



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 والحياة

قسم: البيولوجيا التطبيقية  
Département : Biologie Appliquée

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Professionnel  
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences Biologiques  
Spécialité : Hygiène Hospitalière et Santé

Intitulé : \_\_\_\_\_

# Le mode de transmission de l'hépatite B

Présenté et soutenu par : Benzernadji Amina Rahma.

Le : 19/09/2017.

Merouani Nihed.

Jury d'évaluation :

Président du jury : Boulahrouf .A (Prof - UFM Constantine).

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

Examineurs : Khelili .K (Dr - UFM Constantine).

Année universitaire  
2016 - 2017

# Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force, la patience et le courage durant ces longues années d'études afin d'accomplir ce modeste travail.

A nos parents de nous avoir encouragé et permis d'entreprendre notre formation, sans eux, on ne sera pas là.

A nos familles et nos amis qui par leurs prières et leurs encouragements, on a pu surmonter tous les obstacles.

En second lieu, nous tenons à remercier notre Encadreur Professeur « khelifa foudil » pour sa patience et sa confiance qu'il nous a accordées quotidiennement. Pour ses précieux conseils, son aide durant toute la période du travail et son orientation ficelée tout au long de notre recherche surtout dans cette période éprouvante.

Et bien sûr sans oublier l'équipe de l'institut pasteur d'Algérie surtout "Atika, Mouni, Chahinez, Yousra, Maya et Wahiba" un grand merci pour eux.

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants qui ont partagé leur expérience, les conseils et la patience qu'ils nous ont témoignés.

Enfin, on ne vous remerciera jamais assez pour l'expérience enrichissante et pleine d'intérêt que vous nous avez fait vivre durant ces 5 années. On vous remerciera pour tous vos efforts, pour tout ce que on sait aujourd'hui, notre réussite et la vôtre.

Merci



# Sommaire

Introduction générale	01
-----------------------	----

## Partie 1 : Partie bibliographique

### Chapitre 1 : Le foie et les hépatites virales

1. Le foie	
1.1. Définition	02
1.2. Structure du foie	02
1.3. Fonction du foie	03
1.4. Les maladies du foie	03
1.4.1. Les hépatites	03
1.4.2. La cirrhose du foie	03
1.4.3. Le cancer du foie	04
2. Les virus des hépatites virales	04

### Chapitre 2 : Virus de l'hépatite B

1. Epidémiologie	06
2. Description du virus HBV	
2.1. Classification	06
2.2. Structure	07
2.2.1. Génome	09
2.2.2. Capside	11
2.2.3. Enveloppe	11
2.2.4. Autres protéines	13
2.3. Propriétés physico-chimiques	16
2.4. Cycle viral	
2.4.1. Cycle viral cellulaire	17
2.4.2. Cycle viral dans l'organisme	18
3. Pouvoir pathogène du virus	19
3.1. Hépatite B aiguë	19
3.2. Hépatite B fulminante	20
3.3. Hépatite B chronique	20
3.4. Complications	22
4. Dépistage et diagnostic de l'hépatite B	22
4.1. Tests sérologiques	22
4.2. Tests moléculaires	25
5. Traitement	25
6. Prévention	27
6.1. Vaccin	27
6.2. Mesure d'hygiène	28

### Chapitre 3 : Les modes de transmission

Modes de transmission	29
1. Transmission sexuelle	29
2. Transmission verticale « mère-enfant »	29
3. Transmission parentérale	30

4. Transmission horizontale	30
-----------------------------	----

## **Partie 2 : Partie pratique :**

<b>1. Patients et méthodes</b>	
1.1. Type d'étude	31
1.2. Déroulement de l'étude	31
1.3. Echantillonnage	31
<b>2. Statistiques</b>	<b>31</b>
<b>3. Résultats</b>	<b>32</b>
<b>4. Discussion</b>	<b>38</b>
<b>Conclusion</b>	<b>39</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>40</b>
<b>Annexe</b>	<b>48</b>

## Liste des figures

---

<b>Figures</b>	<b>Titres</b>	<b>Pages</b>
Figure 1	Structure du foie.	2
Figure 2	Structure des particules virales du VHB.	8
Figure 3	Organisation du génome du VHB.	9
Figure 4	Les protéines de surface du VHB.	12
Figure 5	Régions des gènes préS1 et préS2 impliquées dans les différentes fonctions des protéines de surface.	13
Figure 6	Représentation schématique des domaines de la polymérase du VHB.	14
Figure 7	Formation d'une nouvelle protéine virale nommée HBSP par épissage de l'ARN.	16
Figure 8	Cycle viral du VHB.	18
Figure 9	Sexe ratio.	31
Figure 10	Tranches d'âge.	32
Figure 11	Présente les modes de transmission probable.	33
Figure 12	Modalités de découverte.	34
Figure 13	Patients ayant des personnes atteintes dans leurs entourages.	35
Figure 14	Partage des accessoires.	36

## Liste des tableaux

---

<b>Tableaux</b>	<b>Titres</b>	<b>Pages</b>
Tableau 1	Comparaison entre les virus d'hépatite.	5
Tableau 2	Les principaux virus de la famille des <i>Hepadnaviridae</i> .	7
Tableau 3	Diagnostic virologique.	25

### LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>Ac</b>	Anticorps.
<b>ADNccc</b>	ADN circulaire covalamment clos.
<b>ADNrc</b>	ADN relâché circulaire.
<b>Ag</b>	Antigène.
<b>AgHBc</b>	Ag de la capside «core» du virus de l'hépatite B.
<b>AgHBe</b>	Ag «e» du virus de l'hépatite B.
<b>AgHBs</b>	Antigène de surface du virus de l'hépatite B.
<b>Anti-HBc</b>	Anticorps dirigé contre la protéine core du virus de l'hépatite B.
<b>Anti-HBe</b>	Anticorps dirigé contre la protéine e du virus de l'hépatite B.
<b>Anti-HBs</b>	Anticorps dirigé contre la protéine de surface du virus de l'hépatite B.
<b>ARNm</b>	ARN messenger.
<b>ARNpg</b>	ARN pré-génomique.
<b>CHC</b>	Carcinome hépatocellulaire.
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire.
<b>DHBV</b>	Duck Hepatitis B Virus (virus de l'hépatite B du canard).
<b>GSHV</b>	Ground Squirrel Hepatitis Virus (infecte l'écureuil fouisseur).
<b>HHBV</b>	Heron Hepatitis B Virus (infecte le héron cendre).
<b>L</b>	Grande protéine (L = large) d'enveloppe du virus de l'hépatite B.
<b>M</b>	Protéine moyenne (M = médium) d'enveloppe du virus de l'hépatite B.
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé.
<b>ORF</b>	Open Reading Frame (cadre ouvert de lecture).
<b>S</b>	Protéine majeure (S = Small) d'enveloppe du virus de l'hépatite B.
<b>VHA</b>	Virus de l'hépatite A.
<b>VHB</b>	Virus de l'hépatite B.
<b>VHC</b>	Virus de l'hépatite C.
<b>VHD</b>	Virus de l'hépatite Delta.
<b>VHE</b>	Virus de l'hépatite E.
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine.
<b>WHV</b>	Woodchuck Hepatitis Virus (infecte la marmotte américaine).



***Introduction  
générale***

### Introduction

L'hépatite est une inflammation du foie, le plus souvent causée par une infection à un virus, parfois par l'alcoolisme, ou par une intoxication par un médicament ou par un produit chimique.<sup>1</sup>

L'hépatite B est une maladie infectieuse grave, extrêmement contagieuse, qui provoquerait plus de 600 000 décès par an dans le monde.<sup>2</sup>

D'après les derniers chiffres d'organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 2 milliards des personnes ont été infectées par l'hépatite B au cours de leur vie, soit environ 30% de la population mondiale.<sup>3</sup> Environ 350 à 400 millions d'entre eux ont une infection chronique et sont porteurs de l'antigène de surface du VHB, avec un risque élevé d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC).<sup>4</sup>

Le virus se retrouve, principalement, dans le sang et les fluides corporels, alors que des concentrations modérées sont relevées dans le sperme et les sécrétions vaginales, et des quantités plus faibles dans la salive, les larmes et la sueur des individus infectés,<sup>5</sup> le virus se transmet facilement par contact avec ces fluides et est 50 à 100 fois plus infectieux que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).<sup>6</sup>

Un vaccin contre l'hépatite B existe depuis 1981, son efficacité et son innocuité sont reconnues. C'est une stratégie qui a pour but de prévenir des millions de décès avant 2020 en assurant un accès plus équitable aux vaccins pour les personnes dans toutes les communautés.<sup>7</sup> 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.<sup>8</sup>

L'objectif de notre étude est de déterminer les principaux modes de transmission de l'hépatite B. Ce travail est structuré sur deux parties : la première partie théorique qui porte d'un part des généralités sur le foie et les hépatites virales et d'autre part sur le virus d'hépatite B et leur mode de transmission.

La deuxième partie est une partie pratique basée sur une étude observationnelle et prospective au sein de service des maladies infectieuses du CHU Constantine pendant deux mois, entre mai et juillet 2017.

*Partie*

*bibliographique*

# ***Chapitre 1***

## 1. Le foie

### 1. 1. Définition

Le foie est un organe essentiel du corps et le plus volumineux des glandes annexées au tube digestif. Il est situé dans la partie haute et droite de l'abdomen.<sup>9</sup>

Le foie traite l'élimination des toxines de tout l'organisme, Il constitue une véritable petite usine de transformation chimique, qui préserve le corps en le purifiant et protège le système immunitaire du risque de surcharges. De plus, il constitue l'élément fondamental du maintien d'un métabolisme équilibré et donc du contrôle du poids.<sup>10</sup>

### 1. 2. Structure du foie

Le foie pèse environ 1,5 à 2 kg, ce qui en fait l'organe interne le plus lourd de l'organisme.<sup>11</sup> Il est constitué par des cellules spéciales, les cellules hépatiques dont la caractéristique essentielle est d'être riches en un sucre appelé glycogène ; le foie apparaît ainsi comme l'organe essentiel de réserve de sucre dans l'organisme.

Les cellules du foie se groupent et forment des lobules séparés les uns des autres par les ramifications des vaisseaux du foie et par les voies biliaires.<sup>12</sup>

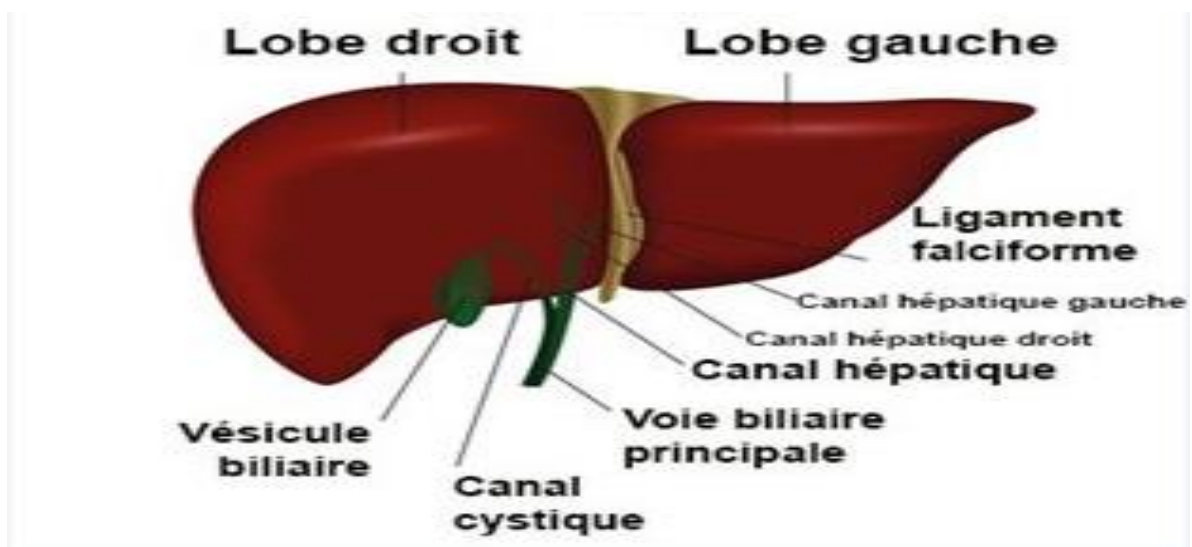


Figure 1 : Structure du foie.<sup>13</sup>

## 1. 3. Fonction du foie

Les missions du foie sont nombreuses. Il est responsable de la production des composants du sérum sanguin (albumine, lipoprotéines, cholestérol, facteurs de la coagulation sanguine) et il produit la bile en tant que glande exocrine. Il sert de réservoir de nutriments (glycogène), il joue un rôle métabolique important et est responsable de l'élimination de produits de dégradation métabolique ainsi que de la détoxification de substances endogènes et exogènes (ex. bilirubine, hormones stéroïdes, médicaments).<sup>14</sup>

## 1. 4. Les maladies du foie

De façon stéréotypée, la maladie du foie est associée à l'alcool ou aux drogues mais la vérité est toute autre. En effet il existe plus de 100 formes de la maladie du foie causées par divers facteurs et touchant tout le monde, des nourrissons aux adultes plus âgés.<sup>15</sup>

### 1. 4. 1. Les hépatites

Les hépatites sont des lésions inflammatoires du foie dont les causes peuvent être multiples, infectieuses, médicamenteuses, auto-immunes, etc... Les atteintes hépatiques aiguës d'origine virale sont fréquentes, souvent asymptomatiques, liées soit à une action cytopathique directe du virus causal, soit le plus souvent à la réaction immunitaire dirigée contre les cellules hépatiques infectées.

Les hépatites virales, bien que dues à des virus appartenant à des familles bien différentes, s'individualisent surtout par leur mode de transmission, leur évolution et la présence ou non d'un vaccin.<sup>16</sup>

### 1. 4.2. Cirrhose du foie

Le mot cirrhose se rapporte au remplacement des tissus normaux et sains du foie par des tissus cicatriciels non fonctionnels. La cicatrisation entraîne une obstruction de l'écoulement sanguin à travers le foie jusqu'à ce que le foie perde sa capacité de fonctionner. La cirrhose est un état qui a le potentiel de menacer la vie et qui peut causer une insuffisance hépatique.<sup>17</sup>

## 1.4.3 Cancer du foie

Le cancer du foie est un des cancers digestifs les plus agressifs et la première cause de mortalité, les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme. La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition. Un cancer qui débute dans le foie est un cancer primitif du foie. Un cancer qui se propage vers le foie à partir d'un autre organe est un cancer métastatique du foie.

Si le cancer a son origine dans le foie, il est souvent causé par le virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) ou il peut se développer dans les cas de maladie du foie avancée lorsque la cirrhose est présente. Le cancer primitif du foie est environ deux fois plus courant chez les hommes que chez les femmes.<sup>18</sup>

## 2. Les virus des hépatites virales

Les hépatites virales sont des infections du foie causées par des virus. Les principaux sont : les virus A, B, C, D, et E.

Le mode de transmission, la gravité et le potentiel évolutif des hépatites virales diffèrent selon le type de virus.

L'hépatite A est une maladie virale du foie dont la gravité varie en fonction de l'état de santé du malade. La maladie ne présente pas de forme chronique.

Le virus de l'hépatite A ou VHA est un virus de la famille des *Picornaviridae*.

L'hépatite B est facilement transmissible et peut infecter les personnes de tout âge. Cependant, les plus à risques sont les jeunes adultes et les adolescents. Les signes sont variables et la maladie peut évoluer vers des complications graves.

Le VHB appartient à la famille des *Hepadnaviridae* ; c'est le plus fréquent et le plus mortel des virus hépatiques dans le monde.

L'hépatite C est une maladie insidieuse et plus de 70% des sujets infectés ne savent pas qu'ils sont porteurs du virus.

Avant sa découverte en 1989, l'hépatite C était appelée hépatite « non A- non B ». Il s'agit d'un virus très résistant et souvent la maladie évolue vers la chronicité.

Le virus D (ou virus delta) est un virus défectif qui dépend du virus B pour sa multiplication.

L'hépatite D est une maladie du foie pouvant prendre la forme aiguë et la forme chronique.

Le vaccin contre l'hépatite B est la seule méthode de prévention de l'infection par le VHD.

L'hépatite E est souvent bénigne, sauf chez la femme enceinte qui peut avoir une hépatite fulminante. L'évolution ne se fait jamais vers la chronicité.

Les hépatites virales s'apparentent souvent à la grippe et se manifestent par de la fatigue, des maux de tête, de la fièvre, des douleurs musculaires...<sup>19</sup>

Tableau 1 : comparaison entre les virus des hépatites virales.<sup>20</sup>

Propriétés	Hépatite A	Hépatite B	Hépatite C	Hépatite D	Hépatite E
Famille	<i>Picornaviridae.</i>	<i>Hepadnavirus.</i>	<i>Flavivirus.</i>	<i>Satellites.</i>	<i>Hepeviridae.</i>
Génome du virus	ARN monocaténaire sans enveloppe.	ADN bi caténaire enveloppé.	ARN monocaténaire sans enveloppe.	ARN monocaténaire sans enveloppe provient du virus de l'hépatite B.	ARN monocaténaire sans enveloppe.
Transmission	Transmission or-fécale (injection de sang ou d'autre liquides contaminés).	Voie parentérale, verticale, horizontale et sexuelle.	Voie parentrale.	Voie parentérale.	Transmission or-fécale.
Traitement	Vaccin inactivés, les immunoglobulines offrent une protection temporaire.	Vaccin produit par manipulation génétique de levures.	Aucun.	Le vaccin contre le VHB offre une protection contre l'infection car la coinfection est nécessaire.	A l'étude.



# ***Chapitre 2***

### 1. Epidémiologie

#### Épidémies dans le monde

Les niveaux d'hépatite B varient grandement selon les régions de l'OMS, le fardeau étant le plus lourd dans la région africaine et dans la région du Pacifique occidental.

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

#### En Algérie

L'Algérie appartient à la zone de moyenne endémicité, avec une prévalence de l'AgHbs de 2,16% (1998, IPA/INSP), dans la population générale, 1,09% chez le donneur de sang, 1,8% à 2,2% chez la femme enceinte et 10,5% chez les hémodialyses.<sup>22</sup>

### 2. Description du virus de l'hépatite B

#### 2.1. Classification

La famille des *Hepadnaviridae* (pour « hepatotropic ADN virus ») rassemble des petits virus sphériques, essentiellement *hepatotropes*, enveloppes, à ADN partiellement bicaténaire présentant une étroite spécificité d'hôte. Ces virus sont les seuls virus à ADN (avec les *Spumaviridae* et les *Caulimoviridae*) qui répliquent leur génome par une étape de transcription inverse à partir de leur ARN viral. Cette famille se scinde en deux genres différents selon l'espèce hôte du virus (Tableau 2) :

Les avihepadnavirus et les orthohepadnavirus

Tableau 2 : les principaux virus de la famille des *Hepadnaviridae*.<sup>23</sup>

Virus	orthohepadnavirus	Hôte naturel	Infection chronique	Carcinome hépatocellulaire
VHB	orthohepadnavirus	Homme	Oui	Oui
WHV	orthohepadnavirus	Marmotte américaine	Oui	Oui
GSHV	orthohepadnavirus	Ecureuil fouisseur	Oui	Oui
DHBV	avihepadnavirus	Canard de Pékin	Oui	Non
HHBV	avihepadnavirus	Héron cendré	Oui	Non

Le représentant type de la famille des *orthohepadnavirus*, qui touchent les Mammifères, est le VHB. Celui-ci infecte l'homme<sup>23</sup> mais aussi expérimentalement d'autres primates comme le chimpanze<sup>24</sup>, le gibbon<sup>25</sup> ou encore le tupaïa belengrie.<sup>26</sup>

D'autres virus appartiennent aux *orthohepadnavirus* comme notamment le WHV (pour « Woodchuck Hepatitis Virus ») qui infecte la marmotte américaine<sup>27</sup> ou le GSHV (pour « Ground Squirrel Hepatitis Virus ») qui infecte l'écureuil fouisseur.<sup>28</sup>

Parmi les *avihepadnavirus*, qui touchent les espèces aviaires, se trouvent le VHB du canard (DHBV, pour « Duck Hepatitis B Virus ») qui infecte principalement le canard de Pékin<sup>29</sup> ou encore le HHBV (pour « Heron Hepatitis B Virus ») qui infecte le héron cendre.<sup>30</sup>

Comme nous le verrons par la suite, beaucoup de nos connaissances sur le VHB ont été obtenues en utilisant les modèles animaux de la marmotte ou du canard associés à leurs virus spécifiques.

## 2.2. Structure

Le VHB est un virus à ADN appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*<sup>31</sup>. La particule virale (virion) se compose d'une enveloppe extérieure lipidique et d'un noyau, une nucléocapside de forme icosaédrique composée de protéines. La nucléocapside entoure l'ADN viral et une ADN polymérase. Comme le VHC, il peut survivre à la dessiccation contrairement au VIH. Le VHB est toujours resté infectieux pendant quelques semaines alors que le VHC l'est après sept jours de dessiccation.

Le réservoir du VHB est humain et la contagiosité élevée du virus est 50 à 100 fois supérieure à celle du VIH. Dans le sang d'un malade en phase active de synthèse virale, on peut observer 3 types de structures :

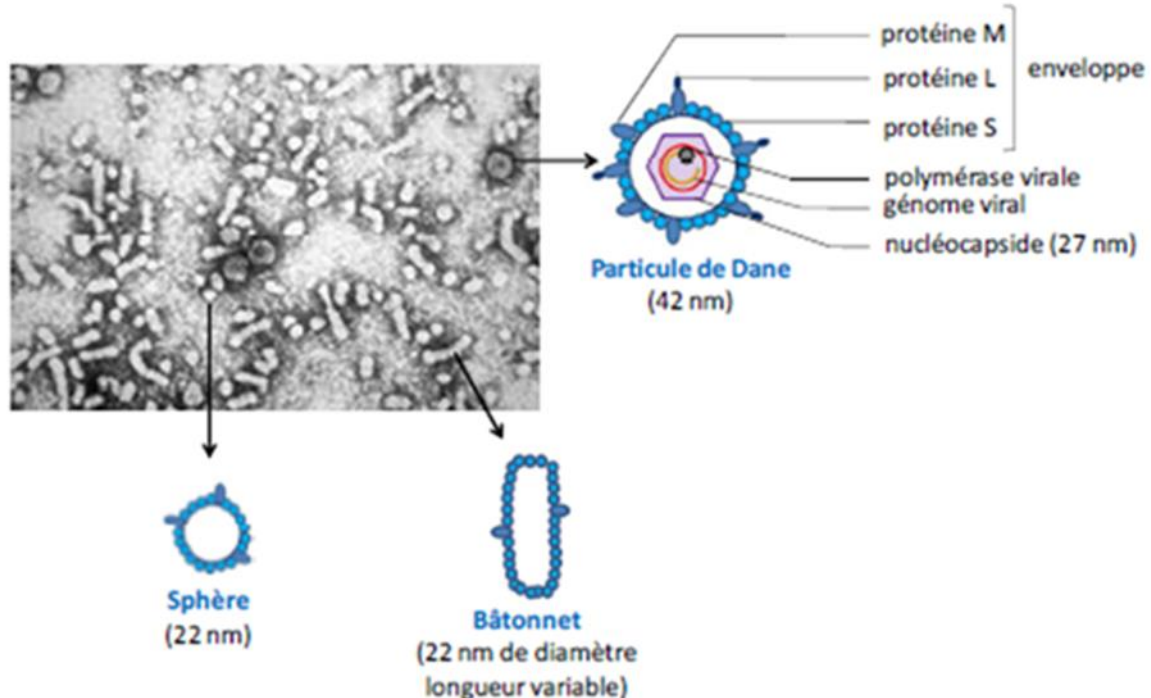


Figure 2 : Structure des particules virales du VHB.<sup>32</sup>

1. Des sphères de 22 nm de diamètre, constituées d'antigène HBs, non infectieuses.
2. Des tubules de 22 nm de diamètre et de 200 à 700 nm de long qui sont un empilement des sphères, non infectieuses.
3. Des «particules de Dane» de 42 nm de diamètre, correspondant aux particules virales complètes et infectieuses, constituées d'un noyau (nucléocapside contenant un ADN double brin associé à une ADN polymérase) mais aussi d'une enveloppe protéique.<sup>32</sup>

L'enveloppe extérieure contient des protéines qui protègent la structure virale, et lui permettent de pénétrer dans les cellules cibles. Ces particules ne sont pas infectieuses et sont composées de lipides et de protéines, qui font partie de la surface du virion, qu'on nomme l'antigène de surface (AgHBs), et qui est produit en excès au cours de la durée de vie du virus.<sup>33</sup>

2.2.1. Génome

Le génome du VHB est fait d'ADN circulaire, mais il est inhabituel parce que l'ADN n'est pas complètement bicaténaire. Une extrémité est liée à l'ADN polymérase du virus. Le génome se compose de 3020 à 3320 nucléotides (pour le brin le plus long) et de 1700 à 2800 nucléotides (pour le brin le plus court).<sup>34</sup> La partie enroulée en sens négatif, (non codante), est complémentaire de l'ARNm viral. L'ADN viral est retrouvé dans le noyau peu de temps après l'infection de la cellule. La partie d'ADN double brin est rendue complètement bicaténaire par l'appariement du brin (+) et l'élimination d'une molécule de protéine du brin (-) et d'une courte séquence d'ARN à partir du brin (+). Les bases non codantes se retirent de l'extrémité du brin (-) et les brins sont appariés. Il existe quatre gènes codants connus dans le génome, ils sont nommés C, X, P et S.<sup>35</sup>

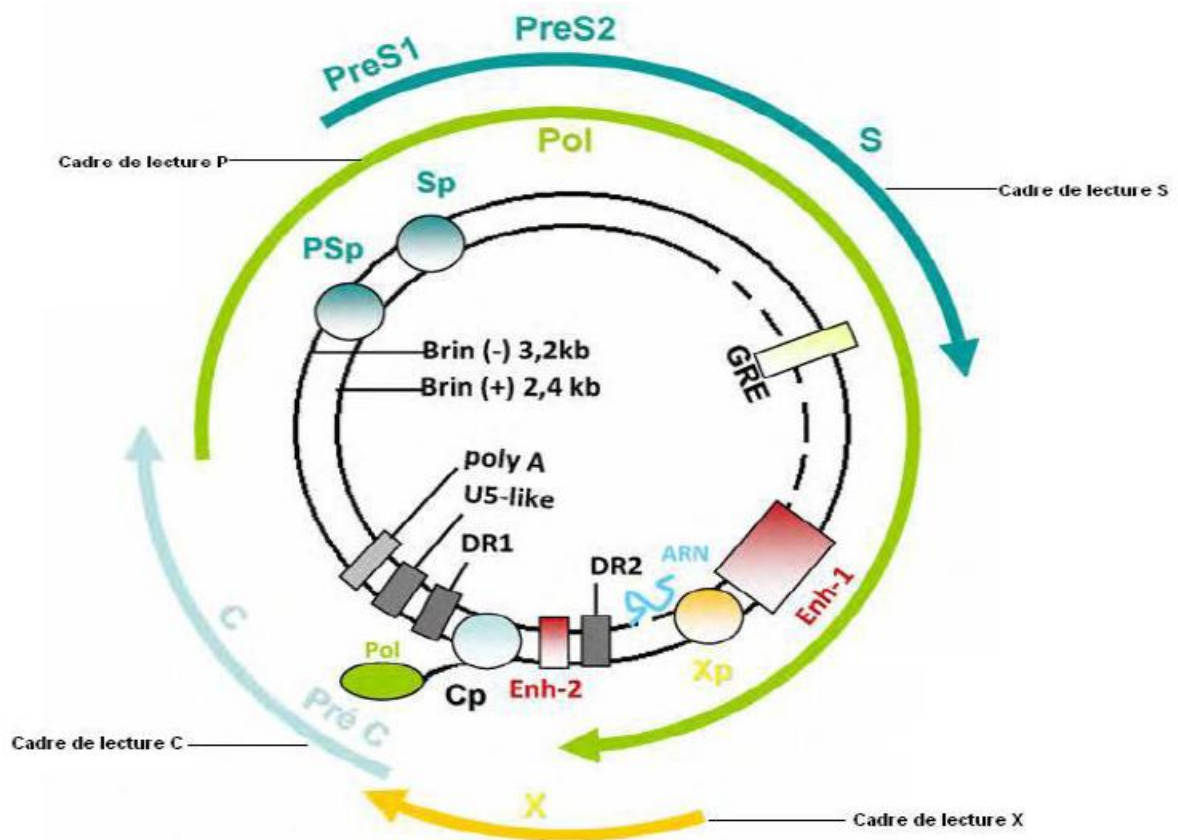


Figure 3 : Organisation du génome du VHB.<sup>36</sup>

**Gène PrÉS/S**

Le gène prÉS/S chevauche dans une autre phase ouverte de lecture le gène de la polymérase. Cette famille de gènes code pour trois glycoprotéines de surface, retrouvées associées à la double couche phospholipidique du réticulum endoplasmique après leur synthèse. Ces trois glycoprotéines, la grande (PrÉS1- PrÉS2-S), la moyenne (PrÉS2-S) et la petite (S ou HBs) sont retrouvées à la surface de l'enveloppe du VHB. Ces glycoprotéines participent à la formation de la particule virale et permettent la reconnaissance de l'hépatocyte par le virus. Elles jouent également un rôle important dans la réponse immunitaire de l'hôte. Avant l'avènement de la biologie moléculaire et du génotypage, le VHB était caractérisé par sérotypage à partir de trois domaines antigéniques localisés sur l'enveloppe virale « a/d ou y/w ou r », défini par exemple comme sérotype « adw » ou « ayw ». Aujourd'hui, le génotypage du VHB est le plus souvent réalisé pour caractériser le VHB par séquençage des gènes de l'enveloppe ou du génome complet.<sup>37</sup>

**Gène PréC/C**

Le gène préC/C chevauche en partie la région 5' du gène de la polymérase. Ce gène possède deux sites d'initiation de la traduction. La protéine, codée à partir du premier site d'initiation de la traduction, possède à son extrémité N terminale une séquence peptide-signal. Cette séquence est responsable de l'adressage de cette protéine (p25 ou PréC-C) vers le réticulum endoplasmique. Cette pré-protéine va subir une maturation post traductionnelle, par clivage protéolytique (en N et C-terminal), avant sa sécrétion sous forme d'une protéine de 16 kDa, l'AgHBe.

Le gène PréC/C code également pour la protéine de capsid (HBc) de 21 kDa, dont la traduction est initiée sur un AUG interne de cette séquence. L'expression de ce gène permet la synthèse de la capsid du VHB. Ces protéines, de localisation cytoplasmique, se dimérisent entre elles et s'associent pour former une structure icosaédrique dans laquelle le génome du VHB va se loger.

**Gène P**

Il recouvre la quasi-totalité du génome du VHB. Il code pour une protéine de 92 kDa, la polymérase virale. Cette protéine est constituée de quatre domaines : le domaine de la protéine terminale (TP) importante dans la réplication, la région espace non essentielle, mais

donnant une certaine flexibilité conformationnelle à la protéine, un domaine transcriptase inverse qui possède également une activité ADN polymérase ADN dépendante et un domaine RNase H dégradant les ARN des hybrides ADN/ARN après transcription inverse. Cette polymérase virale est à l'origine de nombreuses erreurs de « recopiage ».

Ces erreurs vont générer une « quasi-espèce » virale au sein de laquelle une ou plusieurs souches seront majoritaires.

### Gène X

Le gène X chevauche la région promotrice du gène de la capsidie et code pour la protéine HBx. Cette protéine de 17 kDa, de localisation essentiellement cytoplasmique, joue un rôle important dans la réplication du VHB. Elle a également un effet transactivateur sur de nombreux gènes cellulaires, dont des oncogènes.<sup>38</sup>

#### 2.2.2. Capsidie :

La protéine core (ou AgHBc) correspond à l'unité structurale de la capsidie virale. Son domaine N-terminal est impliqué dans la dimérisation et l'assemblage de 180 à 240 molécules. Permet de former une capsidie. 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 capsidie auraient lieu lors de la réplication de l'ADN à l'intérieur, fournissant ainsi un signal pour l'enveloppement de la nucléocapsidie. 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<sup>28</sup>. 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.<sup>39</sup>

#### 2.2.3. Enveloppe

Le VHB possède trois protéines de surface nommées S, M et L qui correspondent respectivement aux gènes S, preS2 et preS1. Elles ont une extrémité N-terminale différente et partagent la même extrémité C-terminale (Figure 4).

Les protéines de surface sont synthétisées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique ou 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.<sup>40</sup>

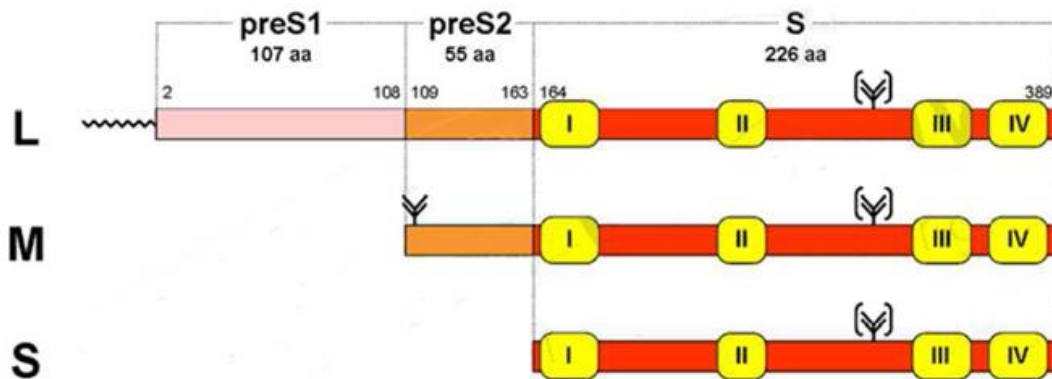




Figure 4 : Les protéines de surface du VHB.<sup>40</sup>

Les boîtes jaunes I, II, III et IV correspondent aux domaines transmembranaires des protéines,  et  correspondent respectivement aux sites de N-glycosylation et de myristylation potentiels.

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 secrétés. Comme mentionné précédemment, les particules de Dane contiennent les trois protéines alors que les filaments et les sphères ne contiennent pas la protéine L.<sup>40</sup>

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.<sup>41</sup>



C'est plus particulièrement le domaine preS1 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 (figure 5).

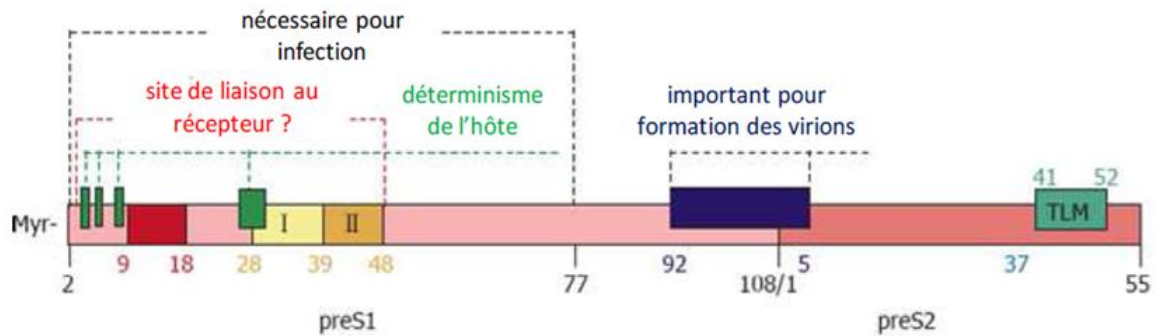


Figure 5 : Régions des gènes préS1 et préS2 impliquées dans les différentes fonctions des protéines de surface.<sup>41</sup>

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.

### 2.2.4. Autres protéines

#### 2.2.4.1. Protéine de l'AgHBe

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

L'expression des protéines pré-core et de l'AgHBe 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'AgHBe ont, d'ailleurs, été retrouvées chez de nombreux patients atteints de façon chronique. Comme ces souches mutantes sont fréquemment associées à des hépatites fulminantes, l'AgHBe pourrait avoir un rôle dans la répression de la réplication du virus.<sup>42</sup> L'AgHBe a aussi un rôle dans la modulation du système immunitaire comme nous le verrons par la suite.<sup>41</sup> 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.

### 2.2.4.2. 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 (Figure 6) :<sup>40</sup>

- 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 hyperconservé (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 (-).

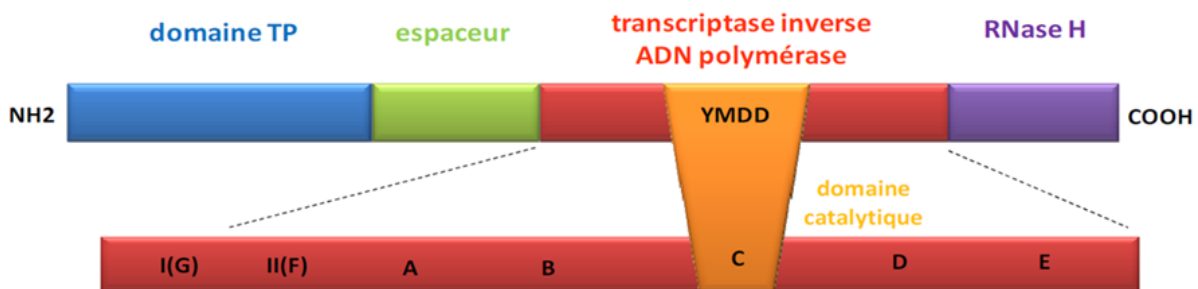


Figure 6 : Représentation schématique des domaines de la polymérase du VHB.<sup>40</sup>

Des co-facteurs cellulaires tels que le magnésium ou des protéines chaperons cellulaires (comme Hsp90, Hsp60, etc...) sont nécessaires au bon fonctionnement de la polymérase des hepadnavirus.<sup>43</sup>

**2.2.4.3. 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 de gène.<sup>44</sup> Elle est issue de l'ORFX et des anticorps dirigés contre elle ont été détectés chez certains patients infectés par le VHB.<sup>45</sup> Sa localisation cellulaire est assez controversée puisqu'elle a été tantôt décrite comme étant cytoplasmique et tantôt nucléaire.<sup>44</sup>

De nombreuses études ont et 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.<sup>46</sup>

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<sup>47</sup> alors qu'elle en a une dans les cellules HepG2.<sup>48</sup> 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 liées à l'ADNccc et le maintiennent donc dans un état « transcriptionnellement actif ».<sup>49</sup>

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 carcinogenèse.<sup>44</sup>

**2.2.4.4. Les protéines codées par des ARN épissés : exemple de HSPB**

HSPB est une protéine non structurale du VHB récemment découverte. Elle est codée par l'un des ARN issu de l'épissage de l'ARNpg. Elle est traduite à partir de l'AUG de la polymérase virale et sa séquence contient pour moitié la séquence de la polymérase virale et pour l'autre moitié une séquence originale (Figure 7).<sup>50</sup>

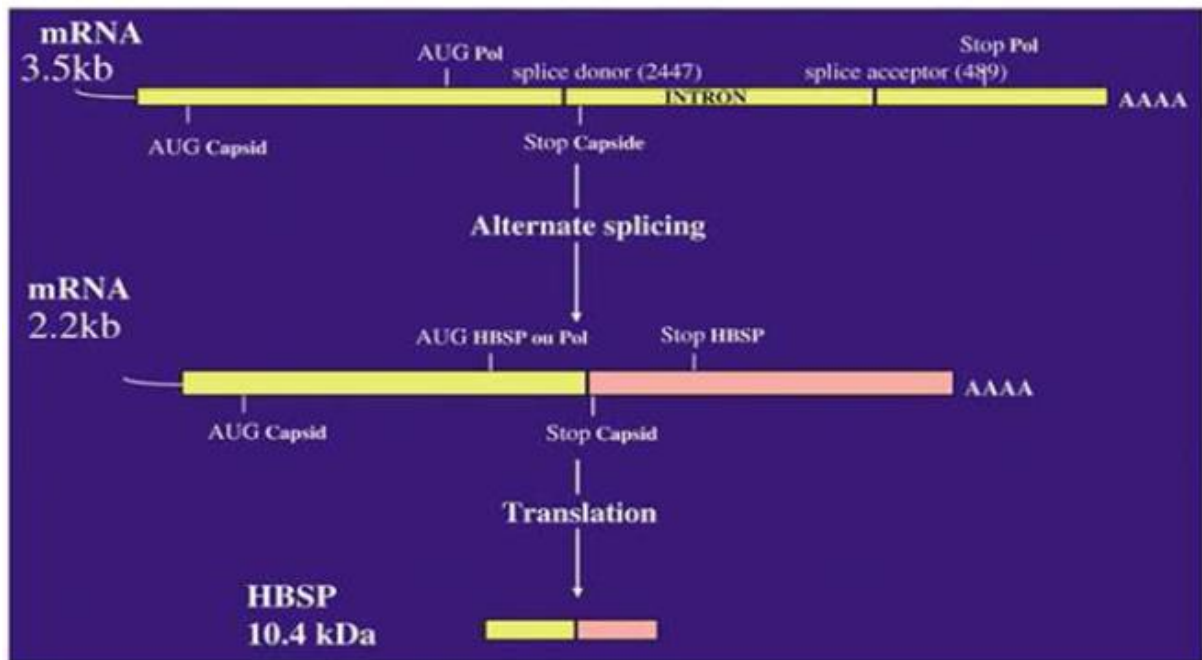


Figure 7 : Formation d'une nouvelle protéine virale nommée HBSP par épissage de l'ARN.<sup>50</sup>

La protéine HSBP a été retrouvée dans des biopsies de foie de patients atteints d'hépatite B chronique et des anticorps spécifiques ont également été mis en évidence dans le sérum d'environ 50 % des porteurs chroniques. Les données disponibles à l'heure actuelle suggèrent qu'HSBP serait impliquée dans la sévérité de la fibrose, pourrait induire l'apoptose et moduler la voie du TGF $\beta$ .<sup>50,51</sup>

### 2.3. 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.<sup>52</sup>

**2.4. Cycle viral****Cycle viral cellulaire**

Le virus complet pénètre dans les hépatocytes en se fixant sur des récepteurs spécifiques. Pendant ces 25 dernières années, de nombreux travaux ont tenté de caractériser les partenaires de fixation membranaire du VHB sur les hépatocytes aussi bien par des approches immunologiques que biochimiques. Plusieurs candidats récepteurs sur l'hépatocyte ont ainsi été évoqués (récepteur des asialoglycoprotéines, carboxypeptidase D, etc.).

Cependant à ce jour, la nature du récepteur au VHB n'est pas clairement connue. Après pénétration dans la cellule par endocytose, la nucléocapside migre vers le noyau, où elle délivre l'ADN viral. Le génome viral alors sous forme d'ADN circulaire relâché partiellement bicaténaire, ou ADNrc, sera réparé et converti en ADN double brin superenroulé, ou ADNccc (ou ADN « minichromosome ») sous forme épisomale. Ce dernier constitue la matrice de la transcription virale. C'est au cours de cette transformation du génome viral que cet ADN peut être intégré au chromosome cellulaire. L'ADN viral intégré ne permet pas la réplication du VHB, mais pourrait contribuer au processus de carcinogenèse hépatique observée au cours de l'infection virale.

L'ADNccc est transcrit en au moins quatre acides ribonucléiques (ARN) messagers, dont un est plus long que le génome lui-même. Les transcrits sont transportés dans le cytoplasme où ils sont traduits en protéines virales. Un de ces transcrits est l'ARN pré-génomique, qui sert de matrice à la réplication virale. En effet, les protéines de capsid se rassemblent autour de cet ARN pré-génomique dans le cytoplasme pour former la nucléocapside virale. Dans cette nucléocapside virale, l'ADN polymérase virale (P) recopie par transcription inverse l'ARN en un brin d'ADN, qui sera par la suite transformé en ADN partiellement bicaténaire. La nucléocapside s'enveloppe à la surface du réticulum endoplasmique où sont présentes les glycoprotéines d'enveloppe du VHB. Ce processus interrompt l'activité de l'ADN polymérase, ce qui explique qu'il y a un génome viral bicaténaire partiellement monocaténaire. Enfin, la particule virale complète est sécrétée de la cellule par exocytose.<sup>53</sup>

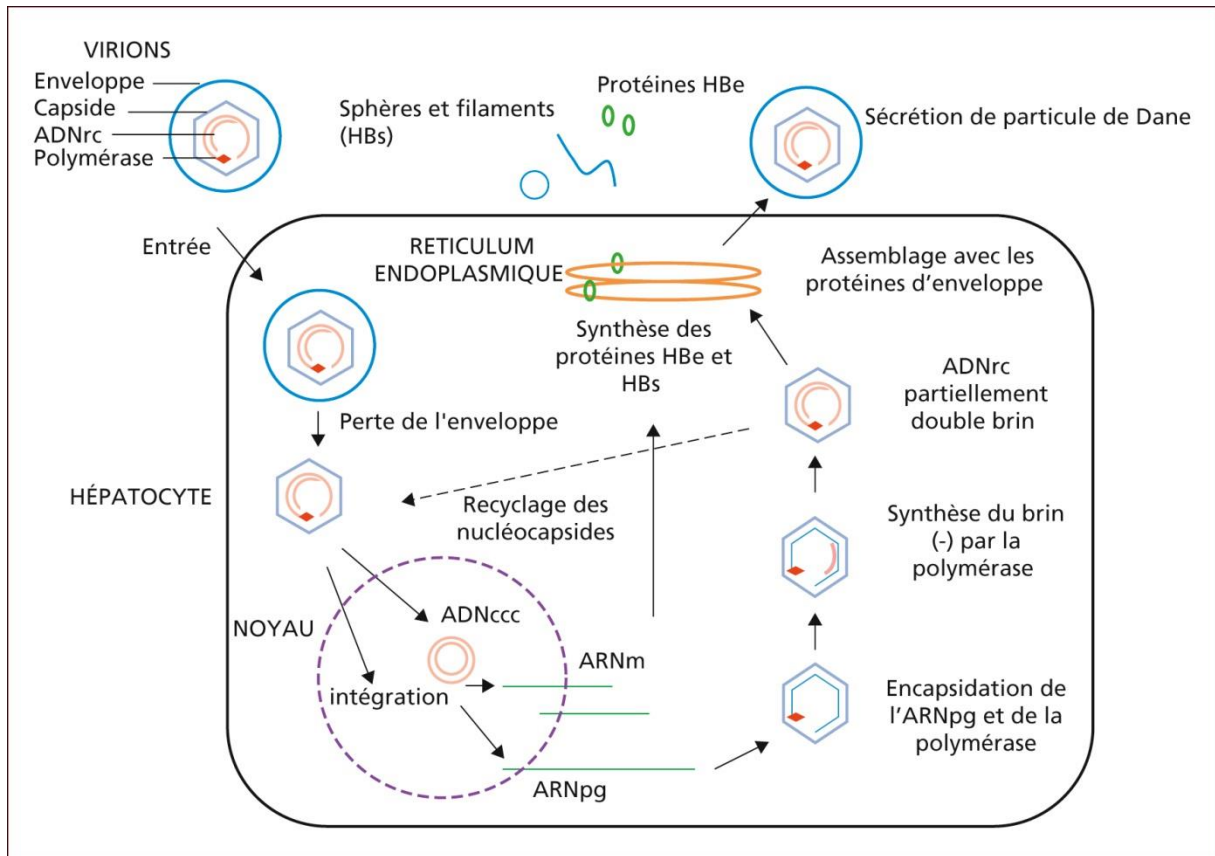


Figure 8 : Cycle viral du VHB.<sup>54</sup>

### Cycle viral dans l'organisme

Le virus pénètre dans l'organisme essentiellement par trois modes de transmission interhumains : la voie parentérale, la voie sexuelle et la voie maternofoetale. Son lieu de réplication primaire est l'hépatocyte du foie. Cependant, l'hypothèse d'une réplication virale dans les cellules souches hématopoïétiques a aussi été suggérée. L'ADN du VHB, les intermédiaires de réplication et/ou les transcrits viraux ont ainsi été détectés dans le tissu hépatique, mais aussi dans des cellules extrahépatiques, dont les cellules mononucléées du sang et de la moelle osseuse, mais également les cellules rénales. Si le rôle de ces compartiments extrahépatiques n'est pas clairement établi au cours de l'infection virale, les lymphocytes sont peut-être un réservoir permettant la pérennisation de l'infection virale et surtout l'infection des greffons hépatiques après transplantation lorsque la réplication du VHB n'est pas contrôlée préalablement.

Les études in vitro ont conduit à considérer que le VHB n'a pas d'effet cytotoxique direct sur la cellule infectée, même si de nombreuses protéines virales sont à l'origine d'une cytotoxicité. Il est cependant clairement établi que les lésions de l'hépatite B sont causées en

grande partie par la réponse immunitaire dirigée contre des antigènes viraux produits au cours de l'infection.<sup>55</sup>

Cette réponse immunitaire est vigoureuse, polyclonale et multispécifique dans l'hépatite aiguë, mais déficiente dans l'hépatite chronique, probablement à la suite d'une anergie lymphocytaire induite par une tolérisation par le VHB.<sup>56</sup>

### 3. Pouvoir pathogène du virus

L'infection par le VHB va entraîner obligatoirement une hépatite aiguë puis l'organisme va dans 90 % des cas guérir spontanément.<sup>57</sup> 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.<sup>58</sup>

L'évolution et le pronostic de l'infection par le VHB sont fortement influencés par l'âge au moment de la contamination, le taux de multiplication du virus et l'état des défenses immunitaires.<sup>59</sup> 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.

#### 3.1. Hépatite B aigue

L'hépatite virale B aiguë passe le plus souvent inaperçue, environ 90 % des personnes infectées ne présentent pas ou peu de symptômes et 10 % auront un ictère ("jaunisse"). L'atteinte évolue en 5 phases :<sup>60</sup>

- **Une phase d'incubation** d'environ 10 semaines où au cours de laquelle apparaît dans le sang l'antigène HBs (AgHBs).<sup>60</sup>

- **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.<sup>61</sup>

- **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-HBc de classe IgG.

### 3.2. 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.<sup>62</sup> L'évolution fulminante est plus fréquente en cas de co-infection par le virus delta et son association avec les mutants pré-C est discuté. 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.<sup>63</sup> En cas d'évolution spontanément favorable, le passage à la chronicité est exceptionnel.<sup>64</sup> Les IgM anti-HBc pouvant parfois être détectable en cas de réactivation, l'hépatite aigue B compliquée d'hépatite fulminante doit être distinguée d'une réactivation grave chez un patient ayant une hépatopathie chronique.<sup>64</sup>

### 3.3. Hépatite B chronique

C'est très souvent à ce stade que l'hépatite B est découverte car l'infection aiguë passe inaperçue chez la majorité des personnes infectées.



Comme nous l'avons déjà mentionné, moins de 5 % des adultes atteints d'hépatite B aiguë développent une infection chronique qui est défini par la persistance de l'antigène HBs (AgHBs) dans le sang pendant plus de 6 mois après la contamination.<sup>65</sup> Cela signifie que l'organisme n'a pas réussi à éliminer spontanément le virus.

Le VHB va évoluer par 4 phases lorsqu'il est dans l'organisme entraînant une atteinte du foie plus ou moins importante.<sup>66</sup> Cette atteinte du foie est caractérisée par la formation d'une fibrose.<sup>67</sup> 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).<sup>68</sup>

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.<sup>69</sup>

- **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.<sup>70</sup>

- **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.<sup>71</sup>

- **La phase de réactivation** : 20 à 30 % des porteurs non répliatifs peuvent présenter une réactivation spontanée de l'hépatite B, avec une élévation des transaminases et un taux 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).<sup>72</sup>

### 3.4. Complications

- La **fibrose** est un processus pathologique dans lequel les cellules du foie sont détruites et remplacées par du tissu fibreux non fonctionnel. Elle peut provoquer le développement d'une cirrhose puis d'un cancer.
- La **cirrhose** est une régénération anarchique du foie, associant un tissu cicatriciel fibreux (la fibrose) et des amas cellulaires ne respectant pas l'architecture initiale du foie. Elle est la conséquence d'une lésion prolongée du tissu hépatique.
- Plus la fibrose et la cirrhose s'étendent, plus elles ont de répercussions sur le fonctionnement du foie. On parle alors d'**insuffisance hépatique**.
- Le **carcinome hépatocellulaire**, ou CHC, est le plus fréquent des cancers primitifs du foie. Bien qu'amélioré par la détection précoce et les progrès thérapeutiques, son pronostic reste sévère. L'hépatite virale B est la première cause de CHC.<sup>73</sup>

## 4. Dépistage et diagnostic de l'hépatite B

Les outils virologiques utiles pour le diagnostic, le suivi et la prise en charge thérapeutique des hépatites virales liées au VHB sont à la fois **sérologiques** et **moléculaires**.<sup>74</sup>

### 4.1. Test sérologiques

Le test de dépistage d'une hépatite B se fait sur une simple prise de sang. Cet examen est réalisé, sur prescription médicale, dans l'ensemble des laboratoires d'analyses biologiques.

Après la contamination, rien n'apparaît dans les analyses pendant une période de dix jours à un mois : c'est ce qu'on appelle la « fenêtre sérologique ». Le délai de fiabilité du dépistage est de 3 mois après la prise de risque.

Les premiers marqueurs à apparaître concernent le virus lui-même, soit l'« antigène ». Ces marqueurs sont l'AgHBs et l'AgHBe.

Ensuite apparaît une succession d'anticorps dirigés contre différentes parties du virus : anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBe, anticorps anti-HBs.

Les marqueurs permettent de définir le stade d'évolution de l'infection en fonction du moment où le prélèvement sanguin est effectué et des différents marqueurs qui sont apparus.<sup>75</sup>

### **Marqueur sérologique :**

#### **➤ L'antigène de surface (AgHBs) et l'anticorps de surface (anti-HBs) de l'hépatite B**

La présence de l'AgHBs signe l'infection par le VHB. L'AgHBs se détecte dans le sérum entre une et douze semaines après l'exposition au VHB, avant l'apparition des symptômes ou l'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT).

La disparition de l'AgHBs est suivie par l'apparition de l'anticorps anti-HBs. Toutefois, chez certains patients, l'anti-HBs et l'AgHBs seront indétectables durant la période de latence sérologique. L'anti-HBs est considéré comme l'anticorps neutralisant et est reconnu comme un marqueur de protection contre la maladie et de guérison. Chez la plupart des patients, l'anti-HBs persiste toute la vie, ce qui confirme une immunité à long terme.

En cas de guérison de l'hépatite aiguë, l'AgHBs devient habituellement indétectable après quatre à six mois. La persistance de l'AgHBs plus de six mois signifie une infection chronique.

La coexistence de l'AgHBs et de l'anti-HBs a été rapportée jusque chez 24 % des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B. Dans la majorité des cas, les anticorps sont incapables de neutraliser les virions circulants. Ces individus doivent être considérés comme des porteurs chroniques du VHB.

L'anti-HBs sera le seul marqueur sérologique chez les individus qui ont une réponse immunitaire après la vaccination contre l'hépatite B.<sup>76</sup>

#### **➤ L'antigène (AgHBc) et l'anticorps (anti-HBc) du noyau (core) de l'hépatite B**

L'AgHBc est un antigène intracellulaire exprimé dans les hépatocytes infectés. Il n'est pas détecté dans le sérum, contrairement à l'anticorps anti-HBc qui peut être détecté durant l'évolution de l'infection à VHB.

Durant l'infection aiguë, l'anti-HBc de la classe des IgM prédomine. L'anti-HBc IgM est souvent le seul marqueur de l'infection à VHB durant la période de latence sérologique, entre la disparition de l'AgHBs et l'apparition de l'anti-HBs. L'anti-HBc IgM est généralement considéré comme un marqueur de l'infection aiguë à VHB. Il disparaît habituellement après quelques mois, au moment où apparaît l'anti-HBc IgG, mais peut demeurer détectable jusqu'à deux ans ou plus après l'infection aiguë. De plus, le titre de l'anti-HBc IgM peut augmenter à

un niveau détectable durant les exacerbations de l'hépatite B chronique, ce qui laisse croire erronément à une hépatite B aiguë.

L'anti-HBc IgG persiste avec l'anti-HBs chez les patients qui guérissent de l'hépatite B aiguë. Il persiste aussi en association avec l'AgHBs chez ceux qui évoluent vers une hépatite B chronique.

La présence simultanée de l'anti-HBc et de l'anti-HBs est synonyme d'une immunité contre le VHB acquise par une infection plutôt que par la vaccination.

Il est à noter que les laboratoires dosent les anti-HBc totaux et les anti-HBc IgM, mais non les anti- HBc IgG.<sup>77</sup>

### ➤ L'antigène e (AgHBe) et l'anticorps e (anti-HBe) de l'hépatite B

L'AgHBe est produit à partir de la protéine précore et de la protéine du core. L'AgHBe est généralement considéré comme le marqueur de la réplication et de la contagiosité du VHB. La présence de l'AgHBe est associée à des taux élevés d'ADN-VHB plasmatique et à un plus haut taux de transmission périnatale et de transmission professionnelle de l'infection à VHB

Chez les patients atteints d'une infection aiguë, la séroconversion de l'AgHBe à l'anti-HBe se produit tôt, avant la séroconversion de l'AgHBs à l'anti-HBs, Chez les patients atteints d'une infection chronique à VHB, la séroconversion de l'AgHBe à l'anti-HBe se produit entre quelques années et quelques décennies après le début de l'infection. La séroconversion de l'AgHBe à l'anti- HBe est associée à une diminution de la charge virale d'ADN-VHB dans le sang et à la rémission de la maladie hépatique chez la majorité des patients.

Des patients continuent d'avoir une maladie hépatique active après la séroconversion de l'AgHBe à l'anti-HBe. Ils peuvent présenter des taux peu élevés du virus sauvage et développer des variants du VHB. Ces variants résultent de mutations introduisant un codon d'arrêt au niveau du gène du précore ou une double substitution des nucléotides dans la région du gène promoteur du core qui empêchent ou réduisent la production d'AgHBe.<sup>78</sup>

Tableau 3 : diagnostic virologique.<sup>79</sup>

	Ag HBs	IgM anti- HBc	IgG anti- HBc	ADN VHB	Ag HBe	IgG anti- HBe	IgG anti- HBs
<b>Hépatite aiguë</b>	+	+	+	+	+/-	-	-
<b>Fin d'hépatite aiguë</b>	-	+	+	-	-	+	-
<b>Hépatite chronique active</b>	+	-	+	+	+	-	-
<b>Porteur inactif</b>	+	-	+	-	-	+	-
<b>Vaccination</b>	-	-	-	-	-	-	+
<b>Guéri</b>	-	-	+	-	-	+	+

#### 4.2. Tests moléculaires

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

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

Les techniques d'amplification par PCR (Polymerase Chain Reaction) du génome viral sont les plus sensibles et permettent également après séquençage de révéler des variants ou mutants.<sup>80</sup>

### 5. Traitement

L'infection par le VHB ne nécessite généralement pas de traitement parce que la majorité des adultes guérissent spontanément de l'infection.<sup>81</sup> Un traitement antiviral précoce n'est requis que pour moins de 1% des patients, dont l'infection a un cours particulièrement agressif ("hépatite fulminante") ou qui sont immunodéprimés.

Le traitement a pour but d'influer sur l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique en raccourcissant sa durée. Il permet occasionnellement d'éviter l'évolution vers la cirrhose et par conséquent éviter la survenue du carcinome hépatocellulaire. Le traitement interrompt la réplication du VHB et par conséquent, avance le moment de la séroconversion HBs.

Les personnes chroniquement infectées avec persistance d'un taux sérique élevé d'ALAT, un marqueur des lésions hépatiques, et un niveau élevé d'ADN viral du VHB sont des indications du traitement.<sup>82</sup>

Quoiqu'aucun des médicaments disponibles ne soit capable d'éliminer l'infection, certaines molécules peuvent arrêter la réplication du virus, et prévenir les atteintes du foie comme la cirrhose et le cancer du foie. Les traitements utilisés sont des médicaments antiviraux tels que la lamivudine, l'adéfovir et l'entecavir et les modulateurs du dispositif immunitaire tels que l'interféron alpha. Cependant, certaines personnes sont bien plus susceptibles de répondre que d'autres et c'est peut-être en raison du génotype du virus infectant ou de l'hérédité du patient. Le traitement agit en réduisant la charge virale, (la quantité de particules virales mesurée dans le sang), ce qui diminue la réplication virale dans le foie.<sup>83</sup>

La réponse au traitement comporte 3 phases :

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

Les nourrissons nés de mères connues comme porteuses de l'hépatite B peuvent être traités avec des anticorps contre le VHB (immunoglobulines hépatite B ou IgHB). Quand le traitement est administré avec le vaccin dans les douze heures qui suivent l'apparition, le risque de contracter l'hépatite B est réduit de 95%. Ce traitement autorise une mère d'allaiter son enfant sans danger.<sup>84</sup>

## **6. Prévention**

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

### **6.1. Vaccin**

Depuis 1982, on peut éviter l'infection grâce à un vaccin. Le vaccin contre l'hépatite B ne guérit pas les porteurs chroniques, mais il est efficace de 90 à 95% pour prévenir la naissance de cet état. Le vaccin anti-VHB est aussi le premier vaccin contre une infection sexuellement transmissible et peut être reconnu comme le premier vaccin contre un cancer.

#### **Schéma de la vaccination anti-VHB**

La cible dépend de la prévalence de l'hépatite dans le milieu reconnu. Elle est conseillée pour toute la population dans les pays de forte endémie mais peut concerner uniquement les personnes jugées les plus à risque dans les pays à faible endémie, même si cette attitude est discutée.<sup>85</sup>

Le schéma originellement prévu était le suivant :

- 3 injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourrissons), la seconde injection se fait un mois après la première et la troisième se fait 5 mois après la seconde.
- Rappel un an après la première injection
- Rappels l'ensemble des 5 ans

Le schéma aujourd'hui recommandé est le suivant :

- 2 injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourrissons), la seconde injection se fait un mois après la première.
- Rappel 6 mois après la première injection.
- Pour les personnes vaccinées avant l'âge de 25 ans et non exposées professionnellement, aucun rappel ultérieur ni aucun contrôle sérologique n'est préconisé.<sup>86</sup>

**6.2. Mesure d'hygiène**

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



# ***Chapitre 3***

**Mode de transmission**

L'infectiosité du VHB s'explique par sa présence et sa concentration élevée dans la plupart des liquides biologiques des personnes infectées :  $10^8$  à  $10^9$  virions par millilitre dans le sang,  $10^6$  à  $10^7$ /mL dans le sperme et les sécrétions vaginales,  $10^5$  à  $10^7$ /mL dans la salive. Il existe quatre principaux modes de transmission : la transmission sexuelle, parentérale, verticale et horizontale (essentiellement intrafamiliale sur une longue période de temps).

Chez les adultes, les comportements sexuels à risque, en particulier le multipartenariat, représentent un mode de transmission fréquent du VHB. Dans les pays occidentaux, où l'incidence la plus élevée est observée chez les jeunes adultes, les comportements sexuels à risque, en particulier les relations sexuelles entre hommes, sont responsables de la plupart des nouveaux cas.<sup>87</sup>

Les expositions percutanées à l'origine de transmission du VHB comprennent la transfusion de sang ou de produits sanguins, l'utilisation de matériel médical contaminé lors des soins, l'usage de drogues par voie intraveineuse, le tatouage et le piercing.<sup>88</sup>

**1. Transmission sexuelle**

Le VHB se transmet très facilement par contact sexuel, ce qui explique la proportion élevée de nouvelles infections chez l'adolescent et l'adulte dans les pays où l'endémicité de l'hépatite B chronique est faible ou intermédiaire<sup>74</sup>. Dans les pays où l'infection à VHB est fortement endémique, la transmission sexuelle ne représente pas un pourcentage important des cas, la plupart des gens ayant été déjà infectés dans leur enfance.<sup>89</sup>

**2. Transmission verticale «mère-enfant»**

La transmission périnatale de la mère infectée – positive pour l'AgHBs – au nouveau-né est une importante source d'infection à VHB dans de nombreux pays.<sup>90</sup> La transmission périnatale se produit habituellement au moment de la naissance; la transmission in utero est relativement rare et ne représente moins de 2 % des infections périnatales dans la plupart des études.<sup>91</sup> Rien n'indique que le VHB se transmette par l'allaitement maternel.<sup>92</sup> Le risque de transmission périnatale dépend de la présence de l'AgHBe dans le sang de la mère infectée par le VHB. Le risque d'infection chronique pour l'enfant est de l'ordre de 70 à 90 % lorsque la mère porte l'AgHBe et de l'ordre de 5 à 20 % dans le cas contraire.<sup>93</sup>

**3. Transmission parentérale**

Dans de nombreux pays, les injections pratiquées dans des conditions d'hygiène qui laissent à désirer constituent une source majeure de transmission du VHB et d'autres agents pathogènes véhiculés par le sang (VHC, VIH).<sup>94</sup> La transfusion est à l'origine de nombreux cas de transmission dans les pays où aucun dépistage des AgHBs n'est pratiqué sur les dons de sang.

Dans de nombreux pays en développement, près de 50 % des injections sont administrées avec des aiguilles et des seringues réutilisées sans stérilisation. En outre, une proportion importante des injections thérapeutiques, qui représentent environ 90 % des 12 milliards d'injections pratiquées chaque année dans le monde, ne sont pas nécessaires. Les médicaments injectables sont souvent mal utilisés et la plupart des médicaments donnés dans les établissements de soins de santé primaires peuvent être administrés oralement.<sup>95</sup>

Des pratiques fautives telles que la réutilisation de matériel médical ou dentaire contaminé, la non-application de mesures de désinfection et de stérilisation appropriées pour les matériels et les surfaces environnantes ou encore un mauvais usage des flacons multidoses peut également entraîner la transmission du VHB et d'autres agents pathogènes véhiculés par le sang. Par ailleurs, dans de nombreux pays, l'injection de drogues illicites est un mode courant de transmission.

**4. Transmission horizontale**

La transmission du VHB d'un enfant à un autre est le cas le plus fréquent.<sup>96</sup> Cette transmission se produit habituellement à domicile, mais aussi dans les crèches et à l'école.<sup>97</sup> Elle résulte le plus souvent du contact de lésions cutanées ou de muqueuses avec du sang ou des sécrétions de plaies<sup>98</sup>. Le virus peut également être transmis par contact avec la salive à la suite de morsures ou autres effractions cutanées et à la suite de la prémastication des aliments.<sup>99</sup> En outre, le virus peut être transmis par des objets, comme des serviettes ou des brosses à dents partagées, car il peut survivre plusieurs jours hors de l'organisme et se déposer en forte concentration sur les objets, même en l'absence de sang visible.<sup>100</sup>

*Partie  
pratique*

### **1. Patients et méthodes**

#### **1.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle et prospective qui s'est déroulée au niveau du CHU Ibn Badis de Constantine, pendant deux mois, entre mai et juillet 2017 au service des maladies infectieuses, sous la direction du Docteur Zartal.

L'objectif de notre étude était de déterminer les principaux modes de transmission de l'hépatite B.

#### **1.2. Déroulement de l'étude**

La consultation des patients atteints d'hépatite B se faisait tous les lundis et mardis en notre présence durant les mois de mai et juillet. Pour chaque malade, on a rempli une fiche de renseignements (Annexe) comportant les données suivantes : âge, sexe, facteurs de risque de transmission clairement authentifiés du VHB « transfusion de produits sanguins ou dérivés, toxicomanie, intraveineuse », et facteurs de risque de transmission moins bien identifiés « hijama, tatouage, profession de santé, soins dentaires, intervention chirurgicale ».

#### **1.3. Echantillonnage**

Nous avons interrogé durant les 2 mois 100 patients atteints d'hépatite B dont 36 étaient de sexe masculin et 64 de sexe féminin.

### **2. Statistique**

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

### 1. Résultats

Le questionnaire effectué, a inclut 100 patients, 64% de sexe féminin et 36% de sexe masculin. (Figure 9).

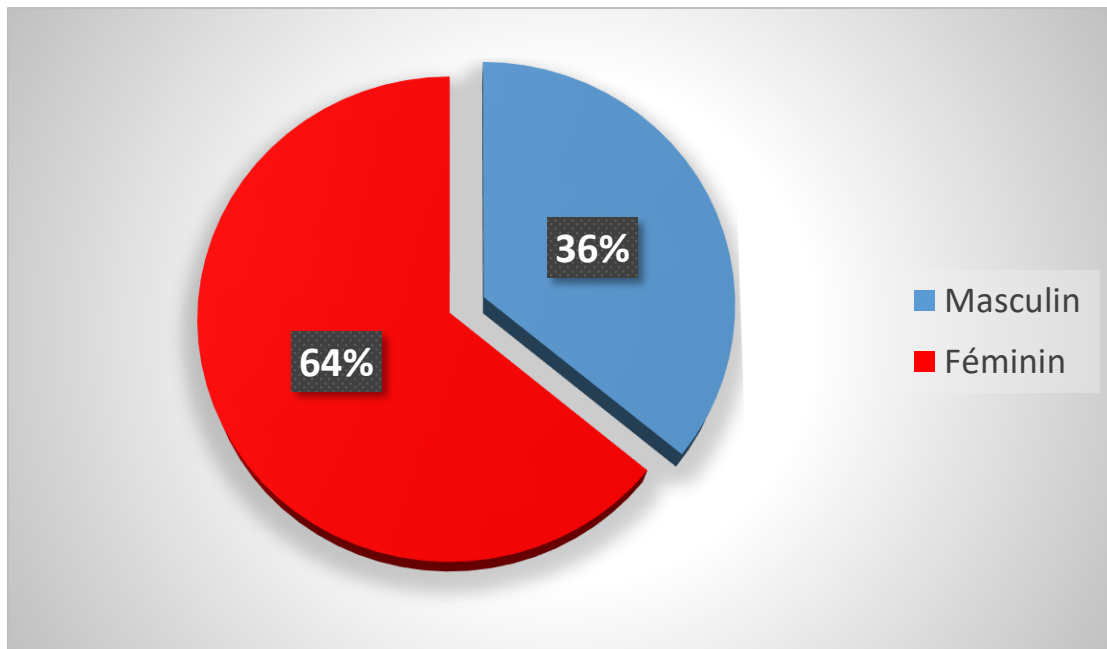


Figure 9 : sexe ratio.

Les tranches d'âge des deux sexes varient de 14 ans jusqu'à 70 ans voire plus. (Figure 10).

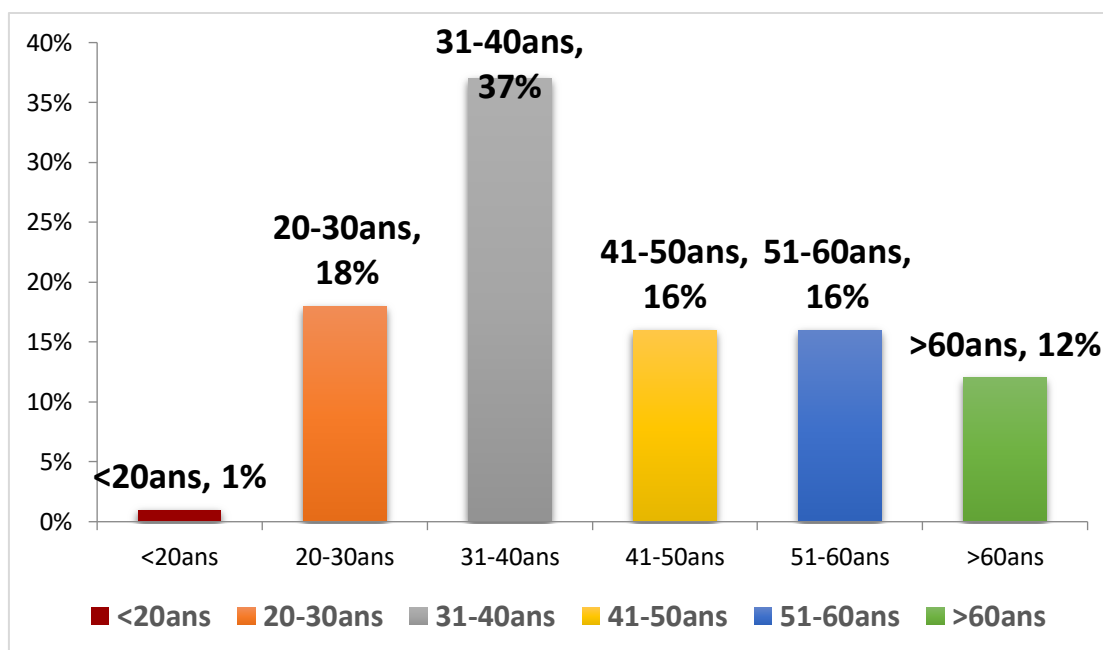


Figure 10: tranches d'âge.

L'étude du mode de transmission probable chez les patients est comme tel, sachant qu'un seul patient peut être infecté de plusieurs manières :

« La transfusion inclut 21 patients, les soins dentaires 72 patients, partage d'accessoires 85 patients, intervention chirurgicale 2 patients, professionnel de santé 3 patients, rapport sexuel non protégé 2 patients », en revanche, le mode de transmission par des matériels d'injection et le tatouage était inexistant chez la totalité des patients. (Figure 11).

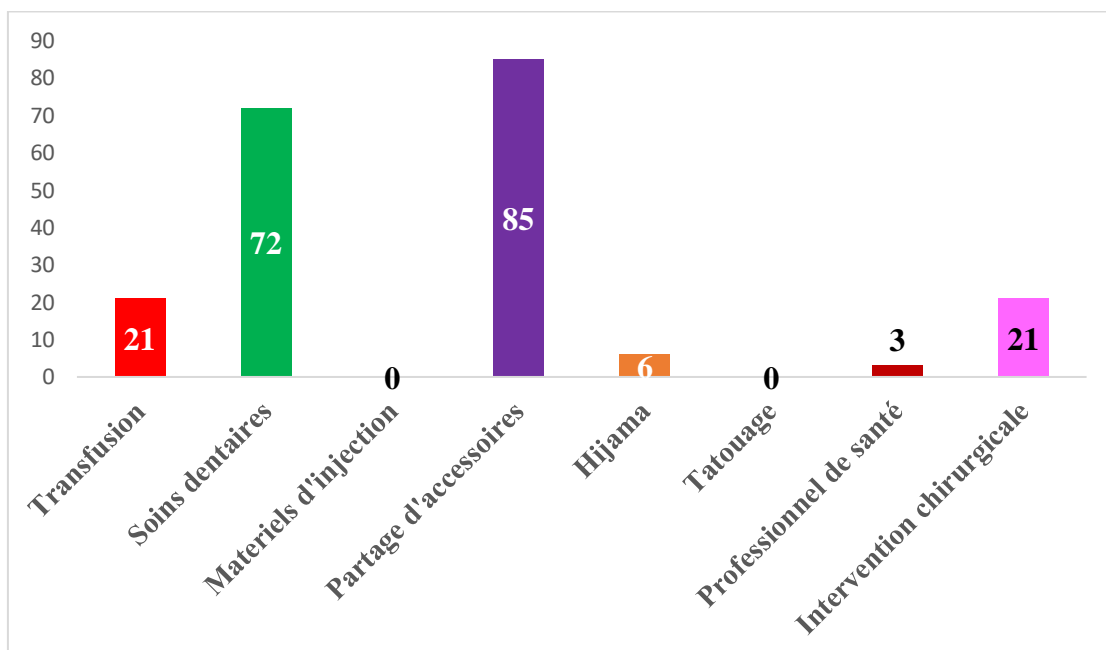


Figure 11 : les modes de transmission probable.



En dehors du bilan de grossesse qui inclus 36 femmes, **pour le mode de découverte**, on a conclu que les deux sexes partagent les mêmes modalités de découverte de l'hépatite B : « Bilan d'embauche 8%, bilan dentaire 2%, bilan réalisé dans le cadre d'une investigation 36%, bilan pré-opératoire 11%, don de sang 4%, bilan pré-nuptial 3% ». (Figure 12).

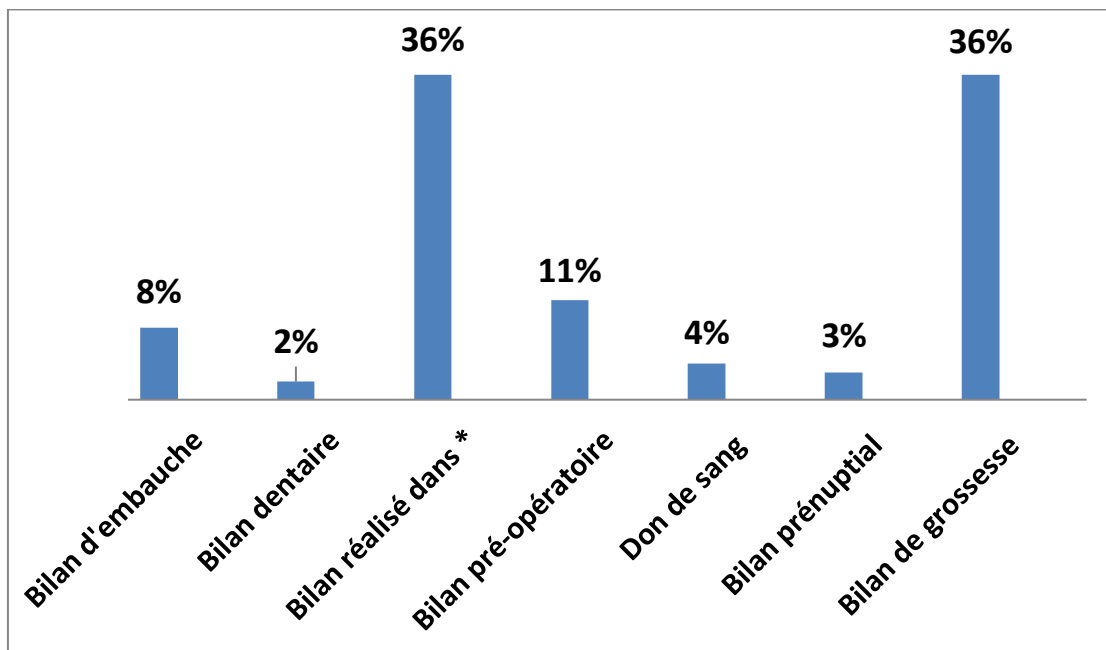


Figure 12 : modalités de découverte.

\* : le cadre d'une investigation.

Enfin, après les analyses demandées par le médecin, 24% **des patients avaient des personnes atteintes de l'hépatite B dans leur entourage** : «conjoint (7 patients) 29,16%, père (2 patients) 8,33%, mère (3 patients) 12,5%, enfant (2 patients) 8,33%, autre (10 patients) 41,66%. (Figure 13).

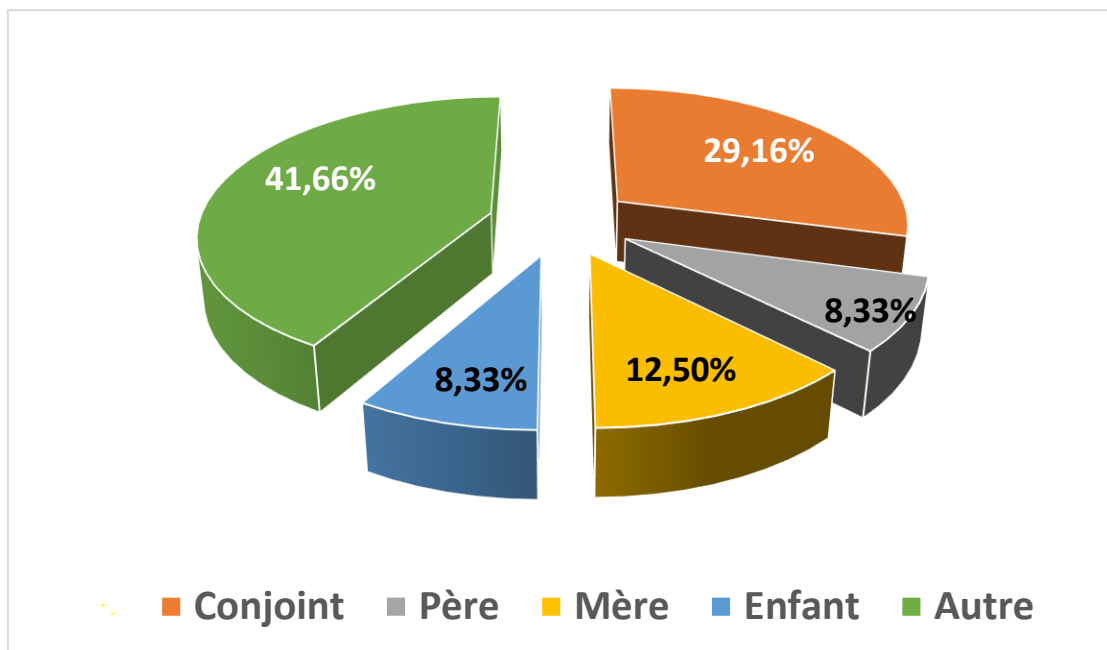


Figure 13: patients ayant des personnes atteintes dans leurs entourages.

85% des patients atteints de l'hépatite B ont **partagé des accessoires** à titre d'exemple : « ciseaux 8.23%, coupe-ongles 36,47%, rasoir 15,29%, brosse à dents 14,11%, boucles d'oreille 11,76%, pinces à épiler 14,11% ». (Figure 14).

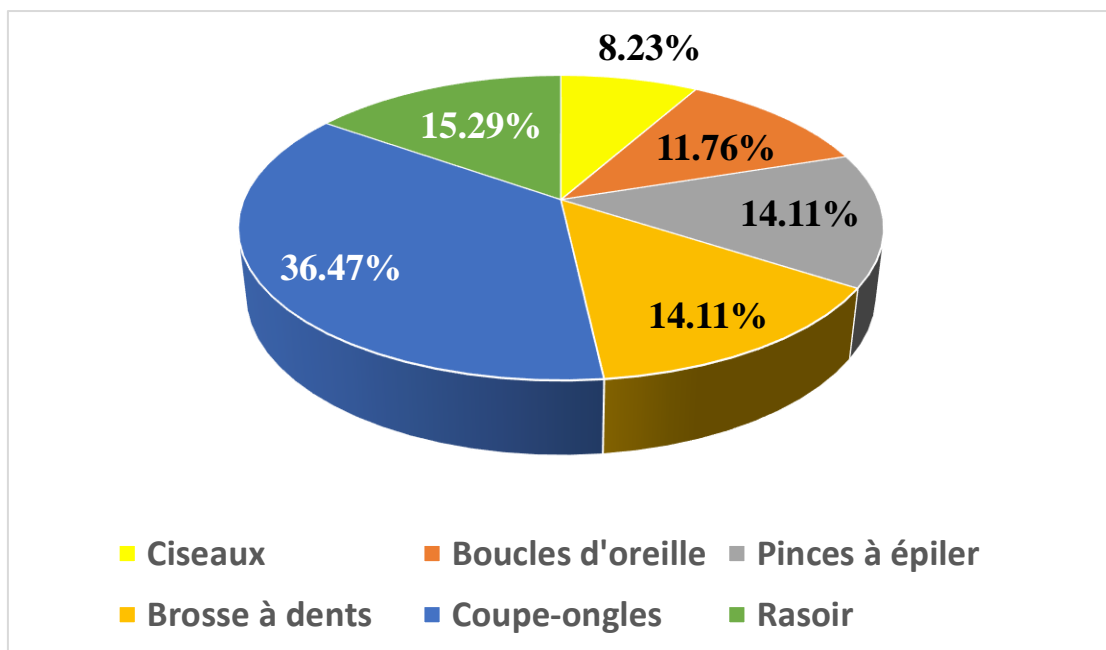


Figure 14 : partage des accessoires.

### 3. Discussion

Dans notre étude, les sujets du **sexe** féminin sont plus touchés (64%) par rapport au sexe masculin (36%). Ces résultats sont en contradiction avec les données de la littérature qui retrouve un sexe-ratio plus important pour les hommes. Cela est dû aux circonstances de découverte de l'AgHBs, particulièrement le bilan de grossesse (36%).

**Les tranches d'âge** des deux sexes vont de 14 à 70 ans. Sachant que l'hépatite B chronique reste le plus souvent asymptomatique pendant de nombreuses années ; ceci explique la découverte tardive de l'infection chronique à un âge avancé notamment entre 31-40 ans, comme le montre nos résultats (37%).

En revanche, le taux d'infection par le VHB chez les enfants est faible par rapport à celui des adultes. Ces résultats montrent que la transmission verticale « mère-enfant » est rare, ceci peut être expliqué par le fait la vaccination obligatoire antiVHB introduite en Algérie en 2003 est efficace.

Le partage d'accessoires et les soins dentaires occupent la première place dans **les modes de transmissions probables** par le VHB en raison d'insuffisance de stérilisation, surtout des matériels dentaires qui ne sont pas systématiquement décontaminés ou stérilisés entre chaque patient. Pour rappel, le VHB peut garder son pouvoir infectant pendant quelques semaines dans le milieu extérieur la contagiosité du virus est lié à sa présence dans la plus part des liquides biologiques des sujets infectés.

La majorité des patients consultés, ont découverts de manière fortuite qu'ils étaient porteurs du VHB l'hépatite B à travers des analyses médicales.

**24% des patients avaient des personnes atteintes dans leur entourage** ceci prouve que le virus se transmet probablement de manière horizontale par le sang et les liquides biologiques. La notion de transmission par les rapports sexuels non-protégés est faible (2%) probablement à cause du caractère tabou de ce mode de contamination.

***Conclusion***

### Conclusion

Si la prévalence de l'infection par le VHB est moyenne en Algérie, ces résultats montrent que cette infection y demeure un problème de santé publique. En effet nous constatons à travers nos résultats que l'ignorance à travers le partage d'accessoires peut être à l'origine de contaminations. Les recommandations du calendrier vaccinal sont mal appliquées, il est donc important de faire le point sur le statut vaccinal des individus. Les services de santé doivent également procéder à une sensibilisation sur le respect des mesures d'hygiène particulièrement dans les cabinets dentaires.

***Références  
bibliographiques***

## Références bibliographiques

---

- 1-RADERMACHER L, Guide pratique d'hémodialyse. 2004. CHU de LIEGE.
- 2- 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.
- 3- Organisation mondiale de la santé (OMS) 2010.
- 4- Réunion de consensus 10-11 septembre 2003 Anaes. Inserm. Vaccination contre le virus de l'hépatite B.
- 5- Hourieux R, Roingard C. virus de l'hépatite B. 2008 ; 12: 453-464.
- 6- Who ,2008.Hépatite B. Aide-mémoire Mise à jour en 2008 204.
- 7- Organisation mondiale de la santé (OMS) mai 2012.
- 8- <http://82.234.187.159/services/datavax/hb/pthbintr.htm>
- 9- Lacombe M, L'abrégé d'anatomie et de physiologie humaine, Edition Lamarre, 2015.
- 10- Heidn L, La santé du foie, Les Éditions Québec, septembre 2013.
- 11- Schwegler J, Runhild L, Le corps humain : anatomie et physiologie, Malone 2013.
- 12- Lacombe M, L'abrégé d'anatomie et de physiologie humaine, Edition Lamarre, 2015.
- 13- <http://www.docteurlic.com/encyclopedie/foie.aspx>
- 14- Schwegler J, Lucius R, Le corps humain : anatomie et physiologie, Malone 2013.
- 15- <http://www.liver.ca/fr/liver-disease/>
- 16- <http://www.microbes-edu.org/etudiant/hepatites.html>
17. [http://www.liver.ca/files/PDF/New\\_format\\_infosheets\\_\\_french\\_\\_2011/CLF\\_InfoSheet\\_CirrhoseFoie\\_F.pdf](http://www.liver.ca/files/PDF/New_format_infosheets__french__2011/CLF_InfoSheet_CirrhoseFoie_F.pdf).
- 18- <http://www.liver.ca/fr/liver-disease/>
19. Read more at <http://sante-guerir.notrefamille.com/sante-a-z/hepatites-l-hepatite-c-o64185.html#3bjvlAyw1FyCVZtZ.99>



## Références bibliographiques

---

- 20- Jean, M ; Christophe ; Stephane, B ; Frédérique, M ; Jaque, Z. Virologie humain et animal. Belgique 2005. P 144, 146
- 21- OMS Juillet 2017.
- 22- Janvier 2013 Santé-MAG.
- 23- Dane, D. S., Cameron, C., H. & Briggs, M. (1970). Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigenassociated hepatitis. *Lancet* 1, 695-8.
- 24- Dienes, H. P, Purcell, R. H, Popper, H. & Ponzetto, A. (1990). The significance of infections with two types of viral hepatitis demonstrated by histologic features in chimpanzees. *J Hepatol* 10, 77-84.
- 25- Lanford, R. E., Chavez, D., Rico-Hesse, R. & Mootnick, A. (2000). Hepadnavirus infection in captive gibbons. *J Virol* 74, 2955-9.
- 26- Walter, E., Keist, R., Niederost, B., Pult, I. & Blum, H. E. (1996). Hepatitis B virus infection of tupaia hepatocytes in vitro and in vivo. *Hepatology* 24, 1-5.
- 27- Summers, J., Smolec, J. M. & Snyder, R. (1978). A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 75, 4533-7.
- 28- Marion, P. L., Oshiro, L. S., Regnery, D. C., Scullard, G. H. & Robinson, W. S. (1980). A virus in Beechey ground squirrels that is related to hepatitis B virus of humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 77, 2941-5.
- 29- Mason, W. S., Seal, G. & Summers, J. (1980). Virus of Pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus. *J Virol* 36, 829-36.
- 30- Sprengel, R., Kaleta, E. F. & Will, H. (1988). Isolation and characterization of a hepatitis B virus endemic in herons. *J Virol* 62, 3832-9.
- 31- Zuckerman AJ, Hepatitis Viruses. In : Baron's Medical Microbiology (Baron S et al, eds. ) , Univ of Texas Medical Branch, 1996 (réimpr. 4th ed. ) [présentation en ligne]
- 32- Locarnini S, «Molecular virology of hepatitis B virus», dans *Semin. Liver Dis.* , vol. 24 Suppl 1, 2004, p. 3–10 [lien PMID lien DOI]
- 33- Howard CR, «The biology of hepadnaviruses», dans *J. Gen. Virol.* , vol. 67 (Pt 7), 1986, p. 1215–35 [lien PMID]

## Références bibliographiques

---

- 34- Kay A, Zoulim F, «Hepatitis B virus genetic variability and evolution», dans *Virus Res.*, vol. 127, no 2, 2007, p. 164–76 [lien PMID]
- 35- Beck J, Nassal M, «Hepatitis B virus replication», dans *World J. Gastroenterol.* , vol. 13, no 1, 2007, p. 48–64 [lien PMID]
- 36- [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010\\_Lille\\_Goffard\\_VHB/co/03\\_generalites.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Goffard_VHB/co/03_generalites.html)
- 37- Niesters HG, Pas S, de Man RA. Detection of hepatitis B virus genotypes and mutants: current status. *J Clin Virol* 2005; 34(suppl1):S4-S8.
- 38- Weil R, Sirma H, Giannini C, Kremsdorf D, Bessia C, Dargemont C, et al. Direct association and nuclear import of the hepatitis B virus X protein with the NF-kappaB inhibitor IkappaBalpha. *Mol Cell Biol* 1999; 19:6345-54.
- 39- Seeger C., M. B., Zoulim F. (2006). Hepadnaviruses. Edited by Fields.
- 40- Glebe, D. & Urban, S. (2007). Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J Gastroenterol* 13, 22-38.
- 41- Scaglioni, P. P., Melegari, M. & Wands, J. R. (1997). Biologic properties of hepatitis B viral genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame. *Virology* 233, 374-81.
- 42- Beck, J. & Nassal, M. (2007). Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol* 13, 48-64.
- Seeger, C. & Mason, W. S. (2000). Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 64, 51-68.
- 43- Bouchard, M. J. & Schneider, R. J. (2004). The enigmatic X gene of hepatitis B virus. *J Virol* 78, 12725-34.
- 44- 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.
- Levrero, M., Jean-Jean, O., Balsano, C., Will, H. & Perricaudet, M. (1990). Hepatitis B virus (HBV) X gene expression in human cells and anti-HBx antibodies detection in chronic HBV infection. *Virology* 174, 299-304.
- 45- Zoulim, F., Saputelli, J. & Seeger, C. (1994). Woodchuck hepatitis virus X protein is required for viral infection in vivo. *J Virol* 68, 2026-30.

## Références bibliographiques

---

46- Blum, H. E., Zhang, Z. S., Galun, E., von Weizsacker, F., Garner, B., Liang, T. J. & Wands, J. R. (1992). Hepatitis B virus X protein is not central to the viral life cycle in vitro. *J Virol* 66, 1223-7.

Reifenberg, K., Nusser, P., Lohler, J., Spindler, G., Kuhn, C., von Weizsacker, F. & Kock, J. (2002). Virus replication and virion export in X-deficient hepatitis B virus transgenic mice. *J Gen Virol* 83, 991-6.

47- Melegari, M., Scaglioni, P. P. & Wands, J. R. (1998b). Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 27, 628-33.

48- Belloni, L., Pollicino, T., De Iaco, R., Raffa, G., Squadrito, G., Raimondo, G., Levrero, M. (2007). HBx is recruited in vivo on the HBV minichromosome and potentiates HBV replication by influencing the epigenetic regulation of the cccDNA function. In International HBV meeting. Rome, Italy.

Cougot, D., Wu, Y., Cairo, S., Caramel, J., Renard, C. A., Levy, L., Buendia, M. A. & 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.

49- Soussan, P., Garreau, F., Zylberberg, H., Ferray, C., Brechot, C. & Kremsdorf, D. (2000). In vivo expression of a new hepatitis B virus protein encoded by a spliced RNA. *J Clin Invest* 105, 55-60.

50- Soussan, P., Tuveri, R., Nalpas, B., Garreau, F., Zavala, F., Masson, A., Pol, S., Brechot, C. & Kremsdorf, D. (2003). The expression of hepatitis B spliced protein (HBSP) encoded by a spliced hepatitis B virus RNA is associated with viral replication and liver fibrosis. *J Hepatol* 38, 343-8.

51- Claudine B ,2008 .Biologie - Santé aspects cliniques et épidémiologique des infections a virus de l'hépatite B en république centrafricaine.

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

53- Chisari FV. Hepatitis B virus transgenic mice: models of viral immunobiology and pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 206:149-73.

54- Copyright © 2017 JOHN LIBBEY EUROTTEXT

## Références bibliographiques

---

- 55- 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).
- 56- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012; 57:167–185.
- 57- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50:227–242.
- 58- McMahon BJ, 2004. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis*; 24:17–21.
- 59- 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.
- 60- 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
- 61- 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*.
- 62- 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.
- 63- Horney JT, Galambos JT, 1977. The liver during and after fulminant hepatitis. *Gastroenterology*. 73: 639-45
- 64- McMahon BJ, 2004. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis*; 24:17–21.
- 65- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, 2006. Hepatitis be antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 26:130–141.
- 66- Ganem D, Prince AM, 2004. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 350:1118–1129.
- 67- Liaw YF, 2005. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 25:40–47.
- 68- Lok AS, McMahon BJ, 2007. Chronic hepatitis B. *Hepatology*; 45:507–539.
- 69- Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D’Onofrio M, Martone E, Donato F, 2008. Longterm outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*

57:84–90

70- 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.

71- 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.

72- Crips Ile-de-France ©, mai 2014

73- Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact *J Clin Virol* 2005; 32: 102-112 [cross-ref]

74- OMS, Hépatite B Aide-mémoire N°204 - Juillet 2016

75- BOWDEN S., Serological and molecular diagnosis , *Seminars in Liver Disease*, vol. 26, no 2, 2006, p. 97-103.

Scott KRUGMAN., Viral hepatitis, type B. Studies on natural history and prevention re-examined, *The New England Journal of Medicine*, vol. 300, no 3, 1979,p. 101-106.

76- Takayuki MARUYAMA., Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection, *Gastroenterology*, vol. 106, no 4, 1994, p. 1006- 1015

77- ALTER H., Type B hepatitis: The infectivity of blood positive fore antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure , *The New England Journal of Medicine*, vol. 295, no 17, 1976, p. 909-913.

78- DEHEE A. (2003) Les différentes techniques de quantification des génomes viraux. *Revue Française des Laboratoires.*, 351, 23-29.

79- [http://www.medicine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE7/Item83\\_BSL/indexI1.htm](http://www.medicine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE7/Item83_BSL/indexI1.htm)

80- Hollinger FB, Lau DT, «Hepatitis B: the pathway to recovery through treatment», dans *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 35, no 4, 2006, p. 895–931 [lien PMID lien DOI]

81- Lai CL, Yuen MF, «The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points», dans *Ann. Intern. Med.*, vol. 147, no 1, 2007, p. 58–61 [lien PMID]

## Références bibliographiques

---

- 82- U. S. Food and Drug Administration. March 30, 2005. FDA Talk Paper: FDA Approves New Treatment for Chronic Hepatitis B. fda. gov. Retrieved on 11 Septembre, 2007.
- 83- Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Traitement de l'Hépatite Chronique B. *Revu Prat* 2005 ; 55 : 624-632.
- 84- Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M et als. Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe, *Lancet Infect Dis*, 2007;7 :410-419
- 85- L'Académie de médecine défend la vaccination contre l'hépatite B, Agence France-Presse, 12 février 2008.
- 86- Van H, Bruisten SM, Koedijk FD, et al. Molecular epidemiology of acute hepatitis B in the Netherlands in 2004: nationwide survey. *J Med Virol* 2007 ; 79 : 895-901.
- 87- Pillonel J, Brouard C, Laperche S, et al. Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par des agents infectieux. *Transfus Clin Biol* 2009; 16: 138-45.
- 88- Alter M. J., Margolis H. S. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *Med Clin North America*, 1990, 74: 1529 à 1541.
- 89- Williams I. et al. Hepatitis B virus transmission in an elementary school setting. *Journal of the American Medical Association*, 1997, 278: 2167 à 2169.
- 90- Beasley R. P. et al. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*, 1983, 3: 135 à 141.
- 91- Stevens C. E. et al. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *Journal of the American Medical Association*, 1987, 257: 2612 à 2616
- 92- Beasley R. P. et al. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet*, 1975, 2: 740 ET 741.

## Références bibliographiques

---

- 93- Beasley R. P. et al. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *American Journal of Epidemiology*, 1977, 105: 94 à 98.
- 94- Simonsen L. et al. Injections à risque dans les pays en développement et transmission d'agents pathogènes par le sang : mise au point, *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, Recueil d'articles, 2000, 2: 32 à 43.
- 95- Kane A. et al. Transmission des virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et de l'immunodéficience humaine par les injections à risque dans les pays en développement : estimations régionales modélisées. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, Recueil d'articles, 2000, 2 : 44 à 49.
- 96- Hutin Y. J. F., Chen R. T. La sécurité des injections : un défi mondial. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, Recueil d'articles, 2000, 2 : 5 et 6.
- 97- Williams I. et al. Hepatitis B virus transmission in an elementary school setting. *Journal of the American Medical Association*, 1997, 278: 2167 à 2169.
- 98- Shapiro C. N. et al. Hepatitis B virus transmission between children in day care. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1989, 8: 870 à 875.
- 99- Leichtner A. M. et al. Horizontal non-parenteral spread of hepatitis B among children. *Annals of Internal Medicine*, 1981, 94: 346 à 349.
- 100- Margolis H. S., Alter M. J., Hadler S. C. Viral hepatitis. In: Evans A. S., Kaslow R. A., (réd.). *Viral infections of humans. Epidemiology and control (Fourth Edition)*. New York, Plenum Publishing Corporation, 1997: 363 à 418.

***Annexe***



## Questionnaire

- Patient N° :                      / Sexe :                      / Age :
- Situation familiale : Célibataire  Marié  Divorcé
- Depuis quand vous avez cette maladie ?
- Comment l'avez-vous découverte ?
- Avez-vous des personnes atteintes dans votre entourage proche ?  
Père  Mère  Enfant  Conjoint  Autres
- Etes-vous un professionnel de la santé ? Oui  Non
- Avez-vous été hospitalisé pour des soins lourds ou avez-vous subi une intervention chirurgicale ? Oui  Non
- Avez-vous été transfusé ? Oui  Non
- Avez-vous subi des soins dentaires ? Oui  Non
- Avez-vous manipulé des seringues ou du matériel d'injection ?  
Oui  Non
- Avez-vous partagé un rasoir, brosse à dents, ciseaux, coupe-ongles, pinces à épiler, boucles d'oreille ? Oui  Non
- Avez-vous subi une hijama ? Oui  Non
- Avez-vous été tatoué ? Oui  Non

# ***Résumé***

## Summary

Hepatitis B virus (HBV) is a highly contagious human pathogen responsible for viral hepatitis B, which can be complicated by cirrhosis or hepatocellular carcinoma. It is an enveloped DNA virus belonging to the *Hepadnaviridae* family. There are four main modes of transmission: parenteral, sexual, vertical and horizontal. We carried out a statistical study on 100 patients who were taken in charge by the infectious diseases department of the CHU Constantine. The results of the study show that patients with an age between 31 and 40 years are the most affected by HBV, a female dominance is recorded. The most probable modes of HBV contamination are accessory and dental care.

**Key words:** HBV, mode of transmission, epidemiology.

## ملخص

فيروس التهاب الكبد B (VHB) هو الممرض البشري، المعدي للغاية، المسؤول عن التهاب الكبد الفيروسي B مثل تليف الكبد أو سرطان الكبد. وهو فيروس الحمض النووي المغلف ينتمي إلى عائلة *Hepadnaviridae*.

هناك أربعة أنماط رئيسية لانتقال VHB: الجنسي، الوريدية، الرأسي والأفقي الإرسال.

في دراستنا أجرينا دراسة إحصائية عن 100 مريض تم أخذهم من قبل قسم الأمراض المعدية في مستشفى الجامعة بقسنطينة. وتظهر نتائج الدراسة أن المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 31 و 40 عاما هم الأكثر تضررا من التهاب الكبد B، وسجلت هيمنة الاناث. وتشكل الملحقات ولوازم العناية بالأسنان الوسيلة الرئيسية لتلوث فيروس التهاب الكبد B.

**الكلمات المفتاحية:** التهاب الكبد B ، أسلوب انتقال، علم وبائيات.

## Le mode de transmission de l'hépatite B.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de master professionnel en  
Hygiène Hospitalière et Santé.

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un agent pathogène humain, très contagieux, responsable de l'hépatite virale B qui peut se compliquer de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire. Il s'agit d'un virus à ADN enveloppé appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*.

Il existe quatre principaux modes de transmission : la transmission parentérale, sexuelle, verticale et horizontale.

Nous avons réalisé une étude statistique sur 100 patients qui ont été pris en charge par le service des maladies infectieuses du CHU Constantine afin de déterminer comment ils avaient contracté l'hépatite B.

Les résultats de l'étude montrent que les patients un âgés entre 31 ans et 40 ans sont les plus concernés par le VHB. La principale circonstance de découverte de l'AgHBs est le bilan de grossesse, à l'origine d'une prédominance féminine. Les partages d'accessoires et soins dentaires constituent les principaux modes probables de contamination par le VHB.

**Mots clés :** le VHB, mode de transmission, épidémiologie.

**Laboratoire de recherche :** Service des maladies infectieuses (CHU Constantine).

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Prof. Boulahrouf A (Prof - UFM Constantine).

**Encadreur :** Dr. Khelifa F (Prof - De l'institut pasteur d'Algérie).

**Examineurs :** Dr. Khalili K (Dr - UFM Constantine).

Date de soutenance : 19/09/2017.