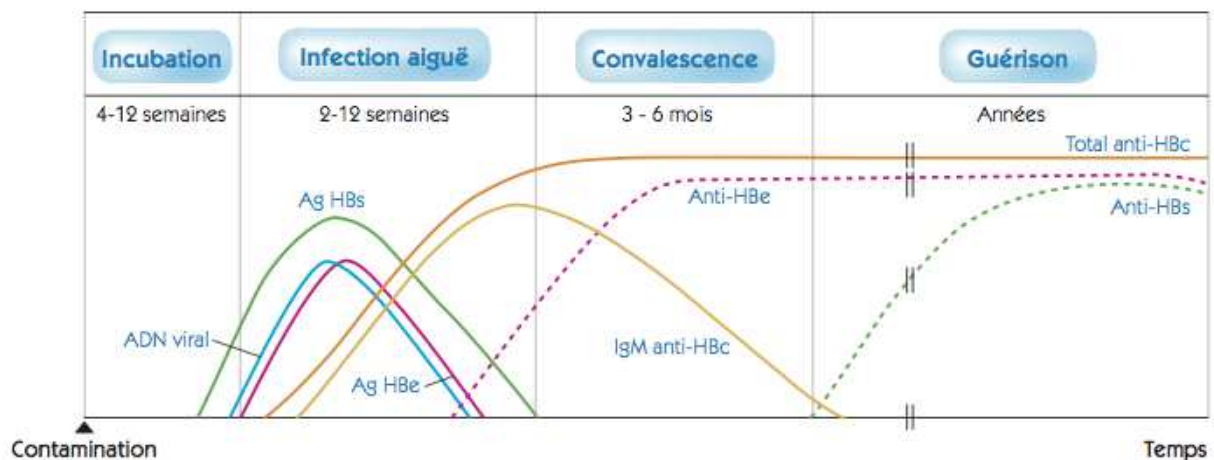


Figure 11: Evolution des marqueurs de l'hépatite virale B (site web 13).

II-2-Hépatite fulminante

Elle complique environ 1 % des hépatites aiguës B symptomatiques. Elle est définie par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique associée à une diminution du facteur survenant dans les 15 premiers jours de l'ictère ou jusqu'à 3 mois pour les hépatites subfulminantes. Le VHB est la cause la plus fréquente dans le monde d'hépatite fulminante d'origine virale [52]. L'évolution fulminante est plus fréquente en cas de co-infection par le virus delta et son association avec les mutants pré-C est discutée. La mortalité globale en l'absence de transplantation hépatique est d'environ 80 % des cas et plus faible en cas de disparition précoce de l'antigène HBs [53]. En cas d'évolution spontanément favorable, le passage à la chronicité est exceptionnel [54]. Les IgM anti-HBc pouvant parfois être détectables en cas de réactivation, l'hépatite aiguë B compliquée d'hépatite fulminante doit être distinguée d'une réactivation grave chez un patient ayant une hépatopathie chronique [54].

II-3-Hépatite B chronique

C'est très souvent à ce stade que l'hépatite B est découverte. Comme nous l'avons déjà dit moins de 5 % des adultes atteints d'hépatite B aiguë, (AgHBs) dans le sang pendant plus de 6 mois après la contamination [55]. Cela signifie que l'organisme n'a pas réussi à éliminer spontanément le virus.

Le virus de l'hépatite B va évoluer par 4 phases lorsqu'il est dans l'organisme entraînant une atteinte du foie plus ou moins importante [56]. Cette atteinte du foie est caractérisée par la formation d'une fibrose [57]. En effet, le virus va occasionner une réaction inflammatoire sur le tissu hépatique qui va se fibroser par la suite.

Ce n'est pas directement le virus qui va détruire les cellules du foie mais la réaction immunitaire de défense de l'organisme qui veut détruire le virus qui va en être responsable. Cette fibrose va évoluer progressivement en cirrhose qui expose au risque de complications dont le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) [58].

Voyons les 4 phases de l'infection chronique :

- La phase de tolérance immunitaire

Correspond à une multiplication active du virus sans réaction immunitaire (ou minime) de l'organisme. Le foie a une activité normale, il n'y a pas ou peu de lésions hépatiques, les transaminases sont normales ou peu élevées, le taux d'ADN dans le sang est très élevé (reflétant la multiplication d'un grand nombre de virus) et l'AgHBs est positif [59].

- La phase immunoactive

Correspond à une attaque du système immunitaire contre les cellules du foie infectées. C'est à cette phase qu'est en général découverte l'hépatite B. Les transaminases sont élevées et l'ADN viral diminue dans le sang [60].

- La phase non répllicative

Est la phase inactive de la maladie qui suit la séroconversion HBe pour le virus sauvage. Elle est marquée par l'absence de multiplication virale dans l'organisme (taux d'ADN viral négatif ou inférieur à 10⁵ copies/ml, AgHBe négatif, AchBe positif), un taux normal de transaminases dans le sang et une absence de lésions significatives du foie [61].

- La phase de réactivation

20 à 30 % des porteurs non réplikatifs peuvent présenter une réactivation spontanée de l'hépatite B, avec une élévation des transaminases et un taux élevés d'ADN viral, avec ou sans réapparition de l'AgHBe pour le virus sauvage. Cette réactivation est habituellement

asymptomatique. Elle peut cependant prendre la forme d'une hépatite aiguë, avec ou sans ictère (jaunisse) [62].

III-Complication de l'hépatite

III-1-La fibrose

La fibrose est une complication fréquente de l'hépatite B, est la conséquence tissulaire d'un mécanisme de fibrogénèse prolongé : c'est le dépôt en excès de tissu fibreux dans le foie (Fig.12). Sa gravité est liée aux perturbations de l'architecture lobulaire et des connections vasculaires et la réduction relative du contingent parenchymateux. La fibrose résulte en partie d'un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation des différents constituants de la matrice extra cellulaire (MEC) au profit de sa synthèse. Parallèlement à l'augmentation de la quantité de tissu fibreux, il existe également des modifications de l'organisation supramoléculaire des protéines de la MEC au sein du tissu hépatique [63]. Au cours du vieillissement de la fibrose, la maturation des fibres de collagène se caractérise par une augmentation des liaisons intermoléculaires (pontages), rendant ces fibres matures plus rigides et plus résistantes à la dégradation. Le développement de la fibrose est étroitement lié aux modifications parenchymateuses. Ainsi l'apoptose hépatocytaire qui accompagne la destruction des hépatocytes infectés par le virus de l'hépatite B est un stimulus important de la réaction inflammatoire et de la fibrogenèse [64]. Ainsi, le blocage de l'apoptose par différentes approches thérapeutiques peut être considéré comme une stratégie potentielle à visée antifibrosante [64].

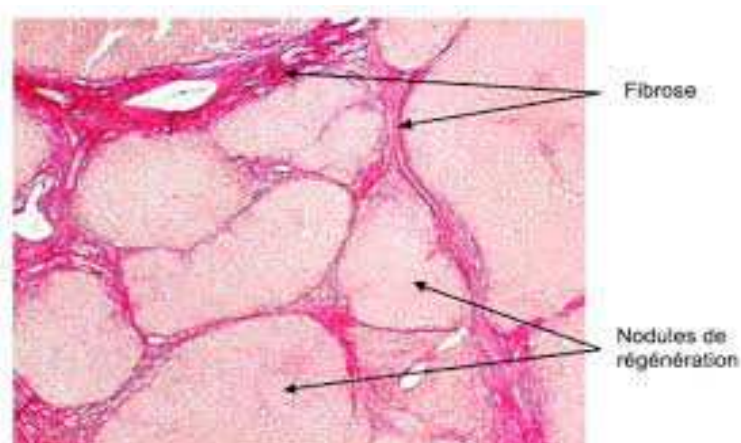


Figure 12: Aspect physiologique d'une fibrose (site web 14). (Coloration Trichrome de Masson; Grossissement initial x10)

III-2- La cirrhose

La cirrhose est le stade ultime du développement de la fibrose hépatique. Le tissu fibreux occupe alors environ 20 à 40 % de la surface d'un plan de coupe. La cirrhose se caractérise par des bandes de tissu fibreux reliant les structures mésenchymateuses portales et Centro lobulaires et isolant des nodules hépatocytaires (Fig.13). Au cours de la fibrose, la MEC se dépose particulièrement à l'interface entre le courant sanguin et les hépatocytes et des modifications structurales précoces interviennent dans l'espace de disse. Ces modifications aboutissent à la « capillarisation » des sinusoides, au cours de laquelle la barrière sinusoidale se densifie limitant les échanges bidirectionnels entre le courant sanguin et les hépatocytes. Une régénération hépatique peut s'associer ou plus souvent survenir au décours de l'installation d'une fibrose annulaire. Dans l'hépatite B, cette régénération n'est patente que lorsque l'inflammation et l'activité ont disparu. Elle peut être particulièrement exubérante réalisant des cirrhoses à gros nodules. Cette régénération marquée peut contribuer à la régression de certaines cirrhoses mais aussi à l'oncogenèse hépatique [65].

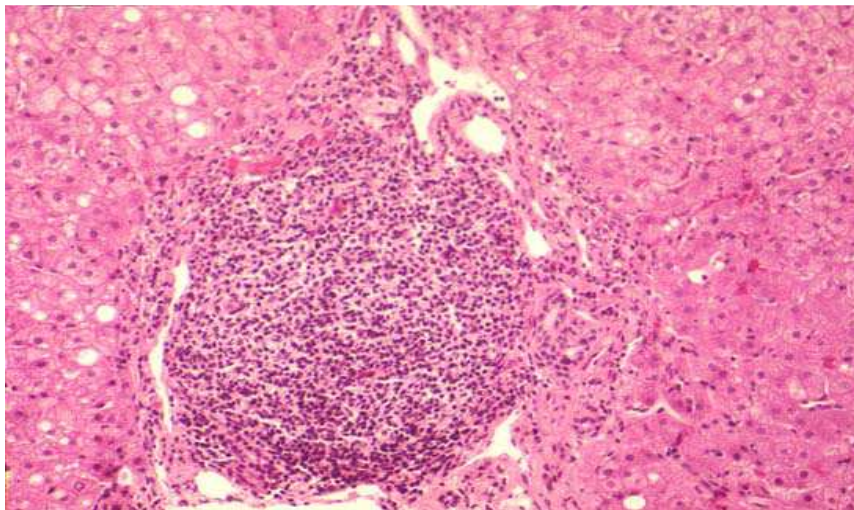


Figure 13 : Aspect physiologique d'une cirrhose (site web 15).(Coloration hématoxyne-éosine ; Grossissement initial x4)

III-3- Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Il s'agit d'une tumeur diffuse du foie (Fig.14). Elle apparaît sur une cirrhose préexistante dans plus de 90 % des cas [66]. L'évolution vers un CHC est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, suggérant un rôle possible des androgènes dans la carcinogenèse [67 ; 68]. Elle est favorisée par une consommation excessive d'alcool,

l'immunodépression et les coinfections par d'autres virus hépatotropes (VHC et virus de l'hépatite delta : VHD) [69 ; 70]. Les mécanismes de l'hépatocarcinogénèse induits par le VHB sont inconnus. L'hypothèse la plus probable implique la protéine X, qui est capable de transactiver des gènes cellulaires associés à la prolifération et/ou la différenciation cellulaire [71 ; 72]. Les protéines d'enveloppe semblent aussi jouer un rôle dans le développement de CHC. En effet, il semble que l'accumulation intracellulaire de protéine L, voire de protéine M, soit associée au développement de cancer [73 ; 74]. L'hépatocarcinogénèse pourrait également être induite par l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire. Cette intégration survenant de façon aléatoire, elle peut interférer avec l'expression d'oncogènes ou de gènes impliqués dans la division cellulaire. Toutefois, cet événement est rare et constituerait donc une étiologie mineure des CHC viro-induits. Par ailleurs, la régénération continue et forcée des hépatocytes détruits par le système immunitaire pourrait favoriser l'émergence de mutations cellulaires, et par conséquent, de CHC [75].

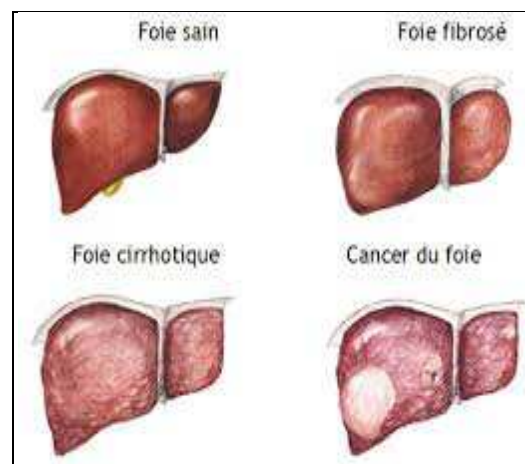


Figure 14 : Les différents états du foie (site web 16).

IV-Traitement et vaccination contre l'hépatite B

IV-1- traitement

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

- **Interféron alpha (injectable)** : L'action de l'interféron (IFN) est d'abord antivirale, il inhibe l'ADN du virus et active les enzymes antivirales. Elle est aussi immunomodulatrice, il augmente l'activité de certaines cellules du système immunitaire [76].
- **Interféron pegylé (injectable)** : Les inconvénients de l'interféron sont l'administration sous-cutanée et la fréquence des effets secondaires [77].

- **Lamivudine (voie orale)** : un puissant inhibiteur de la réplication du VHB par inhibition des activités ADN- et ARN-dépendantes de l'ADN polymérase des hepadnavirus [78].
- **Adéfovir (voie orale)** : L'adéfovir inhibe l'action des ADN polymérase et des transcriptases inverses [79].
- **Entécavir (voie orale)** : L'entécavir a une activité inhibitrice de la transcriptase inverse [80].
- **Telbivudine (voie orale)** : La telbivudine est un analogue de nucléoside dont les premières études cliniques ont montré une efficacité antivirale supérieure à la lamivudine en terme de réduction de la charge virale
- **Ténofovir (voie orale)** : initialement indiqué dans le traitement du VIH, le ténofovir est le dernier antiviral ayant prouvé une efficacité dans le traitement de l'hépatite B [81].

IV-2-Vaccination

IV- 2- 1- Découverte et composition du vaccin

Intéressé par les pathologies infectieuses, c'est l'homme de sciences Philippe Maupas qui découvre le premier vaccin contre l'hépatite B en 1976 et s'attache à favoriser la prévention de la maladie chez l'homme. Il confirme par ailleurs la relation étiologique entre le virus de l'hépatite B et la maladie de la cirrhose [82].

L'antigène vaccinal rend le vaccin contre l'hépatite B très spécifique. Celui-ci comporte uniquement l'enveloppe extérieure du virus, produite en laboratoire sur des levures ou des cultures de cellules. Des conservateurs et des stabilisants ainsi qu'une substance adjuvante qui augmente la réponse du système immunitaire composent en outre le vaccin. L'objectif à atteindre est de faire produire des anticorps par la personne vaccinée [83].

Le vaccin contre l'hépatite B peut être combiné à d'autres vaccins tels que celui de l'hépatite A ou ceux de la coqueluche, de la diphtérie et du tétanos. Le vaccin Hexavalent protège quant à lui les nourrissons contre la coqueluche, la poliomyélite, l'Hemophilus influenzae, le tétanos et l'hépatite B [84].

IV-2-2- Le mode d'emploi du vaccin

Plusieurs doses de vaccins (en général de 2 à 4 doses), réparties sur une durée pouvant aller jusqu'à un an, sont nécessaires pour se protéger contre le virus de l'hépatite B. Cela dépend de l'âge de la personne qui se fait vacciner, ainsi que du schéma vaccinal choisi [85].

On estime que plus de 95% des jeunes sont durablement protégés lorsque la vaccination complète est effectuée. Dans la mesure où 80% des infections par le virus de l'hépatite B ont lieu entre 15 ans et 40 ans, la vaccination généralisée contre l'hépatite B est recommandée au plus tard entre 11 et 13 ans [86]. Notons également que cette vaccination est conseillée aux adultes à risque élevé d'exposition, autrement dit, l'entourage d'une personne infectée, les personnes à partenaires sexuels multiples et celles exerçant dans les secteurs sanitaires, ou éducatifs [87].

Chapitre 4

Matériel et méthodes

I- Diagnostic

I-1-Patients

L'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBS) est le marqueur sérologique essentiel à tout diagnostic d'infection par le virus de l'hépatite B, l'études sérologique a porté sur des patient lors d'un bilan opératoire, bilan pré-nuptial, des patients présentant des signes évocateurs de maladie ,et des sujets présentant des facteurs de risque (donneurs de sang, hémodialysés, dépistage familiale...).

Le diagnostic sérologique est basé sur le test Enzyme Linke dimmuno sorbant Essay (ELISA). Dans notre étude, 250 sérums des patients sont traités au sein du laboratoire de Bactériologie du CHU Constantine.

II- Définition et principe du test ELISA :

Monolisa AgHbS est une technique immuno-enzymatique pour la détection de l'anticorps ou l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHbs) dans le sérum ou le plasma humain (Fig. 15), utilisant des anticorps monoclonaux et des anticorps polyclonaux sélectionnés pour leur capacité à se lier aux différents sous types de l'AgHbs actuellement reconnus par l'OMS (organisation mondiale de la santé) et la plupart des souches variantes de l'hépatite B (Site web 17).

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

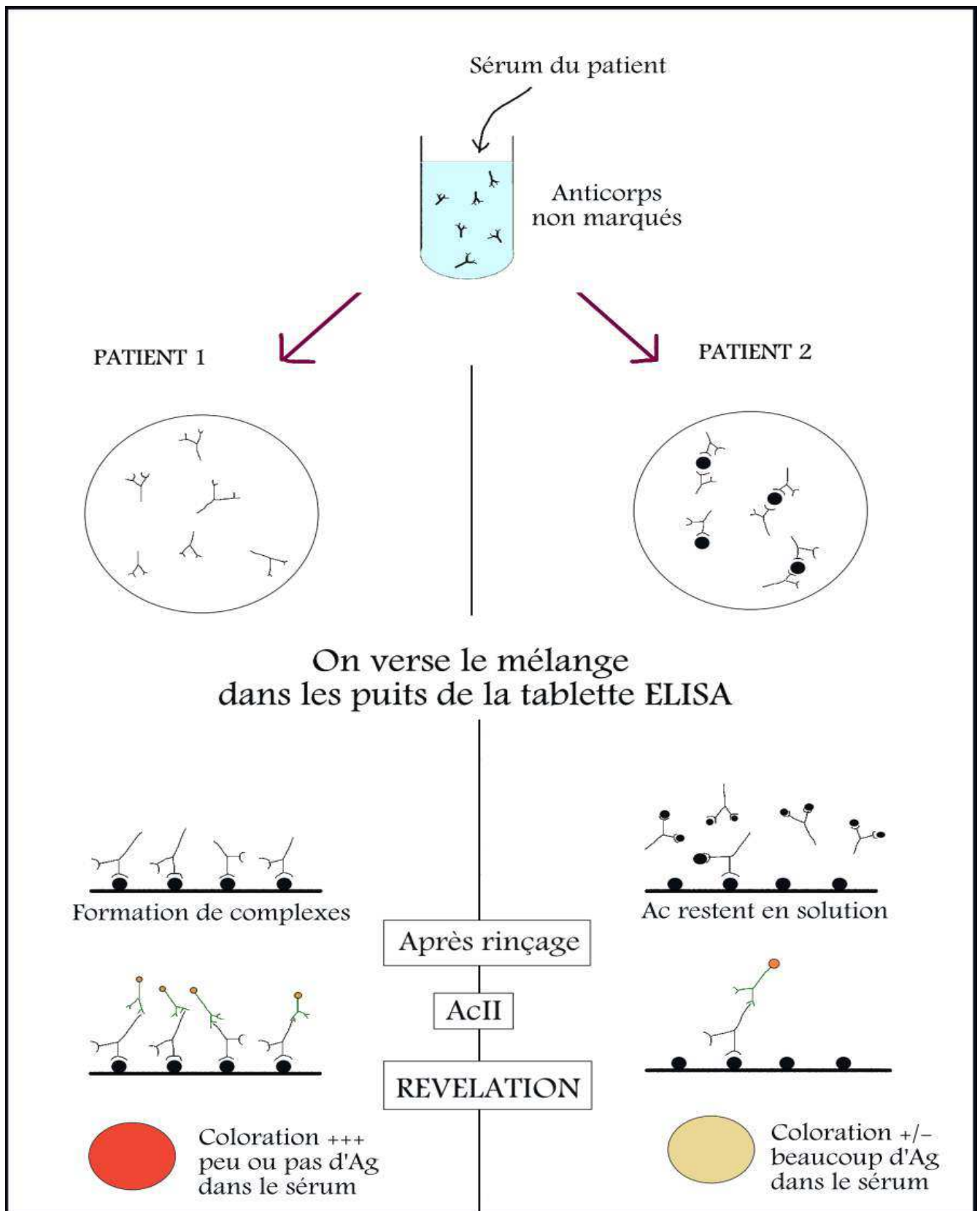


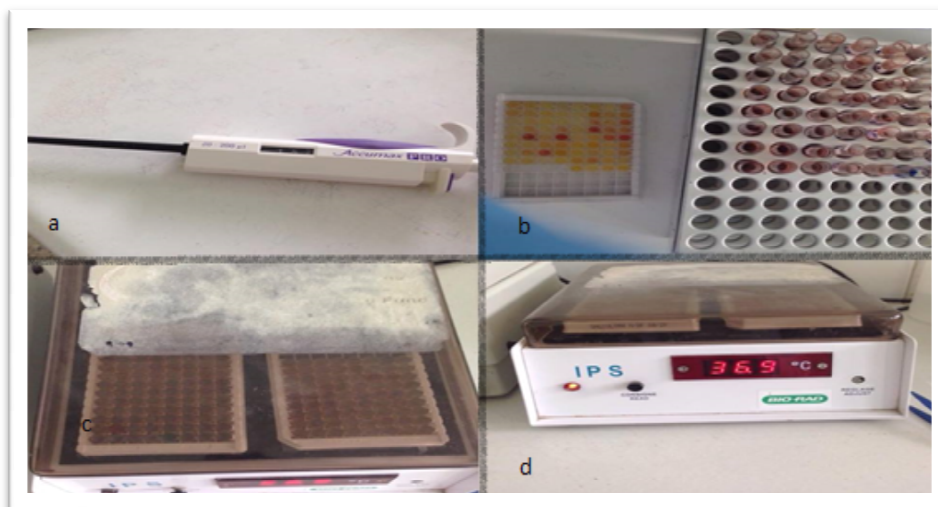
Figure 15 : Le principe de la technique d'ELISA (site web 18).

III-Les échantillons

- Les tests sont effectués sur des échantillons non dilués de sérum de plasma. Il faut extraire le sérum (ou plasma) du caillot ou des globules rouges des que possible pour éviter toute hémolyse (par ce que une hémolyse très prononcée peut affecter les performances du test).
- Les échantillons présentant des agrégats doivent être clarifiés par centrifugation avant le test.
- Les échantillons sont conservés à +2 à +8°C si le dépistage est effectué dans les 7 jours, ou peuvent être conservé congelés à -20°C pour plusieurs mois.

IV-Matériels

- Centrifugeuse.
- Pipettes automatiques ou semi-automatique réglable ou fixes pouvant distribuer des volumes de : 10µl, 100µl, 1000µl.
- Eprouvettes graduées de 100ml et 1000ml.
- Conteneur de déchets contaminés.
- Incubateur (réglé à 37°C ±1°C).
- Système de lavage, automatique, semi-automatique ou manuel pour microplaque.
- Appareil de lecteur pour microplaques équipés de filtres 450, 490, 670 et 700nm.
- Papier absorbant.
- Eau distillée.
- Hypochlorite de Sodium (eau de javel).
- Gans.

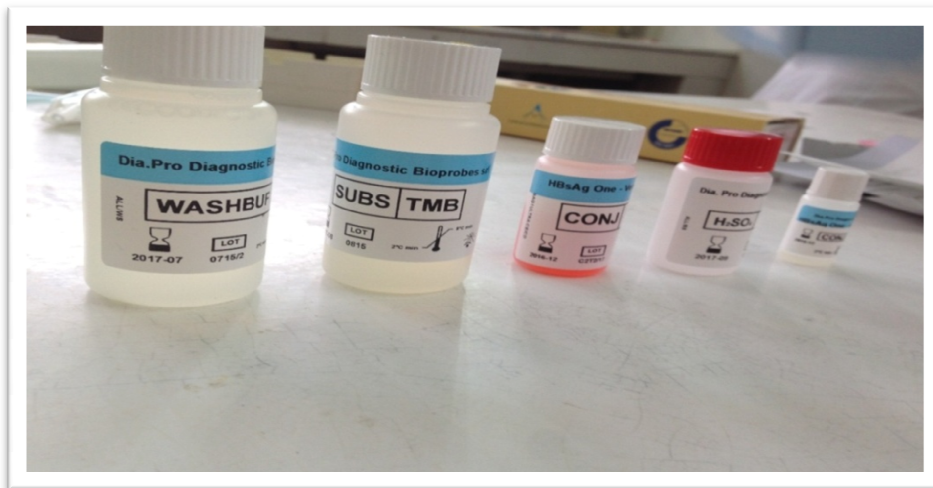


Photographie 1 : Matériels utilisés. **a** : pipette, **b** : plaque, **c** : laveur, **d** : incubateur.

V-Réactifs

Tableau 2 : Les différents réactifs utilisés

Etiquetage	Nature et réactifs
R1	Microplaque : 12 barrettes de 8 cupules sensibilisées avec des anticorps monoclonaux anti HBS (souris).
R2	Solution de lavage concertée (20fois) : tampon tris, Nacl, PH=7
R3	Contrôle négatif : tampon tris, HCL, contenant de la SAB
R4	Contrôle positif : tampons tris HCL, contenant de la SaB, additionné d'un mélange d'Ag HBS purifiés des sous types ad etay, (humain)
R6	Diluant conjugué : tampon tris HCL, ph=7 additionné de BSA, de tween 20, d'immunoglobulines de bœuf et de souris, et d'un indicateur coloré témoin de dépôt.
R7	Conjugué : Anticorps monoclonaux anti HBS de souris et anticorps polyclonaux anti HBS de chèvre couplés à la peroxydase, lyophilisé.
R8	Tampon substrat de la peroxydase : solution d'acide citrique et d'acétate de sodium, ph=u, contenant 0,015% d'H ₂ O ₂ et 4% de diméthylsulfoxyde (DMSO)
R9	Chromogène : coloré en rose, solution contenant du tetramethyl benzidine (TMB)
R10	Solution d'arrêt : solution d'acide sulfurique.
	Feuilles adhésives



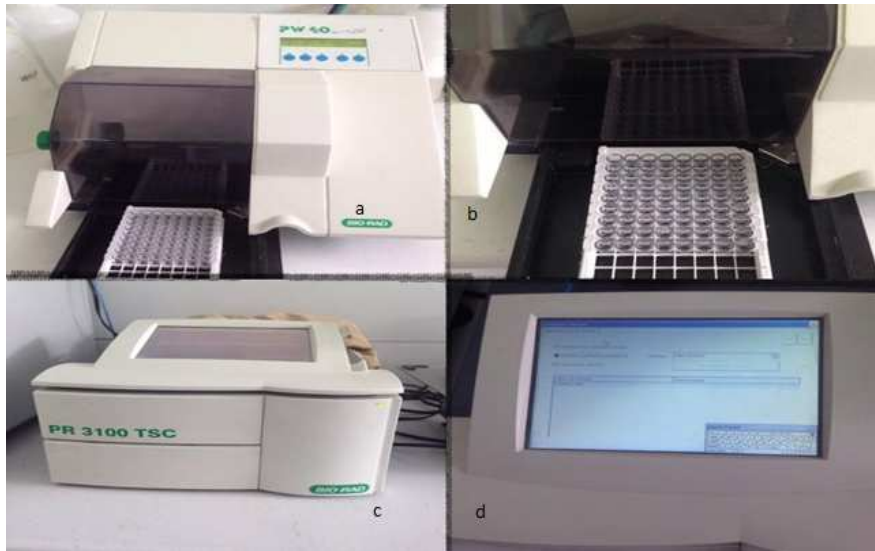
Photographie 2 : Les réactifs de la technique ELISA.

VI- Mode d'emploi

VI- 1- Les étapes d'ELISA

Le test ELISA se fait sous l'action des étapes suivantes :

- 1-Prélavage un cycle.
- 2- Laissez la première capsule à blanc.
- 3-Mettre 150ml contrôle négatif R3 (3 capsule).
- 4-Mettre 150ml contrôle positif R4 (1 capsule).
- 5- 150 ml calibrateur (2 capsule).
- 6- 150 ml sérums des malades.
- 7- Ajoutez 100ml conjugué R6+R7 (950ml conjugué dilué +500ml (conj x20)) dans toutes les capsules sauf la 1ere capsule.
- 8- Incubation 2h à 37°C.
- 9- Lavage (4cycles).
- 10- Ajoutez 200ml substrat R8 dans toutes les capsules.
- 11- Incubation 30min à 18 -24°C (à l'abri de la lumière).
- 12- Ajoutez 100ml solution d'arrêt R10 et faire la lecture.



Photographie 3 : Les différents appareils d'Elisa : a et b : laveur, c et d : spectrophotomètre.

VI- 2- Principe de calcul de l'absorbance :

La présence ou l'absence des anticorps anti VHB est déterminée en comparant pour chaque échantillon l'absorbance enregistrée à celle de la valeur seuil calculée.

Pour calculer la valeur seuil en ajoutant 0,05 à la valeur de la moyenne des répliques du contrôle négatif.

- Calculer la densité optique moyenne du contrôle négatif : DOR_3

$$\text{Moyenne } DOR_3 = \text{Total } DOR_3/4 = (DOA_1 + DOB_1 + DOC_1 + DOD_1)/4$$

- Calculer la valeur seuil qui est égale à : $DOR_3 + 0,05$

VII- Etude Epidémiologique

Cette partie est réalisée par une collaboration avec le service d'épidémiologie du CHU Constantine. Le service nous a fourni des données (voir fiche de renseignement en Annexe) sur 56 malades sur une période allant de 2008 à 2015. Pour cela, Nous allons essayer d'établir des histogrammes afin de déterminer l'impact de certains facteurs sur l'apparition et l'évolution de la maladie.

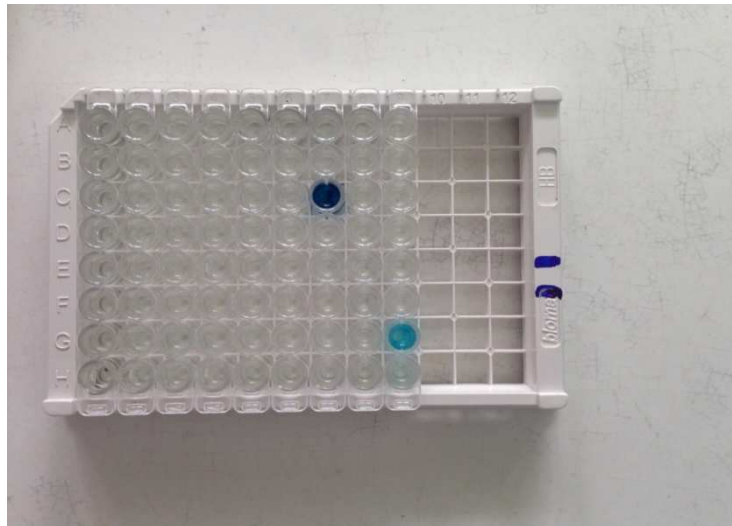
Chapitre 5

Résultats et discussion

Résultatset discussion

1-Résultats du test ELISA

250 sérums de patients ont été adressés par une charge virale. Une anti sérologie par test ELISA a été réalisée afin de confirmer la séropositivité du prélèvement. Dans notre cas deux sérums seulement ont montré un résultat positif.



Photographie 4: Présentation d'un résultat positif du VHB

Après une comparaison entre les cupules qui comportent les échantillons des sérums avec les réactifs de contrôles on remarque une certaine cupule avec une couleur bleu similaire à celle des réactifs de contrôles ce qui explique que ce sérum est positif et contient des anticorps anti-VHB.

D'autre part l'absence de la coloration dans les autres cupules signifie un résultat négatif.

Lecture d'absorbance (spectrophotométrie) :

-Les échantillons dont les absorbances sont inférieures à la valeur seuil sont considérés négatifs.

-Les échantillons fournissant une densité optique supérieure ou égale à la valeur seuil sont considérés comme initialement positifs.

2-L'étude statistique

2-1 Répartition selon l'âge

La répartition selon l'âge de 56 patients retrouve que l'âge des patients est compris entre 15-105 avec une moyenne d'âge 39 ans. L'ensemble de ces données est illustrée dans la (Fig.16):

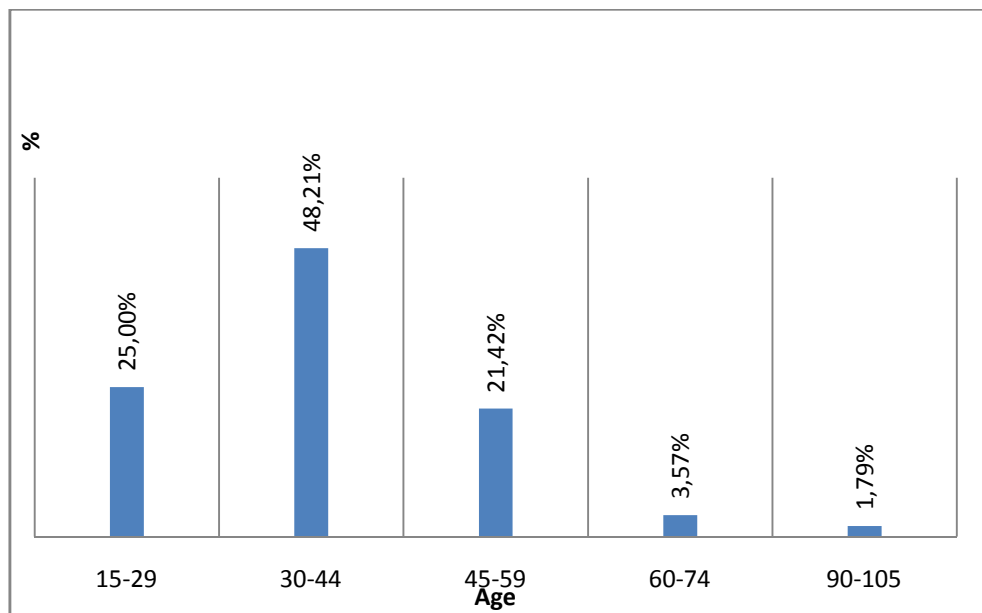


Figure 16: Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Les résultats présentés dans la (Fig. 16) montrent que Les classes d'âge les plus touchés par le VHB sont [30-44] et [15-29] soit (48,21 %) et (21,42%) respectivement. Alors que les sujets de plus de 60 ans sont les moins touchés.

2-2-Répartition selon le sexe ratio

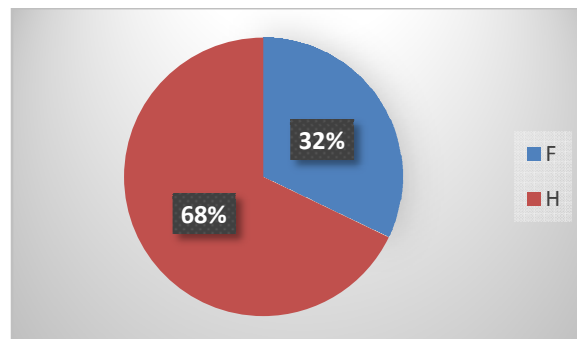


Figure 17: Répartition selon le sexe ratio

On remarque dans la (Fig.17) qu'il existe une dominance masculine parmi les malades infectés. Où on à enregistré **65%** contre **32%** des femmes infectés.

2-3-Répartition selon les modes de transmission

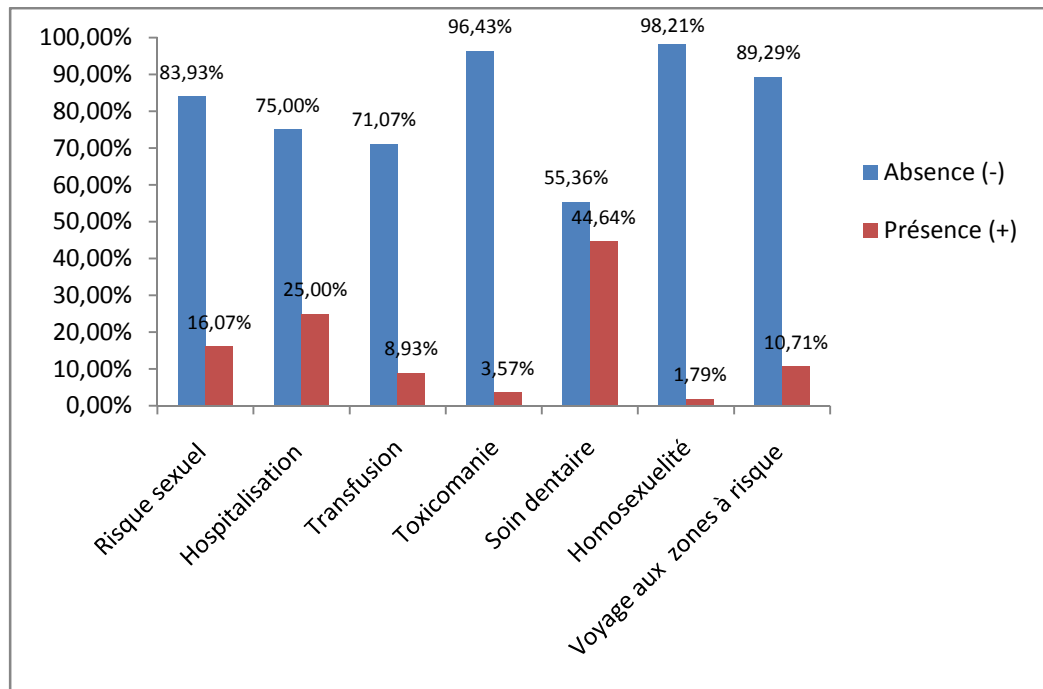


Figure 18 : répartition des patients selon les modes de transmission.

Dans notre étude les résultats montrent (Fig. 18) que les personnes ayant bénéficiés de soin dentaire ou d'une hospitalisation ont plus de risque d'être contaminé par le VHB (44%, 25% des cas), que lors d'un rapport sexuel ou d'un voyage vers les zones à risque.

3- Discussions

❖ Répartition des patients selon l'âge :

L'infection chronique par le VHB est souvent vu tardivement parce qu'elle est asymptomatique ou silencieuse : les personnes infectées peuvent rester sans symptômes pendant 10 à 15 ans ; ceci explique la découverte tardive de l'infection chronique à un âge avancé notamment entre 30-44ans. L'âge moyen d'un patient présentant une hépatite chronique active est de 39 ans [88].

❖ Il est cependant intéressant de remarquer qu'à partir de nos résultats, le taux d'infection par le VHB chez les enfants est faible par rapport à celui des adultes qui est élevé. Cette faible proportion peut avoir une explication raisonnable du fait de

rareté de transmission materno fœtale et de très faible exposition aux autres modes de transmission à cet âge[89].

❖ Répartition des patients selon le sexe ratio :

Les sujets du sexe masculin sont plus touchés dans notre population 68% par rapport au sexe féminin 32%, il serait dû à :

- Les hormones sexuelles jouent un rôle dans le cancer du foie lié à l'hépatite B, le génome du virus contient une séquence particulière d'ADN qui interagit spécifiquement avec le récepteur aux hormones sexuelles mâles, les androgènes. Dans les cellules hépatiques, une cascade de réactions nocives pour le tissu hépatique est déclenchée lorsque le récepteur se lie à cette séquence ; ce qui pourrait enfin expliquer pourquoi les hommes infectés par le virus sont beaucoup plus nombreux que les femmes à déclarer ce cancer selon une nouvelle étude publiée[90].

-Il est aussi plus fréquent chez les hommes car est généralement le résultat d'une association entre des troubles métaboliques dus à l'alcool, ou à l'obésité.

❖ Répartition selon le mode de transmission :

Les soins dentaires occupent la première place dans le risque de contamination par le VHB du fait du grand nombre d'actes de chirurgie dentaire réalisés et pour des raisons d'insuffisance de stérilisation, surtout du matériel rotatifs (turbine, contre angle et pièce a main) qui ne sont pas systématiquement décontaminés ou stérilisés entre chaque patient.

Concernant la contamination par le VHB lors de l'hospitalisation communément appelé infection nosocomial (ce déclare au minimum 48 h après l'admission) le risque est augmenté à cause des interventions invasives que subit le malade (sonde urinaire, cathéter vasculaire, intubation) et vu la persistance du virus de l'hépatite B qui peut garder son pouvoir infectant après plus de 7 jours dans le milieu extérieur. La contagiosité du virus est lié a sa présence dans la plus part des liquides biologiques des sujets infectés.

On admet que le risque global pour le voyageur qui se rend hors zones est de 10,71% et se trouve exposé de façon non négligeable à cette maladie, surtout lorsqu'il séjourne de manière répétée ou prolongée dans un pays de forte endémicité par contamination accidentelle, consécutive à une blessure ou une piqûre ou contamination par contacts rapprochés avec la population locale.

Avant le départ, il est donc important de faire le point sur le statut vaccinal des individus,

notamment vis à vis de l'hépatite B.

Remarque

Le mode exacte de contamination est le plus souvent probable, il ne peut être toujours déterminé.

Conclusion

Conclusion

- L'hépatite B représente un véritable problème de santé mondiale. L'hépatite B est considérée comme une maladie infectieuse extrêmement contagieuse.
- Le diagnostic sérologique est basé sur la technique Elisa qui est une méthode enzymatique spécifique pour mettre en évidence l'infection par le virus de l'hépatite B par la détection de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHbs) dans le sérum ou le plasma humain en utilisant des anticorps monoclonaux.
- Au cours de notre stage, Les résultats du dépistage de l'Antigène-Hbs par l'application de cette technique montrent que seul 2 personnes sont trouvées positives pour le VHB parmi les 250 sérums.
- D'après l'étude épidémiologique réalisée au sein du CHU Constantine y compris les caractéristiques démographiques (sexe, âge), ainsi que des facteurs de risques liés aux soins de santé (hospitalisation, usage de seringues en verre, soins dentaires, transfusion sanguine), et ceux liés à des pratiques personnelles (le comportement sexuel, les voyages aux zone a risque).
- On à suggérer que la région de Constantine n'est pas considérée comme une zone a risque et donc elle est considéré parmi les pays à faible endémicité,Cette baisse de l'hépatite B peut être expliquée par le succès du programme national de vaccination contre le VHB.
- Ce résultat est d'une grande importance pour les stratégies de prévention, d'où la nécessité de renforcer les programmes d'information d'éducation et de communication en matière de VHB et de toutes les maladies sexuellement transmissibles.
- La prévention de l'hépatite B doit faire l'objet d'actions d'amélioration qui nécessitent une stratégie nationale et une mobilisation pluridisciplinaire et pluri professionnelle pour organiser les filières de prise en charge. La stratégie devrait inclure un programme de ciblage des efforts de prévention du VHB, y compris l'hygiène de vie , la sensibilisation du public et la définition des exigences en matière de sécurité et de la promotion des normes de contrôle des infections dans les établissements de soins.
- Le traitement actuel de l'hépatite chronique B a une efficacité relativement faible à long terme et un prix très élevé. Ainsi, La prévention demeure la méthode la plus efficace pour contrôler avec succès l'infection par le VHB, et la vaccination reste le meilleur moyen de prévention contre cette infection.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- 1-**Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS**; 2005. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 34(6): 1329-1339
- 2-**Kramvis A, & Kew M**; 2007a. Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its Genotypes and clinical associations of genotypes. *Hepatol Res*, 37, S9-S19.
- 3-**Who**; 2002. Hepatitis B. In response Ducts (ed.), WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2:Hepatitis B, Vol. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who.cdscr.lyo2002_2.pdf.
- 4-**Lavanchy D**; 2004 .Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 11(2): 97-107
- 5-**Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P**; 2001. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 94(2): 153-156
- 6- **Lauer U, Weiss L, Hofschneider PH, Kekule AS** ,1992 .The hepatitis B virus pre-S/S(t) transactivator is generated by 3' truncations within a defined region of the S gene. *J Virol* 66(9): 5284-5289
- 7-**Who** ,2008.Hépatite B. Aide mémoire Mise à jour en 2008 204
- 8-**Wassila ben Hamad**, 2011. Quotidien National d'information. Editer par L'EPE_EURC : la maladie connait une grande propagation ; plus d'un million et demi de personnes atteints d'hépatite.
- 9-Association européenne du diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales 2001 (à l'exclusion du dépistage en cas de don de sang, d'organes ou de tissus).
- 10-**Maiga I, Venard V, Muller C**, 2003. Le Faou A. Évolution du virus de l'hépatite B. *Bull Soc Fr Microbiol* 18:281–6.
- 11-**Robertson BH, Margolis HS**, 2004. Primate hepatitis B viruses-genetic diversity, geography and evolution. *Rev Med Virol* 12:133–41.
- 12-**Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH**, 2002. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 83:1267–80.
- 13-**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.

- 14-**Tiollais P, Pourcel C, Dejean A, 1985.** The hepatitis B virus. *Nature* 317: 489-495.
- 15-**Doerr HW, Gerlich WH, 2002 .**Medizinische Virologie Verlag.
- 16-**Heermann K, Goldmann U, Schwartz W, Seyffarth T, Baumgarten H, & Gerlich W, H, 1984.** Large surface proteins of hepatitis B virus containing the pre-s sequence. *J Virol* 52, 396-402.
- 17-**Albin C, & Robinson WS, 1980.** Protein kinase activity in hepatitis B virus. *J Virol* 34, 297-302.
- 18-**Claudine B ,2008 .**Biologie - Santé aspects cliniques et épidémiologique des infections a virus de l'hépatite B en république centrafricaine.
- 19-**Galibert F, Mandart E, Fitoussi F, Tiollais P, Charnay P, 1979.** Nucléotide sequence of the hepatitis B virus genome (subtype ayw) cloned in E. coli. *Nature.* 281:646-650 .
- 20-**Kay A, Zoulim F, Trepo C, 2004.** Structure, cycle viral et variation du virus de l'hépatite B. In: Denis F, Trepo C, editors. *Virus des hépatites B et delta.* Paris: Elsevier p. 15–40.
- 21-**Seeger C, M.B, Zoulim F, 2006.** Hepadnaviruses. Edited by Fields.
- 22- **Berquist KR, Peterson JM, Murphy BL, Ebert JW, Maynard JE, & Purcell RH, 1975.** Hepatitis B antigens in serum and liver of chimpanzees acutely infected with hepatitis B virus. *Infect Immun* 12, 602-5.
- 23-**Duclos-Vallee JC, Mabit H, Ducloux S, Capel F, Dubanchet S, 2000.** Petit MA: Les différents candidats récepteurs du virus de l'hépatite B. *Virologie,* 4:473-483 .
- 24-**Glebe D, & Urban S, 2007.** Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J Gastroenterol* 13, 22-38.
- 25- **Seeger C, MB , Zoulim F, 2006.** Hepadnaviruses. Edited by Fields.
- 26- **Scaglioni P, Melegari M, & Wands JR, 1997.** Biologic properties of hepatitis B viral genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame. *Virology* 233, 374-81.
- 27- **Bouchard MJ, & Schneider RJ, 2004.** The enigmatic X gene of hepatitis B virus. *J Virol* 78, 12725-34.

- 28- **Kay A, Mandart E, Trepo C, & Galibert F**, 1985. The HBV HBX gene expressed in *E. coli* is recognised by sera from hepatitis patients. *Embo J* 4, 1287-92.
- 29- **Levero M, Jean-Jean O, Balsano C, Will H, & Perricaudet M**, 1990. Hepatitis B virus (HBV) X gene expression in human cells and anti-HBx antibodies detection in chronic HBV infection. *Virology* 174, 299-304.
- 30-**Zoulim F, Saputelli J, & Seeger C**, 1994. Woodchuck hepatitis virus X protein is required for viral infection in vivo. *J Virol* 68, 2026-30.
- 31- **Blum HE, Zhang ZS, Galun E, Wezsacker F, Garner B, Liang TJ, & Wands, JR** , 1992. Hepatitis B virus X protein is not central to the viral life cycle in vitro. *J Virol* 66, 1223-7.
- 32- **Reifenberg K, Nusser P, Lohler J, Spindler G, Kuhn C, von Wezsacker F, & Kock J**, 2002. Virus replication and virion export in X-deficient hepatitis B virus transgenic mice. *J Gen Virol* 83, 991-6
- 33-**Melegari M, Scaglioni PP, & Wands JR**, 1998. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 27, 628-33.
- 34-**Cougot D, Wu Y, Cairo S, Caramel J, Renard CA, Levy L, Buendia MA, & Neuveut C**, 2007. The hepatitis B virus X protein functionally interacts with CREB-binding protein/p300 in the regulation of CREB-mediated transcription. *J Biol Chem* 282, 4277-87.
- 35-**Günther S, Fischer L, Pult I, Sterneck M, Will H**, 1999. Naturally occurring variants of hepatitis B virus. *Adv Virus Res*; 52: 25-137.
- 36- **Halfon p, Pol S, Bourliere M, Cacoub P, 2002**. Les génotypes du virus del'hépatiteB:implicationscliniques, épidémiologique sethérapeutiques. *Gastroentérol Clin Biol*; 26:1005–12.
- 37-**Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF** , 2002. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* ; 9:52–61.
- 38- **Meffre C, Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC**, 2006. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 112 p.

- 39-**Hyams KC**, 1995. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis*; 20:992- 1000.
- 40- **Gamen D**, 1996. Hepadnaviridae and their replication. In: Fields B.N., et al. Eds. *Fields virology*. Philadelphie : Lippincott-Raven Publishers, 2703-2737.
- 41- **Shih C, et al**, 1987. Tight clustering of human hepatitis B virus integration site in hepatomas near a triple-strand region. *J Virol* 61: 3491-3498.
- 42-**Pardoe IU, et al**. 1997. Life-long persistence of infectious hepadnavirus in Woodchucks convalescent from viral hepatitis. 1997 Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Virus. Institut Pasteur, Paris, France. O 48 (abstract).
- 43- **Watts NR, Conway N, Cheng SJ, Stahl DM, Belnap AC, Steven and PT, Wingfield**, 2002. The morphogenic linker peptide of HBV capsid protein forms a mobile array on the interior surface. *Embo J* 21: 876-84.
- 44-**Sangaré LR, Sombié AW, Combasséré and A, Kouanda et al**, 2009. and Lankoandé J. Antenatal transmission of hepatitis B virus in an area of HIV moderate prevalence, Burkina Faso. "Santé publique". P: 226-229
- 45-**Prentice MB, AJ, Flower GM, Morgan KG, Nicholson B, Rana RK, Firmin et al**. 2003 Infection with hepatitis B virus after open heart surgery. *BMJ* 1992; 304 : 761-764.
- 46-**Pietra V, Kiema D, Sorgho D, Kabore S.P. C. G, Mande S, Castelli F, Puoti M, Simporte J**, 2008. Prévalence des marqueurs du virus de l'hépatite B et des anticorps contre le virus de l'hépatite C parmi le personnel du District Sanitaire de Nanoro, Burkina Faso. *Science et technique*; Vol. 31, n°s 1 et 2.
- 47- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
- 48-European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50:227–242.
- 49- **McMahon BJ**, 2004. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis*; 24:17–21.

- 50-Mc Mahon BJ, Alward LM, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP et al**, 1985. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*; 151: 599-603.
- 51-Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK, Ling CM, Frösner GG, Deinhardt F**, 1979. Viral hepatitis type B: studies on natural history and prevention reexamined. *N Engl J Med*; 300: 101-6
- 52-Saracco G, Macagno S, Rosina F, Caredda F, Antinori S, Rizzeto M**, 1988. Serologic markers with fulminant hepatitis in persons positive for hepatitis B surface antigen. A worldwide epidemiology and clinical survey. *Ann Intern Med*.
- 53-Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B et al**, 1986. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology*. ; 6: 648-51.
- 54-Horney JT, Galambos JT**, 1977. The liver during and after fulminant hepatitis. *Gastroenterology*. 73: 639-45
- 55-McMahon BJ**, 2004. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis*; 24:17–21.
- 56- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV**, 2006. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 26:130–141.
- 57-Ganem D, Prince AM**, 2004. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*350:1118–1129.
- 58-Liaw YF**, 2005. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*25:40–47.
- 59- Lok AS, McMahon BJ**, 2007. Chronic hepatitis B. *Hepatology*; 45:507–539.
- 60- Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D’Onofrio M, Martone E, Donato F**, 2008. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 57:84–90
- 61- Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al**, 1993. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med*;118:191–194.

- 62-**Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK**, 2008. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 15:434–441.
- 63-**Martinez Hernandez A, Amenta PS**, 1993. Morphology, localization and origin of the hepatic extracellular matrix. In: Zern M.A., Reid L.M. Eds. *Extracellular matrix, chemistry, biology and pathobiology with emphasis on the liver*. New-York: M. Dekker,201-54.
- 64-**Canbay A, Friedman S, Gores GJ**, 2004. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 39: 273-8.
- 65-Liver fibrosis in hepatitis B: A dynamic process P. Bedossa Service d'Anatomie pathologique, Hôpital Beaujon, 100 Bd General Leclerc, 92100 Clichy ; Université Denis Diderot Paris 7, France.
- 66-**Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P**, 1995. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology*, 21:77-82.
- 67-**Beasley RP**, 1988 .Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 61:1942-1956.
- 68-**McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP**, 1990: Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med*, 150:1051-1054.
- 69-**Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW**, 2000. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut*, 46:420-426.
- 70-**Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, Tsai JH**, 1997. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Br J Cancer* 1997, 76:968-974.
- 71-**Feitelson MA**, 1999. Hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *J Cell Physiol* 1999, 181:188-202.

- 72-**Yeh CT**, 2000. Hepatitis B virus X protein: searching for a role in hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*, 15:339-341.
- 73-**Tai PC, Suk FM, Gerlich WH, Neurath AR, Shih C**, 2002. Hypermodification and immune escape of an internally deleted middle-envelope (M) protein of frequent and predominant hepatitis B virus variants. *Virology* 292:44-58.
- 74-**Xu Z, Jensen G, Yen TS**, 1997. Activation of hepatitis B virus S promoter by the viral large surface protein via induction of stress in the endoplasmic reticulum. *J Virol*, 71:7387-7392.
- 75-**Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, Jordan R**, 2003. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 22:5093-5107.
- 76-**EASL**, 2009. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 50(2): 227-242
- 77- **McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al**, 1998 .Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*; 339 : 1485-92.
- 78- **Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC et al** , 2005. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clinical Infectious Diseases*;41:236-242.
- 79-**Glosh SK, Taylor ME et al**, 1995. Viral dynamics in HIV-1 infection " *Nature*, 1995, 373, 117-122. ence, 1991, 254, 963-969 2 - Wei X,
- 80-**Wagner A, Denis F, Ranger-Rogez S, Loustaud-Ratti V, Alain S**, 2004. Génotypes du virus de l'hépatite B. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 19 (6), Pages 330–342.
- 81-**Agarwal k, SK, Fung, TT, Nguyen W, Cheng E, Sicard SD, Ryder JF, Flaherty E, Lawson S, Zhao GM, Subramanian JG, McHutchison EJ, Gane GR**, 1995. Foster Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection.
- 82-**David Bême**, 2007. *Cliniciens guide to viral hepatitis*, New York(NY) : Oxford University Press Inc.
- 83- **Jean-Yves Nau, Kouchner M**, 1998 Le suspend les campagnes scolaires de vaccination contre l'hépatite B. » *Le Monde*.

84-**Jean-Yves Nau**, 1996. Les contre-indications au vaccin contre l'hépatite B ne seront pas élargies. Le Monde. 84- Recommandations du jury de la réunion de consensus sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) - ANAES INSERM - 18 septembre 2003. Le rapport est disponible sur le site

85 -**Michèle Bietry et Monique Vigy**, 1998 « La vaccination de l'hépatite B devant les tribunaux », Le Figaro, 9 juin.

86-**Bernard Rouveix et Didie**, 1998 . HORIZONS - Vaccination contre l'hépatite B - la vérité des juges, r Sicard, Le Monde, 13 juin.

87- **Paul Benkimoun** ,2003 « La Cour de cassation a tranché pour le vaccin contre l'hépatite B. », Le Monde, 25 septembre.

88-**Giusti G, Pasquale G, Galante D et al**, 1993.Clinical and histological aspect of chronic HVB infection and cirrhosis .Hepatogastroentereology ;40 :365-9

89-**Desenclos J-C, Dubios F, Couturier E, Pilonel G, Rudot-thoroval F, Guignard E, Brunet J-B, Drucker J**, 1995 .Estimation du nombre de sujets infecté par le virus en France.N5 /96 ;22-23.

90- **Ming-Heng Wu, Wen-Lung Ma, Cheng-Lung Hsu, Yuh-Ling Chen, Jing-Hsiung James Ou, Charlotte Kathryn Ryan, Yao-Ching Hung, Shuyuan Yeh, Chawnshang Chang**, 2010.Androgen Recepter Promotes Hepatitis B Virus–Induced Hepatocarcinogenesis Through Modulation of Hepatitis B Virus RNA Transcription.

RÉFÉRENCES WEBOGRAPHIE

- 1- <http://asper.fr/mots/foie>
- 2 - <http://82.234.187.159/services/datavax/hb/pthbintr.htm>
- 3 - <http://www.cours-medecine.info/physiologie/foie.html>
- 4 - <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/biologie-foie-6966/>
- 5 - <http://www.liver.ca/fr/liver-health/how-liver-works.aspx>
- 6 - <http://www.creapharma.ch/hepatite.htm>
- 7 - <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item83/site/html/1.html>
- 8 - <http://fr.clipart.me/premium-healthcare-medical/diagram-of-hepatitis-b-virus-particle-structure-183768>
- 9 - https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/342583/filename/211-2008_-_Manuscrit_These_Julie_Lucifora.pdf
- 10 - <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00498099/document>
- 11- http://www.jle.com/en/revues/met/e-docs/biologie_du_virus_de_lhepatite_b_180130/article.phtml?tab=texte
- 12- <http://www.ameli-sante.fr/hepatite-b/symptomes-diagnostic-evolution.html>
- 13- <http://hepatoweb.com/hepatite-B-infection.php>
- 14- <http://www.digopaul.com/fr/english-word/fibrose.html>
- 15- <http://soshepatites.ch/>
- 16- http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=H%C3%A9patite&lang=4
- 17- <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/elisa>
- 18- <http://axiomcafe.fr/test-elisa>

4. Viandes et poissons ou œufs (quantités suffisantes : oui non)

5. Vitamines A et C (quantités suffisantes : oui non)

Le patient a bénéficié de soin dentaire : Oui Non

Le patient a il voyager a des pays endémique : Oui Non

4. Sérologie

Antigène HBs : positif négatif pas de résultats disponibles

Date du résultat antigène HBs : Jour..... Mois.....Année.....

Anticorps anti HBs : positif négatif pas de résultats disponibles

Date du résultat Anticorps anti HBs : Jour..... Mois.....Année.....

Anticorps anti HBc : positif négatif pas de résultats disponibles

Date du résultat Anticorps anti HBC : Jour..... Mois.....Année.....

Type de l'hépatite : 1. Hépatite B aiguë

2. Hépatite B chronique

3. Infection par le VHB guérie

5. Vaccination

Veillez cocher la case correspondant à la situation du patient:

Pas de vaccination entreprise

- Une **vaccination complète** a été réalisée depuis le résultat de sérologie Négative (deux injections à un mois d'intervalle,rappel six mois plus tard).
- Une **vaccination complète** avait été réalisée AVANT LE RESULTATDE SEROLOGIE NEGATIVE (deux injections à un mois d'intervalle, rappel six mois plus tard): il est possible que ce patient soit nonrépondeur au vaccin.

- Une **vaccination est en cours** et se déroule normalement (parexemple, deux injections faites, la troisième prévue dans quelquesmois)
- Une vaccination a été entreprise, mais **une injection a été manquée**,ou vous n'êtes pas sûr(e) que la procédure correcte ait été suivie.

Etude virologique et épidémiologique de l'hépatite B au niveau du CHU Constantine

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

L'hépatite virales B, constituent un réel problème de santé publique à l'échèle mondiale en raison de leurs risques évolutifs vers des complications (fibrose, cirrhose, carcinome hépatocellulaire). Le virus de l'hépatite B (VHB) est l'un des cinq virus (A, B, C, D et E) qui est responsable de la grande majorité des cas d'hépatite virale. Il s'agit d'un virus à ADN enveloppé appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*.

La méthode immuno-enzymatiques de type ELISA constitue une technique de base pour le diagnostic de la maladie. Dans notre étude, sur 250 sérums testés, 2 cas ont montré un résultat positif (présence des anticorps anti-VHB). Dans notre travail également nous avons réalisé une étude statistique sur 56 malades qui ont été pris en charge par le service d'épidémiologie du CHU Constantine (d'une période allant du 2008- 2015). Les résultats de l'étude montrent que les malades ayant un âge entre 30 ans et 44 ans sont les plus touchés par le VHB, une dominance masculine est enregistrée. Les soins dentaires et l'hospitalisation constituent les principaux modes de contamination par le virus VHB.

Mots clés : Hépatite, Virus de l'HBV, Transmission, Diagnostic, Epidémiologie

Laboratoire de recherche : Laboratoire de Bactériologie (CHU Constantine).

Jury d'évaluation :

Président du jury : Satta Dalila (Professeur - UFM Constantine),
Rapporteuse : Gharzouli Razika (MCB - UFM Constantine),
Examineur : Ragoune Mouhamed Laarbi (MAA - UFM Constantine).

Date de soutenance : 19/06/2016