



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

Présenté par

**Mr Sekkil idriss aboubakr seddik**  
**Mr Belabbes mohamed**

Pour l'obtention du diplôme de

**Master en Sciences biologiques**

**Spécialité: Génétique fondamentale et appliquée**

Thème

***Etude virologique et  
épidémiologique de l'hépatite B***

Soutenue publiquement le .. /06/2020

Devant le Jury

Présidente	Dr. Laissouf Ahlem	MCB	Université de Mostaganem
Examineur	Mr Benali Sid Ahmed	MAA	Université de Mostaganem
Promotrice	Dr. Chiali Fatima Zohra	MCB	Université de Mostaganem



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

# Remerciements

**D'abord je  
remercie dieu  
de bien fait**

**Au terme de cette étude en achevant notre mémoire  
Nous voudrions exprimés notre sincère gratitude a notre  
encadreur « **Dr .Chiali** »**

**Qui me aidée pour faire se travaille là.**

**Et aussi nos remerciements s'adressent en particulière**

**Tous les enseignants de spécialité génétique**

**A tous ceux qui nous ont aidés et encouragés de près  
ou de loin**

**A tous ceux nous disons**

Mr Sekkil idriss aboubakr seddik

Mr Belabbes mohamed



## *Dédicace*

*Je dédie ce travail à deux personnes que j'aime le plus sur terre  
et auxquelles je ne cesserai de dédier tous mes succès :*

***Ma mère** cet ange de tendresse et de générosité, pardonne-moi  
chaque minute de souffrance que je t'ai causée durant ce dur  
labeur .*

***Cher père** qu'est toujours à mes côtés près de moi pendant mes  
moments de faiblesse celui qui a toujours su me reconforter et me  
consoler sans montrer les moindres sentiments.*

*Pour autant je le saurai se remercier pour tout ce que tu as fait  
pour moi.*

*Je tiens aussi à dédier ce modeste travail :*

*A ma grande **Sœur***

*A mon frère **Ilyes***

*A mes AMIS **Mansouri abdelkrim et Kharoubi mohamed***

*A mes amies et sans oublier celle qui a partagé le plaisir de ce  
travail avec moi mon binôme **Mohamed***

***Idriss***

## *Dédicace*

*C'est avec une immense joie que dédie ce modeste travail aux être les plus chers du monde **mon père et ma mère** (qu'ALLAH les protège) qui m'a soutenu pendant toute ma vie, grâce à leur appui et leur tendresse pour parcourir cette bonne partie de ma vie.*

*Ma dédicace est dirigée aussi à **mes frères, mes sœurs.***

*A mon binôme **Idriss** et tous mes amis*

*A tous les étudiants de ma promotion de 2eme année master  
Génétique fondamentale appliqué*

*Mohamed*

## *Résumé*

Le virus de l'hépatite B (VHB) est le plus petit virus animal enveloppé à acide désoxyribonucléique (ADN de 3200 paires de bases). Le VHB constitue le prototype de la famille des Hepadnaviridae . Les caractéristiques de ce virus sont sa haute spécificité d'espèce (l'homme et le chimpanzé) et de type cellulaire (l'hépatocyte), et sa structure génomique particulière (partiellement double brin) avec un mécanisme de réplication asymétrique impliquant une activité transcriptase inverse.

La méthode immuno-enzymatique de type ELISA constitue une technique de base pour le diagnostic de la maladie. Dans notre étude, sur 14 sérums testés, un cas a montré un résultat positif (présence des anticorps anti-VHB). Dans notre travail également nous avons réalisé une étude statistique sur 6 malades qui ont été pris en charge par le service d'épidémiologie du EPH Oued Rhiou (d'une période allant de 2019- 2020). Les résultats de l'étude montrent que les malades ayant un âge entre 29 ans et 40 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.

Finalement les préventions restent toujours les meilleurs moyens pour lutter contre cette maladie infectieuse tels que la sensibilisation et l'information de la population pour réduire les risques de transmission de cette maladie.

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

## *Abstract*

Hepatitis B virus (HBV) is the smallest enveloped animal virus with deoxyribonucleic acid (3200 base pair DNA). HBV is the prototype of the Hepadnaviridae family. The characteristics of this virus are its high specificity of species (man and chimpanzee) and cell type (hepatocyte), and its particular genomic structure (partially double-stranded) with an asymmetric replication mechanism involving transcriptase activity. reverse.

The ELISA-type enzyme-linked immunosorbent assay constitutes a basic technique for diagnosing the disease. In our study, out of 14 sera tested, one case showed a positive result (presence of anti-HBV antibodies). In our work we also carried out a statistical study on 6 patients who were taken care of by the epidemiology service of EPH Oued Rhiou (from 2019-2020). The results of the study show that patients aged between 29 and 40 years are the most affected by HBV, male dominance is recorded. Dental care and hospitalization are the main modes of infection with the HBV virus.

Finally, prevention is still the best way to fight this infectious disease, such as raising awareness and informing the population to reduce the risk of transmission of this disease.

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

## ملخص

فيروس التهاب الكبد B هو أصغر فيروس حيواني مغلف بحمض ديوكسي ريبونوكلييك (3200 زوج أساسي من الحمض النووي HBV). هو النموذج الأولي لعائلة Hepadnaviridae. خصائص هذا الفيروس هي خصوصيته العالية للأنواع (الإنسان والشمبانزي) ونوع الخلية (خلية الكبد) ، وبنيته الجينية الخاصة (تقطعت بهم السبل مزدوجة) مع آلية النسخ غير المتماثل التي تنطوي على نشاط النسخ. يعكس.

تشكل تقنية immuno-enzymatiques من نوع ELISA تقنية أساسية لتشخيص المرض. في دراستنا ، من بين 14 مصلاً تم اختبارها ، أظهرت حالة واحدة نتيجة إيجابية (وجود أجسام مضادة لـ HBV في عملنا ، أجرينا أيضاً دراسة إحصائية على 6 مرضى تلقوا الرعاية من قبل قسم الوبائيات في (EPH Oued Rhiou من 2019-2020). أظهرت نتائج الدراسة أن المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 29 و 40 عامًا هم الأكثر تضرراً من التهاب الكبد الوبائي ، حيث تم تسجيل هيمنة الذكور. تعتبر العناية بالأسنان والاستشفاء من الطرق الرئيسية للإصابة بفيروس HBV.

أخيراً ، لا تزال الوقاية هي أفضل طريقة لمكافحة هذا المرض المعدي ، مثل زيادة الوعي وإعلام السكان لتقليل مخاطر انتقال هذا المرض

الكلمات المفتاحية: التهاب الكبد ، فيروس التهاب الكبد B ، الانتقال ، التشخيص ، علم الأوبئة.

# *Table des matières*

Liste des abréviations .....	
Liste des figures .....	
Liste des tableaux et tableaux en annexe.....	
<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>

## **Partie I : Etude Bibliographique**

<b>I. Virus de L'hépatite B.....</b>	<b>2</b>
1. Généralité.....	2
2. Découvert de virus de L'hépatite B.....	3
3. Structure de la particule Virale.....	4
4. Génomes et protéines.....	6
4.1. Organisation du Génomes.....	6
4.1.1. Constitution du Génomes Virales.....	6
4.1.2. Cadres de lectures ouverts.....	6
4.1.3. Eléments régulateurs.....	8
4.2. Les protéines virales.....	9
4.2.1. Polymérase Virale .....	9
4.2.2. Les Protéines de Hbc et Hbe.....	10
4.2.3. Les protéines d'enveloppe.....	11
4.2.4. Les Protéines de Hbx.....	12
5. Le cycle viral.....	13
<b>II. La variabilité du VHB.....</b>	<b>15</b>
1. La variabilité du VHB.....	15
1.1. La Variabilité Génotypique.....	15
1.1.1. Génotype.....	15
1.1.2. Sérotype.....	16

1.2. La Variabilité Phénotypique.....	17
1.2.1. La variabilité du gène Pol.....	17
1.2.2. La variabilité du gène x.....	17
1.2.3. La variabilité du gène préS/S.....	17
1.2.4. La variabilité du gène PréC/C.....	18
<b>III. L'infection et traitement de L'hépatite B.....</b>	<b>19</b>
1. Les caractéristique pathogène du virus du VHB.....	19
1.1. Mode de transmission .....	19
1.1.1. Transmission Parentérale.....	19
1.1.2. Transmission Sexuel.....	20
1.1.3. Transmission Vertical.....	20
1.1.4. Transmission Horizontal.....	21
1.2. Evolution de la maladie .....	22
1.2.1. Hépatite aigue.....	23
1.2.2. Hépatite Fulminante.....	24
1.2.3. Hépatite Chronique.....	24
2. Traitement et Vaccination contre L'hépatite .....	26
2.1. Traitement Préventif (Vaccin).....	26
2.2. Traitement Curatif.....	26

## **Partie II : Matériel & méthodes**

1. Diagnostic .....	28
1.1. Patient .....	28
1.2. Définition et principe de test ELISA .....	28
2. Les échantillons .....	30
3. Matériels .....	30
4. Les réactifs .....	31
5. Mode emploi .....	32

5.1. Les étapes d'ELISA .....	32
5.2. Lecture .....	32

### **Partie III : Résultat et discussion**

1. Résultat de test Elisa .....	36
2. L'étude statistique .....	37
2.1. Répartition selon le sexe ratio.....	37
2.2. Répartition selon l'âge.....	38
2.3. Répartition selon les modes de transmission.....	39
3. Discussion.....	40

<b>Conclusion.....</b>	<b>43</b>
------------------------	-----------

<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>44</b>
--	-----------

<b>Annexes.....</b>	<b>52</b>
---------------------	-----------

## *Liste des abréviations*

**ADN**: Acide Désoxy-ribonucléique

**ARN**: Acide Ribonucléique

**ARNm**: Acide Ribonucléique messenger

**ARNpg** : ARN pré-génomique

**Aa** : Acide aminé

**AC** : anticorps

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

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

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

**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

**ACD** : Agent chimique dangereux

**CHC** : carcinome hépatocellulaire

**DHBV** : Duck Hepatitis B Virus

**DMEM** : Dulbecco's Modified Eagle's Medium

**DMSO** : Dymethylsulfoxide

**DR** : Direct Repeat

**EDTA** : Ethylene–Diamine–Tetra–Acetic acides

**ELISA** : enzyme linked immunosorbent assay : test immunoenzymatique

**EN** : Enhancer

**GRE** : Glycorticoid Response Element

**HRP** : L'hématome rétroplacentaire

**IFN** : interferon

**IGM** : Les immunoglobulines M

**IGG** : Les immunoglobulines de type G

**Kb** : Kilobase

**LHBs** : LargeHBs

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

**MHBs** : Medium HBs

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

**ORF** : Open Reading Frame (cadre ouvert de lecture)

**Pb** : Paire de bases  
**PBC** : Promoteur Basal du Core  
**PC** : précore  
**PC/C** : précore/core  
**pol** : polymérase  
**RE** : Réticulum Endoplasmique  
**S** : Protéine majeure (S = Small) d'enveloppe du virus de l'hépatite B  
**SHBs** : Small HBs  
**TIMP** : Inhibiteur tissulaire des metalloproteases  
**VHB** : Virus de l'Hépatite B  
**VIH** : Virus d'immunodéficience Humaine

## *Liste des figure*

Figure N° 1 : Représentation schématique du VHB.....	
Figure N°2 : Organisation génomique du virus de l'hépatite .....	
Figure N°3: Schéma de la région codant la polymérase du VHB.....	
Figure N° 4 : Structures des complexes d'AgHBc .....	
Figure N° 5 : Etapes de la synthèse de l'AgHBe .....	
Figure N°6 : Schéma de la région codant les trois protéines d'enveloppe (L, M, S).....	
Figure N°7 : Cycle virale de l'hépatite B (VHB) .....	
Figure N° 8: Répartition des génotypes du VHB.....	
Figure N° 9: Histoire naturelle de l'infection par le VHB.....	
Figure N° 10: Cinétique des marqueurs du VHB au cours de l'infection aiguë.....	
Figure N° 11: Le principe de la technique ELISA.....	
Figure N° 12 : Présentation d'un résultat positif du VHB .....	
Figure N° 13: Répartition selon le sexe ratio.....	
Figure N° 14: Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	
Figure N° 15: répartition des patients selon les modes de transmission.....	

## *Liste tableaux et Tableaux en annexe*

Tableau N° 1 : Principaux modes de transmission du virus de l'hépatite B.....

Tableau N°2 : Les différents réactifs utilisés.....

Tableau En annexe : Les résultats de bilan sérologique chez les deux sexes selon l'âge .....

# **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 .

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 .

L'objectif de notre travail porte sur une étude rétrospective au sein du laboratoire de Sérologie du EPH Oued rhiou 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. Et 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.

# **Partie I**

## **Etude Bibliographique**

## I. Virus de L'hépatite B :

### 1. Généralité :

Les hépatites virales sont des infections systémiques atteignant préférentiellement le foie et entraînant des altérations hépatocytaires, des lésions inflammatoires et une élévation des transaminases sériques. Outre l'Epstein Barr Virus, le cytomégalovirus et certains arbovirus qui n'atteignent que secondairement ou occasionnellement le foie, six virus répondent à cette définition : le Virus de l'Hépatite A (VHA), Virus de l'Hépatite B (VHB), Virus de l'Hépatite C (VHC), Virus de l'Hépatite Delta (VHD), Virus de l'Hépatite E (VHE) et le TTV (Transfusion Transmitted Virus) ,Parmi ces virus hépatotropes, seuls le VHB, le VHC et le VHD associé au VHB peuvent entraîner une hépatite virale chronique, pouvant se compliquer de cirrhose et de Carcinome Hépatocellulaire (CHC)[8].

Certains auteurs ont signalé que l'aptitude à détecter l'ADN du VHB dans le sérum a une valeur pronostique en ce qui concerne l'évolution des infections aiguës et chroniques dues au VHB [9,10] , La méthodologie peut permettre la détection de l'ADN du VHB après clairance de l'AgHBs [11] ou la détection du VHB en l'absence de marqueur sérologique , Cependant, on n'a pas encore établi de relation entre les marqueurs sérologiques et les taux d'ADN du VHB [12].

L'efficacité du traitement antiviral utilisé pour les patients porteurs du VHB peut aussi être évaluée grâce aux marqueurs sérologiques ou par une mesure de la fonction enzymatique du foie. Néanmoins, le dosage quantitatif de l'ADN viral du VHB dans le sérum ou le plasma est considéré comme la mesure la plus directe et la plus fiable de la réplication virale [13], On a montré qu'une chute rapide et persistante des taux d'ADN du VHB chez des patients recevant un traitement à base d'interféron alpha, de lamivudine ou de Ganciclovir est un facteur prédictif d'évolution favorable sous traitement [14].

La surveillance des taux d'ADN du VHB permet de prédire le développement d'une résistance à la lamivudine. Par conséquent, un test quantitatif offrant un dosage de l'ADN du VHB est un outil utile que l'on peut utiliser en association avec d'autres marqueurs sérologiques lors de la prise en charge d'une infection par le VHB.

## 2. Découvert de Virus de L'hépatite B :

La première épidémie enregistrée d'hépatite B est observée par Lurman en 1885 : un foyer de variole a été signalé à Brême en 1883 et 1 289 employé des chantiers navals ont été vaccinés avec la lymphé d'autres personnes ; après plusieurs semaines, et jusqu'à huit mois plus tard, 191 des travailleurs vaccinés sont tombés malades et ont présenté un ictère, une hépatite sérique a alors été diagnostiquée. Les autres employés, inoculés avec des lots de lymphé différents, sont restés en bonne santé. La publication de Lurman, aujourd'hui considérée comme un exemple classique d'étude épidémiologique, prouve que la contamination lymphatique était à l'origine de l'épidémie. Plus tard, de nombreux cas similaires sont signalés à la suite de l'introduction, en 1909, des aiguilles hypodermiques, utilisées et réutilisées de nombreuses fois pour l'administration de Salvarsan dans le traitement de la syphilis [15].

L'existence d'un virus est soupçonnée dès 1947 [16], mais le virus n'est découvert qu'en 1963 quand Baruch Blumberg, un généticien travaillant alors au NIH américain, met en évidence une réaction inhabituelle entre le sérum d'individus polytransfusés et celui d'un aborigène australien. Il pense avoir découvert une nouvelle lipoprotéine dans la population autochtone, qu'il désigne sous le nom d'antigène « Australia » (connu plus tard sous le nom d'antigène de surface de l'hépatite B, ou AgHBs) [17]. En 1967, Blumberg publie un article montrant la relation entre cet antigène et l'hépatite. Le nom HBs s'imposera par la suite pour désigner cet antigène. Pour la découverte de l'antigène et pour la conception de la première génération de vaccins contre l'hépatite, Blumberg recevra le prix Nobel de médecine en 1976 [18].

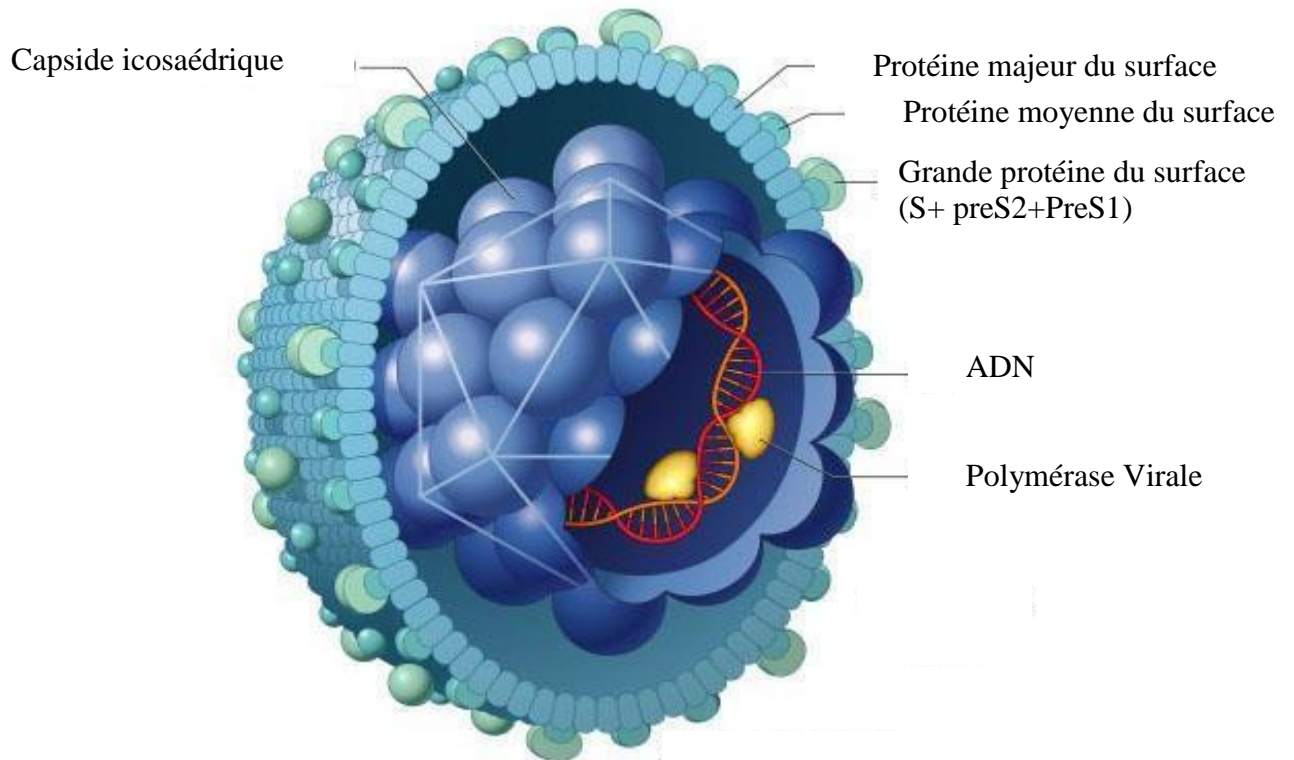
Les particules virales sont observées en 1970, au microscope électronique [19], Le génome du virus est séquencé en 1979 [20] et les premiers vaccins sont expérimentés en 1980 [21], Différents génotypes (au moins neuf, notés de A à I) sont identifiés, et leur répartition géographique étudiée [22.23], L'étude en 2018 de 12 génomes du virus dans des ossements vieux de 800 à 4 500 ans, combinée à des résultats moins complets sur 304 autres squelettes anciens, retrace l'évolution du virus et sa parenté avec des virus de l'hépatite B chez les grands singes, La répartition géographique des génomes anciens n'est pas identique à la répartition actuelle mais elle est compatible avec ce qu'on sait des migrations humaines à l'âge du bronze et à l'âge du fer. La dérive génétique est estimée à  $8-15 \times 10^{-6}$  substitutions de nucléotides par site et par an, ce qui implique pour la racine de l'arbre généalogique des virus de l'hépatite B un âge compris entre 8 600 et 20 900 ans.

### 3. Structure de la particule Virale :

Après la découverte de l'Ag Australia par Blumberg dans le plasma d'un aborigène australien au début des années 1960, la présence de cet antigène sera identifiée comme marqueur de certaines des hépatites virales post transfusionnelles. La notion de virus de l'hépatite B et d'antigène HBs (AgHBs) apparaîtra quelques années plus tard [24]. En 1970, Dane identifie en microscopie électronique des particules virales dans le sérum d'un patient atteint d'hépatite [25].

Les particules de Dane (**Fig.01**) sont des structures sphériques ayant un diamètre externe d'environ 42 nm qui circulent dans le sang à une concentration pouvant atteindre 10<sup>10</sup> 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 [26].
- d'une nucléocapside icosaédrique de 27 nm environ formée par l'assemblage de 120 dimères d'une protéine nommée Core (ou AgHBc).
- 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 [27].



**Figure 1 :** Représentation schématique du VHB.

L'assemblage des protéines HBc en homodimères forme la capsidie icosaédrique qui enferme le génome et la polymérase virale. Les différentes formes de protéines de surface (AgHBs) s'assemblent et se lient à la membrane du RE cellulaire pour former l'enveloppe virale.

## 4. Génomes et Protéines :

### 4.1. Organisation du génome :

#### 4.1.1. Constitution du génome viral :

Le génome du VHB est extrêmement compact étant donnée sa petite taille (3221 pb maximum pour le génotype A qui est le plus long) et la présence de 4 cadres de lecture et de nombreux éléments de régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle [28] .

Le génome du VHB est un ADN circulaire, partiellement double brin et non fermé de manière covalente, La numérotation du génome est artificiellement commencée au site de restriction EcoRI dans la région préS2. Les 2 brins sont inégaux et l'ADN circulaire est fermé de façon non covalente. Le brin de polarité négative (-) est le plus long. Une polymérase est liée de façon covalente à son extrémité 5'. Le brin de polarité positive (+) est incomplet. Son extrémité 5' est complémentaire de l'extrémité 5' du brin (-) sur quelques paires de bases afin de garantir la forme circulaire du génome [29,30].

#### 4.1.2. Cadres de lectures ouverts :

Une autre particularité du VHB est que le génome viral possède quatre cadres de lecture ouverts chevauchants Tous situés sur le brin (+) [31] (Fig.02) :

S : les 3 protéines de surface : Small (SHBs : domaine S), Medium (MHBs : domaines S et préS2) et Large (LHBs : domaines S, préS2 et préS1)

C : la protéine core et l'Antigène HBe (AgHBe : domaines core et précore).

P : la polymérase.

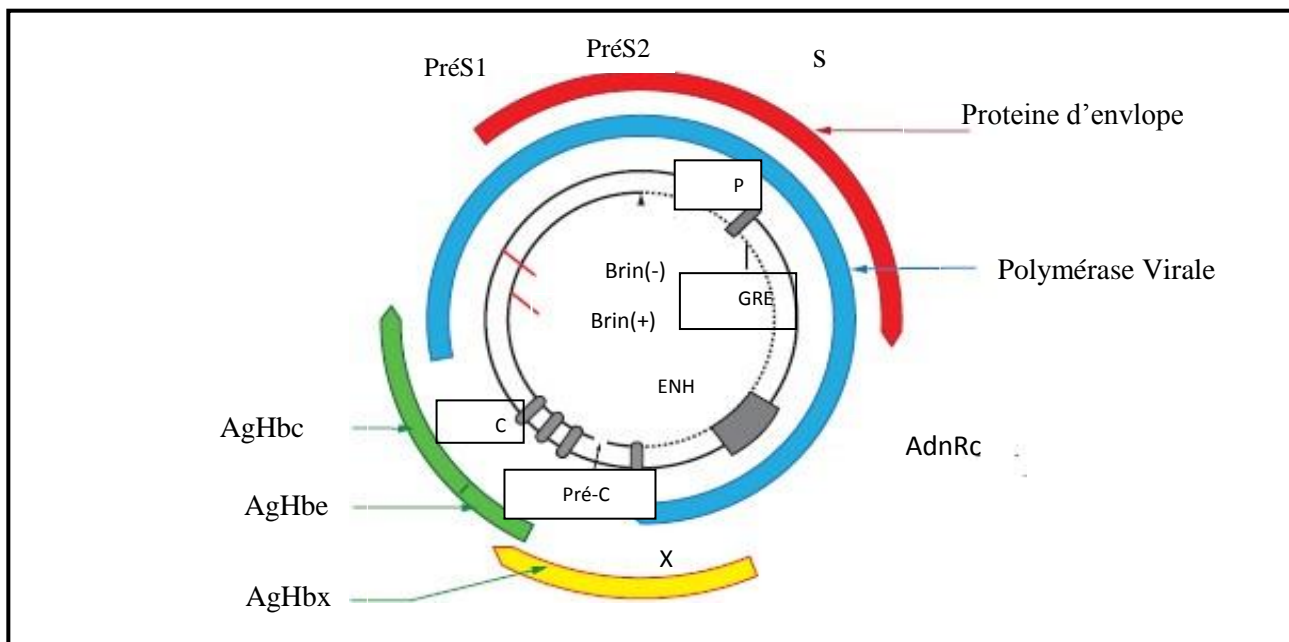
X : protéine X.

Le gène P qui code pour la polymérase virale (Pol) à activité transcriptase inverse couvre 80 % du génome et chevauche, au moins partiellement, tous les autres cadres de lecture ; la fin du gène X qui code pour la protéine X chevauche le début du cadre C. Cette capacité génétique est aussi augmentée par le fait que les quatre cadres de lecture codent en fait pour sept protéines virales distinctes. Le virus augmente sa complexité génétique en jouant sur les sites d'initiation de la transcription des acides ribonucléiques messagers (ARNm) et l'utilisation de codons d'initiation

(ATG) alternatifs de la synthèse protéique pour générer plusieurs protéines à partir du même cadre de lecture. Ainsi, le cadre S code pour trois protéines, la grande protéine de surface (L ou PréS1), la moyenne protéine de surface (M ou PréS2) et la protéine de surface majeure (AgHBs).

Le cadre C code pour deux protéines, la protéine pré-C/C (qui générera l'AgHBe) et la protéine C (protéine de capsid ou AgHBc).

Chaque nucléotide du VHB participe donc au codage d'au moins une protéine virale et parfois jusqu'à quatre protéines distinctes. De plus les éléments de régulation chevauchent eux aussi des cadres de lecture. Cette extrême complexité est expliquée par la petite taille du génome du VHB, mais impose également des contraintes quant aux variations que le génome peut tolérer [32].



**Figure 02 :** Organisation génomique du virus de l'hépatite B (VHB, Hepatitis B Virus). Le génome VHB est un génome à acide désoxyribonucléique (ADN) de 3200 nucléotides comportant quatre phases de lecture ouverte codant pour les principales protéines virales : protéine C (AgHBc), protéine pré-C/C (AgHBe), protéines d'enveloppe (AgHBs, préS2, préS1), polymérase virale (Pol) à activité transcriptase inverse, protéine X (AgHBx). La position des éléments de régulation est indiquée. GRE : glucocorticoid responsive element ou élément de réponse aux glucocorticoïdes ; Enh : enhanceur ou amplificateur d'expression ; DR : direct repeat ou répétition directe ; TATAA : boîte « TATA ». Le déterminant « a » code pour les anticorps neutralisants anti-HBs induits par la vaccination. Le motif YMDD est situé au niveau du site actif de la Pol.

#### 4.1.3. Eléments régulateurs :

La transcription de l'ADN est médiée par la présence de séquences régulatrices virales (**Fig.02**) Parmi celles-ci, les séquences EN1 et EN2 pour Enhancer I et II qui permettent d'activer la transcription de l'ensemble des ARN viraux via différentes cytokines hépatiques notamment, et de certains gènes hôtes intervenant dans la régulation du cycle cellulaire [33] , La séquence GRE (Glucocorticoïde Responsive Element), située dans le gène S, permet d'augmenter jusqu'à cinq fois l'activité transcriptionnelle via EN1 [34] , Enfin une séquence PRE (Post-transcriptional Regulatory Element) est probablement impliquée dans la régulation de l'épissage des ARN viraux et l'export des ARNm viraux non épissés vers le cytoplasme [35].

VHB possède quatre promoteurs et deux *enhancers* de la transcription :

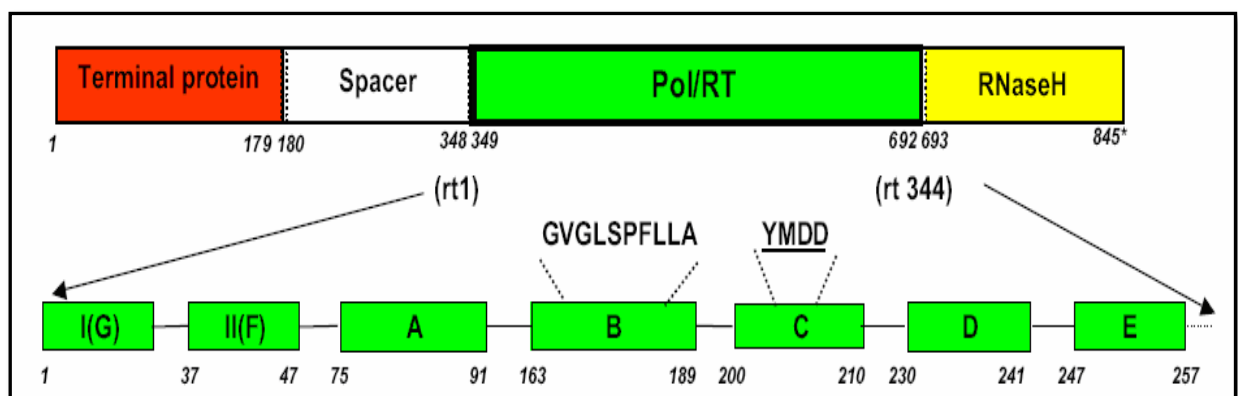
- Le promoteur Core régule la transcription de deux ARN de 3,5 kb. Ces transcrits ne diffèrent que d'une vingtaine de nucléotides mais ils ont des propriétés très différentes [36] ,Son rôle est primordial puisque l'ARNpg est la matrice pour la réplication du génome viral et pour la synthèse des ARNm des protéines HBc et pol. Son activité, maximale dans le foie, est principalement modulée par EN2.
- Le promoteur Prés1 contrôle la transcription de l'ARNm de la protéine Prés1 correspondant à un ARN de 2,4 kb. C'est un promoteur à faible spécificité hépatique. Il a pour particularité d'être le seul promoteur des hépadnavirus à posséder une TATA box, élément retrouvé chez la plupart des promoteurs eucaryotes. [37] La régulation de l'expression de Prés1 est un point essentiel du cycle viral car l'excès de protéine Prés1 par rapport à la protéine S inhibe la sécrétion des particules virales [38].
- Le promoteur S contrôle la transcription des ARNm (2,1kb) de la protéine Prés2 et S. Ce promoteur est régulé positivement par l'Enh 2 et plus faiblement par l'Enh 1.
- Le promoteur X contrôle la transcription d'un petit ARNm de 0,7 kb codant pour la protéine HBx. La fonction, la position, le rôle du promoteur X sont mal connus. In vitro c'est un promoteur fort, mais son activité apparait régulée négativement dans le foie pour la protéine HBx [39].

## 4.2. Les protéines virales :

### 4.2.1. Polymérase virale :

L'ADN polymérase est codée par la plus grande partie du génome, l'ORF P. Cette protéine a plusieurs activités et comporte 4 domaines protéiques [40,41] (Fig.03) :

- le domaine « protéine terminale » qui se lie à l'extrémité 5' du brin (-) d'ADN dans la particule virale et sert également d'amorce à l'initiation de sa synthèse (*primase*).
- le domaine « espaceur » ou « charnière » qui ne correspond à aucun peptide mais dont la taille et le repliement permettent une interaction des différents domaines avec le génome viral. Elle est également indispensable pour assurer l'encapsidation de l'acide nucléique.
- le domaine « transcriptase inverse/ADN polymérase » qui est une transcriptase inverse et qui assure la synthèse de l'ADN génomique puis, celle du 2ème brin d'ADN complémentaire à partir de l'ARN pré-génomique. Ce domaine contient au site actif le motif peptidique YMDD qui est également présent dans la transcriptase inverse du VIH.
- le domaine « RNaseH possède une activité enzymatique de type RNaseH, c'est-à-dire qu'il est capable de digérer

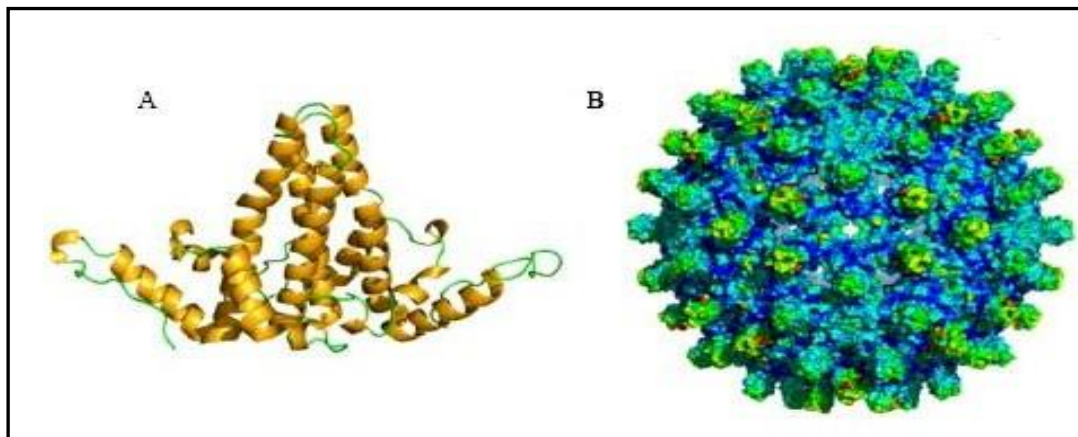


**Figure 03:** Schéma de la région codant la polymérase du VHB.

Les quatre régions (protéine terminale, espaceur, transcriptase inverse et RNase H) de la polymérase sont indiquées. La transcriptase inverse comporte différents domaines (A-G) impliqués dans l'activité enzymatique. On trouve dans le domaine catalytique C, le motif YMDD (souligné) commun au VIH et dont la mutation confère la résistance à la lamivudine [42].

#### 4.2.2. Protéines HBc et HBe :

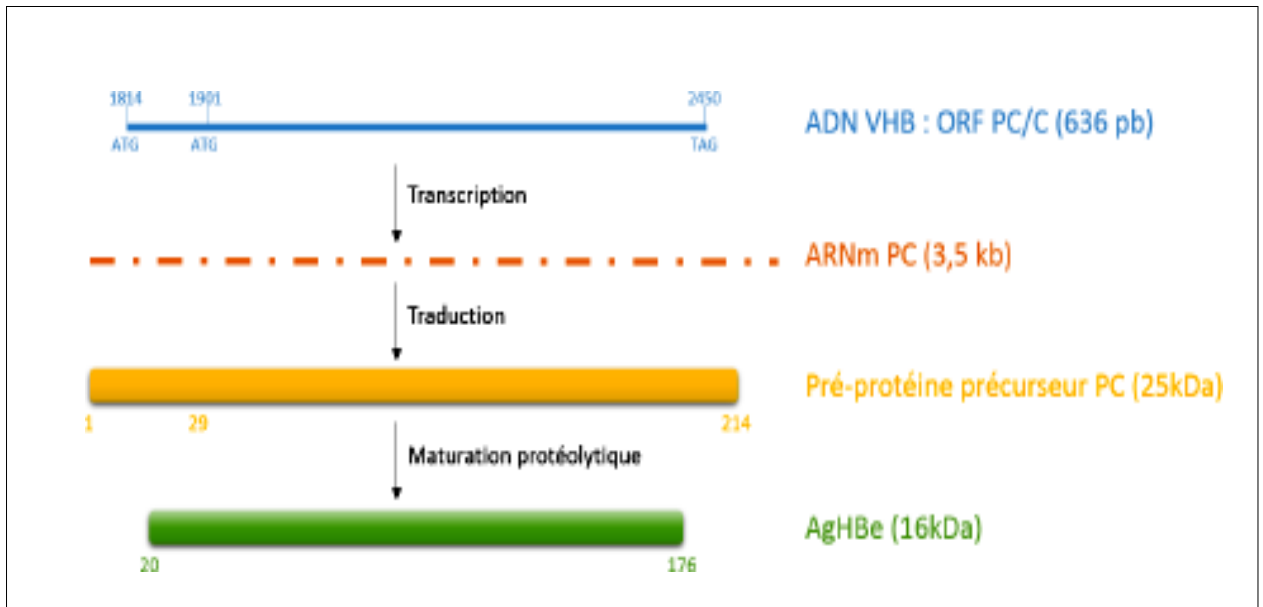
Ces deux protéines sont codées par le cadre de lecture C, La protéine HBc constitutive de la capsid virale codée par la région C Elle possède une partie C-terminale basique, composée de quatre motifs de plusieurs résidus arginine à la suite. Ce domaine basique permet des interactions entre la capsid et l'ARN ou l'ADN viral encapsidé. Elle contient plusieurs sites de phosphorylation, et son état de phosphorylation régule les interactions avec les acides nucléiques. Elle contient également des sites de localisation nucléaire, ce qui permet de diriger l'ADN viral vers le noyau lors de l'infection d'un hépatocyte. L'AgHBc (capsid virale) est très immunogène, et l'apparition d'anticorps anti-HBc est le premier marqueur de l'infection virale B aiguë [43,44] .(Fig 04).



**Figure 04:** Structures des complexes d'AgHBc [45]. Un dimère d'AgHBc. (B) Une capsid de symétrie T=4 principalement retrouvée chez les patients (environ 95% des virions), constituée de 120 dimères d'AgHBc. La capsid de symétrie T=3 est construite à partir de 90 dimères d'AgHBc.

La protéine pré-C/C, précurseur de l'AgHBe, est une protéine codée par la région pré-C/C, comprenant en N-terminal 29 acides aminés supplémentaires correspondant à la région pré- C qui est très hydrophobe [46] ,Cette région constitue un peptide signal permettant de cibler l'AgHBe naissant vers le réticulum endoplasmique et les voies de sécrétion. La protéine pré-C/C subit alors une maturation par élimination de la partie N-terminale basique de la protéine HBc, clivage du signal peptide et sécrétion de l'AgHBe L'antigénicité HBe est distincte de l'antigénicité HBc. L'AgHBe n'est pas essentiel pour le cycle réplcatif du VHB [47] , Néanmoins, sa présence dans le sérum est un

marqueur de réplication active du virus. La séroconversion vers un état anti-HBe marque, en général mais pas toujours, la fin de la réplication virale active et le début de la résolution de l'hépatite (**Fig 05**).



**Figure 05:** Etapes de la synthèse de l'AgHBe.

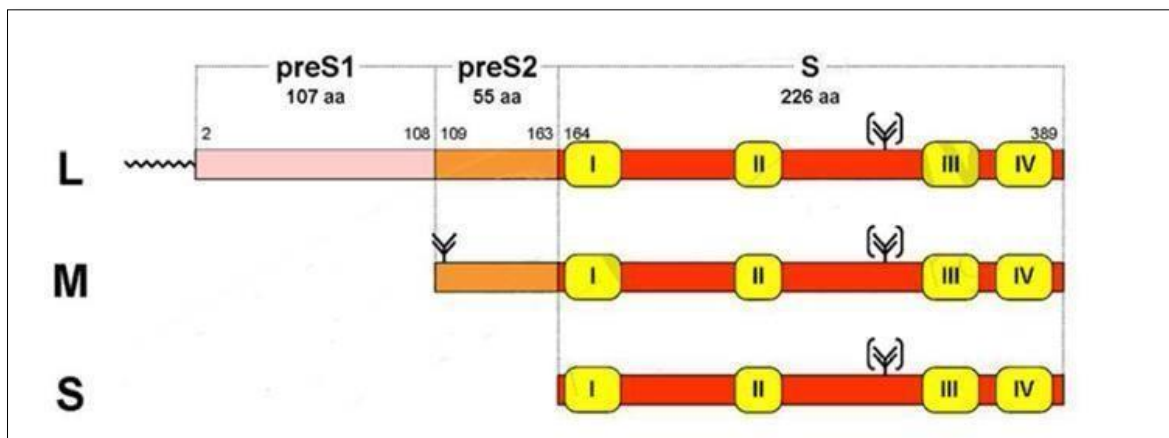
L'ARNm PC est le plus long des ARN viraux transcrits. La maturation protéolytique a lieu dans le RE grâce au peptide signal en N-terminale (19 nucléotides) qui est clivé par la suite[48].

#### 4.2.3. Les protéines d'enveloppe :

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

- La protéine S ou AgHBs, , représente 85% des protéines de surface. Elle présente un site de glycosylation et sa synthèse est médiée par le promoteur S.
- La protéine moyenne M comporte une extension en N-terminale qui sera présente dans la lumière du RE donc à la surface des particules virales. Son expression est également sous l'influence du promoteur S et elle possède un deuxième site de glycosylation par rapport à l'AgHBs.

- La troisième protéine, L, est issue de son propre ARNm dont l'expression est médiée par le promoteur préS1. La protéine L est présente sous 2 formes. Dans la première, la partie N-terminale (préS1 particulièrement) est complètement orientée dans la lumière du RE et donc exprimée à la surface des particules virales. Cette disposition est un élément essentiel pour la reconnaissance des virions par les hépatocytes, La seconde expose la partie N-terminale (régions préS1 et préS2) dans le cytosol et est indispensable pour la fixation de la capsid virale et l'assemblage des virions [49] (Fig 06).



**Figure 06 :** Schéma de la région codant les trois protéines d'enveloppe (L, M, S) Les quatre domaines transmembranaires et les sites de glycosylation et de reconnaissance des hépatocytes sont représentés.

#### 4.2.4. Protéine HBx :

C'est une petite protéine de 154 acides aminés, sans caractéristique biochimique particulière. La protéine HBx est codée par le cadre de lecture X [50], L'AgHBx est instable avec un temps de demi-vie très court et il est difficile de le mettre en évidence lors des infections virales B. La réalité de son existence a été démontrée par le fait qu'un grand nombre de patients ont des anti-HBx [51].

Récemment : la protéine virale serait associée à une hyper phosphorylation de p53 qui entrainerait une modification de la régulation de la mort cellulaire gérée par la protéine cellulaire [52], Egalement, la diminution de l'expression de la voie cellulaire TRIF induisant l'interféron (IFN) par la protéine HBx permettrait au virus d'échapper au système immunitaire et ainsi d'établir une infection chronique [53]. Cependant, cette protéine est absente chez le DHBV alors que l'infection chronique est possible chez le canard. Le rôle de cette protéine est aujourd'hui encore exploré, notamment son implication dans les processus oncogènes [54].

## 5. Le cycle Virale :

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. 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. 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 capsidation autour de ce complexe [55].

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 [56].

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 répllication 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 (**Fig 07**) [57].

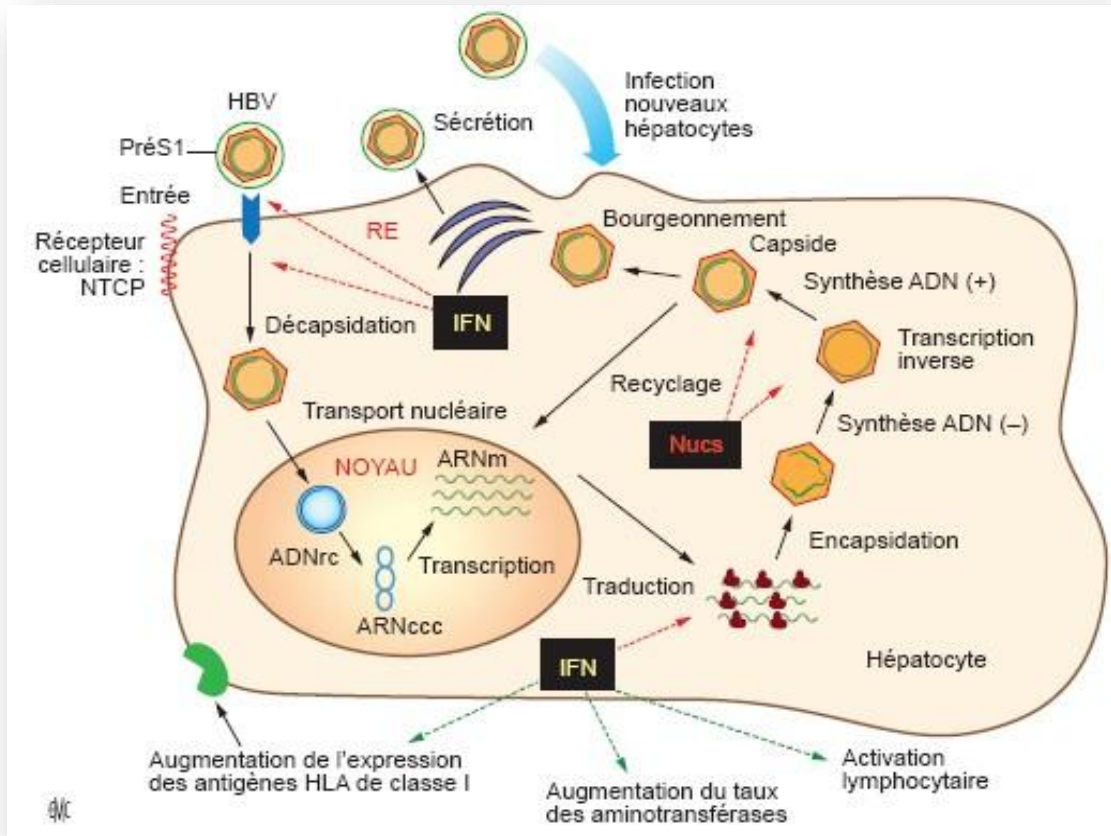


Figure 07 : Cycle virale de l'hépatite B (VHB) [58].

## II. La variabilité du VHB :

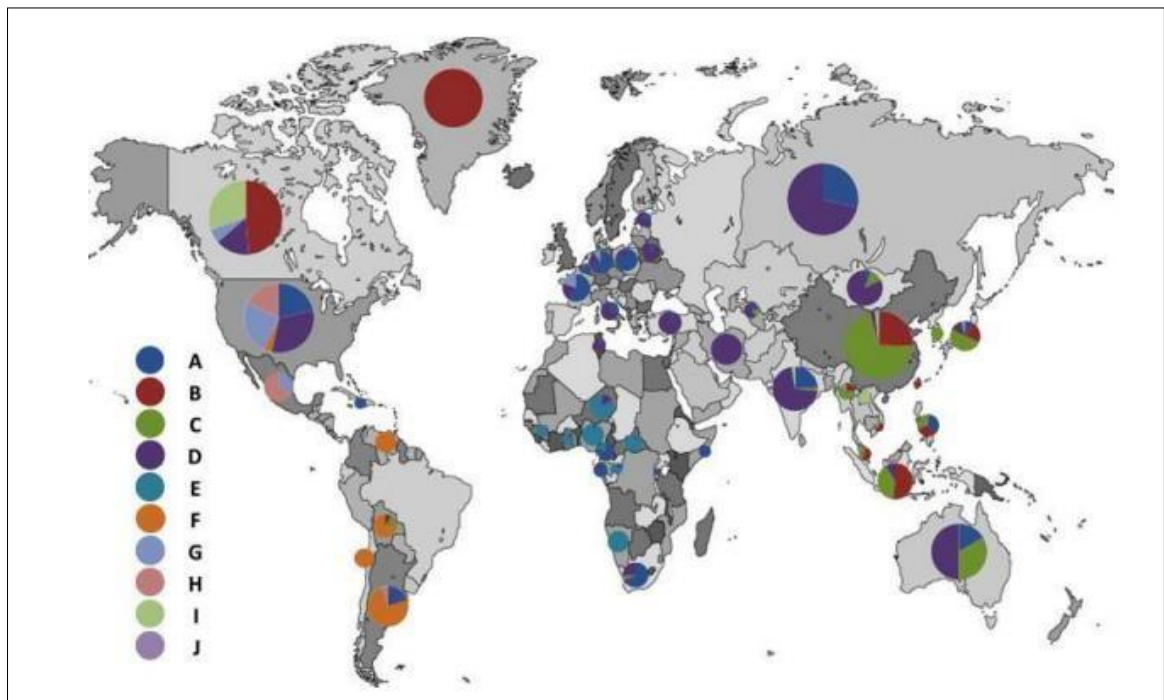
Classiquement, la variabilité des virus à ADN est inférieure à celle des virus à ARN. Cependant, pour le VHB et l'ensemble des *Hepadnavirus*, on observe une variabilité génétique particulièrement élevée qui peut s'expliquer par trois mécanismes principaux. : Reverse transcription - Réplication virale élevée - Persistance virale [59].

Ces trois mécanismes associés font du VHB un des virus les plus variables : statistiquement, chaque nucléotide du génome peut subir une mutation chaque jour. Cependant, la plupart de ces variants sont défectifs et sont éliminés. D'autres présentent des mutations silencieuses sans conséquence sur la fonction ou la structure des protéines virales. Enfin, considérant la particularité du génome du VHB qui comporte quatre cadres de lectures chevauchants, une mutation en un point peut affecter plusieurs gènes alors que le fitness de la particule virale doit être conservé [60].

### 1. La Variabilité Génotypique :

#### 1.1. Génotype :

Les souches virales sont classées en génotypes et en sous-types en fonction du pourcentage d'homologie nucléotidique sur l'ensemble du génome. Les souches ayant une divergence inférieure à 8% sont du même génotype et celles ayant une divergence inférieure à 4% sont du même sous-type [61]. Au sein des génotypes A à D et F, il existe un nombre varié de sous-génotypes. Une cartographie de la distribution mondiale des génotypes montre qu'il existe des différences entre les régions du monde et les ethnies. Parmi les 8 principaux génotypes (A-H), les génotypes A et D représentent les génotypes les plus fréquemment isolés en Europe et en Afrique. Les génotypes B et C circulent majoritairement en Asie [62], tandis que le génotype E est le génotype majoritaire en Afrique Centrale et en Afrique de l'Ouest. Les génotypes F et H sont quasi exclusivement retrouvés en Amérique Latine et en Alaska [63]. Le génotype G est régulièrement isolé en Europe et aux Etats-Unis [64]. Une cartographie de la distribution des génotypes du VHB en France réalisée en 2013 auprès des centres experts en hépatologie montrait que le génotype D (34,5%) était majoritaire, suivi respectivement des génotypes E (27,4%), A (25,8%), C (6,3%), B (5,2%), G (0,5%) et F (0,3%). (Fig 08) .



**Figure 08 :** Répartition des génotypes du VHB

Le VHB s'est probablement disséminé dans la population humaine et a suivi les mouvements migratoires des populations. Ainsi, les différentes souches ont évolué indépendamment les unes des autres.

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

## 1.2. Sérotype :

Il existe deux autres déterminants au sein de l'Ag HBs en plus du déterminant "a" qui sont à l'origine de la classification des différents sérotypes. Il s'agit des déterminants d/y et w/r qui sont définis selon la nature des acides aminés en position 122 et 160. Quatre sous-types principaux sont ainsi décrits : ayr, adr, adw, ayw La connaissance de ces sérotypes n'a qu'un intérêt épidémiologique [65].

## 2. La Variabilité Phénotypique :

Une pression de sélection peut être à l'origine de l'apparition de certains mutants phénotypiques. La majorité des variants sont défectifs et ne peuvent se répliquer. Certaines mutations sont donc sans influence. Il existe tout de même au sein de l'organisation compacte du génome des points chauds de mutation comme le déterminant "a" de l'Ag HBs, le gène de la polymérase, et le promoteur du gène C et la région préC. Cela participe à la formation de quasi-espèces du VHB capables d'évoluer selon la pression de l'immunité et/ou des actions thérapeutiques. Les variants les plus adaptés sont donc sélectionnés et peuvent être transmis le plus souvent de façon verticale (mère/enfant et hôte/greffe) [66].

### 2.1. La variabilité du gène Pol :

Du fait de sa longueur, le gène de la polymérase est soumis à des variations importantes qui peuvent retentir non seulement sur l'activité polymérase mais aussi sur l'expression des gènes dont il partage la séquence génomique. Ainsi, suite à l'utilisation d'analogues nucléos(t)idiques, Une mutation au site actif peut entraîner une résistance à un antiviral tout en conservant la capacité répliquative. Par exemple la modification du motif YMDD en YVDD ou YIDD entraîne une apparition d'une résistance à la lamivudine [67] Une autre mutation qui se traduit par la modification L528M est associée aux précédentes [68] A l'arrêt du traitement par lamivudine, une réversion vers le motif YMDD peut être observée [69].

### 2.2. La variabilité du gène x :

Du fait du chevauchement des ORF, les mutations du PBC impactent la protéine X qui est alors tronquée en partie C-terminale et présente une altération de sa fonction transactivatrice , Malgré tout, l'impact de celles-ci reste encore mal déterminé [70] .

### 2.3. La variabilité du gène préS/S :

Les mutations concernant les régions préS sont souvent des délétions qui peuvent être stables et associées à certains génotypes. Le génotype D a une délétion de 33 nt sur le domaine préS1 sans que cela affecte son pouvoir infectieux. La région préS2 peut subir de nombreuses mutations sous forme de délétions, substitutions, ou autres qui peuvent altérer les épitopes des lymphocytes B et T et être ainsi responsables d'un échappement immunitaire [71] .Enfin, certaines délétions au niveau de la zone préS entraînent une accumulation de particules au niveau du réticulum endoplasmique, avec stress oxydatif et un risque accru de CHC [72].

## 2.4. La variabilité du gène PréC/C :

Le cadre de lecture préC/C possède deux codons d'initiation en position 1814 et 1901 qui sont à l'origine de la synthèse de l'Ag HBe et de l'Ag HBc sous le contrôle du promoteur basal du core. Des mutations dans cette zone peuvent affecter l'expression de l'Ag HBe. De plus en plus de patients présentant une sérologie type Ag HBe - /Ac anti-HBe + ainsi qu'une réplication virale sont retrouvés. On parle alors de mutants pré-Core. La mutation G1896A est à l'origine d'un codon Stop qui va abolir la synthèse de l'Ag HBe . alors que les mutations A1762T et G1764A situées sur le promoteur vont diminuer fortement l'expression de l'Ag HBe [73] , On peut retrouver ces mutants en phase aiguë lorsque le virus à l'origine de la contamination est un tel variant, ou en phase chronique après sélection du variant par le système immunitaire.

### III.L'infection et traitement de L'hépatite B :

#### 1. Les caractéristique pathogène du virus du VHB :

##### 1.1. Modes des transmissions :

Le VHB est présent à une concentration élevée dans le sang des sujets ayant une hépatite B aiguë ou chronique (10<sup>8</sup> à 10<sup>9</sup> virions/mL dans le sang et ses dérivés, le sérum et les plaies). Il est également présent dans les sécrétions génitales, dans le sperme (10<sup>7</sup> virions/mL) et à concentration plus faible dans la salive, le lait, les urines et les larmes. Quatre principaux modes de transmission du VHB permettent de définir les populations à risques (**Tableau 01**).

##### 1.1.1. Transmission Parentérale :

La transmission parentérale est la transmission par voie sanguine (transfusion de sang, par injection ou piqûre accidentelle avec du matériel mal stérilisé). La transmission par voie parentérale existe dans toutes les zones d'endémie, Les usagers de drogues sont largement exposés aux hépatites B. Par voie intraveineuse ou par voie nasale, le virus se transmet lors des échanges des seringues ou de pailles entre personnes contaminées [74] .

L'hépatite B est considérée comme l'une des infections professionnelles les plus importantes dans le monde médical et paramédical. Le risque de contracter l'hépatite B est 2 à 5 fois supérieur à celui de la population générale [75] , Le risque augmente avec la fréquence d'exposition au sang ou aux dérivés sanguins, et la durée de l'exercice professionnel [76].

Le VHB peut également être transmis lors des soins [77] , notamment suite à :

- Un acte chirurgical ou un soin dentaire avec du matériel souillé,
- Des injections réalisées avec les aiguilles réutilisées,
- Une hémodialyse réalisée avec du matériel souillé,
- Une transfusion sanguine utilisant du sang contaminé,
- Un contact des muqueuses avec du matériel mal désinfecté,
- Une séance d'acupuncture réalisée avec des aiguilles réutilisées non stérilisées.

En cas de non-respect des règles d'hygiène et de décontamination des matériels souillés, le tatouage et le piercing (perçage d'oreille ou d'autres) constituent également un facteur de risque dans la transmission du virus, mais ceux-ci restent des facteurs mineurs [78].

### 1.1.2. Transmission Sexuel :

L'hépatite B est une maladie sexuellement transmissible. Elle se transmet au cours de pratiques sexuelles non protégées, si l'une des deux personnes est infectée [79]. C'est l'une des principales voies d'infection dans les pays de faible endémie. On estime qu'elle est à l'origine d'environ 50% des nouveaux cas d'infection chez les adultes dans ces pays [80].

Les personnes à haut risque de transmission sexuelle sont [81] :

- Hétérosexuels avec de multiples partenaires sexuels,
- Hommes qui ont des relations avec des hommes (rapports anaux réceptifs),
- Personnes ayant déjà d'autres infections sexuellement transmissibles (IST),
- Travailleurs et travailleuses du sexe.

### 1.1.3. Transmission Vertical :

La transmission verticale de mère atteinte d'une infection chronique à son nouveau-né se produit habituellement au moment de la naissance. La transmission in utéro est relativement rare et représente moins de 2% des infections périnatales dans la plupart des études. Rien n'indique que le VHB se transmette par l'allaitement maternel [82].

Si une femme est porteuse de l'Ag HBe, il y a 90% de risque que l'enfant soit infecté et devienne porteur, dont 25% mourront de maladie hépatique ; si l'Ag Hbe est négatif, il y a 10 à 20 % de risque de transmission [83,84].

La prévalence de l'Ag HBe chez les mères porteuses d'Ag HBs est plus importante en Asie (40%) qu'en Afrique (15%) [85].

Les enfants nés de mère Ag HBs positif qui n'ont pas été infectés pendant la période périnatale ont un haut risque d'infection durant l'enfance. Dans une étude, 40 à 60% des enfants nés d'une mère Ag HBs positif Ag HBe négatif, ont été contaminés avant 5 ans [86,87].

#### 1.1.4. Transmission Horizontal :

La transmission horizontale du VHB est importante étant donné le taux élevé du virus au niveau des plaies et de la salive chez un sujet infecté. La transmission du VHB entre enfant est très fréquente. Elle se produit habituellement en milieu familial, mais aussi dans les crèches et à l'école. Elle résulte le plus souvent du contact étroit des lésions cutanées ou des muqueuses avec du sang ou des sécrétions de plaies au cours des jeux d'enfants, ou de pratique de sports de combat. Le virus peut être transmis par contact avec la salive à la suite des morsures ou d'autres effractions cutanées. La transmission par la salive est également favorisée par les mauvaises conditions d'hygiène et la promiscuité. En effet, le VHB peut être transmis par des objets partagés tels que les brosses à dents ou des rasoirs où il peut être présent à forte concentration [88,89].

<b>Parentérale</b>	<b>Vertical</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Transfusion : sang et ses dérivés</li> <li>-Activité professionnelle</li> <li>-Greffes d'organe ou de tissu</li> <li>-Toxicomanie par voie veineuse</li> <li>-Tatouage ou piercing</li> <li>-Acupuncture</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-à l'accouchement</li> <li>-en période néonatale</li> <li>-allaitement</li> </ul>
<b>Sexuel</b>	<b>Horizontale</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hétérosexuel</li> <li>-Homosexuel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Enfant-enfant</li> <li>-Transmission intrafamiliale</li> <li>- personnes à personnes</li> </ul>

**Tableau 01** : Principaux modes de transmission du virus de l'hépatite B

## 1.2. Evolution de la maladie :

Le VHB n'est pas un virus cytopathogène. Les lésions hépatiques sont provoquées par le système immunitaire qui, en réponse à l'agression virale, détruit les cellules infectées. C'est lorsque le système immunitaire s'emballe que la cytolysé hépatique est amplifiée et que les lésions deviennent sévères. Lorsque le patient est contaminé par le VHB à l'âge adulte, l'évolution de l'infection est résolutive dans environ 94% des cas. Dans environ 6% des cas, la maladie évolue vers une infection chronique avec une persistance virale chez l'hôte et l'établissement d'un équilibre entre le virus et le système immunitaire. Cette phase, auparavant nommée « phase de tolérance immune », est aujourd'hui appelée « infection chronique B AgHBe positive » selon les recommandations de l'Association Européenne pour l'Etude du Foie (EASL) Rarement (moins de 1% des cas), on observe une hépatite fulminante qui mène au décès dans 80% des cas en l'absence de transplantation hépatique [90]. (Fig 09).

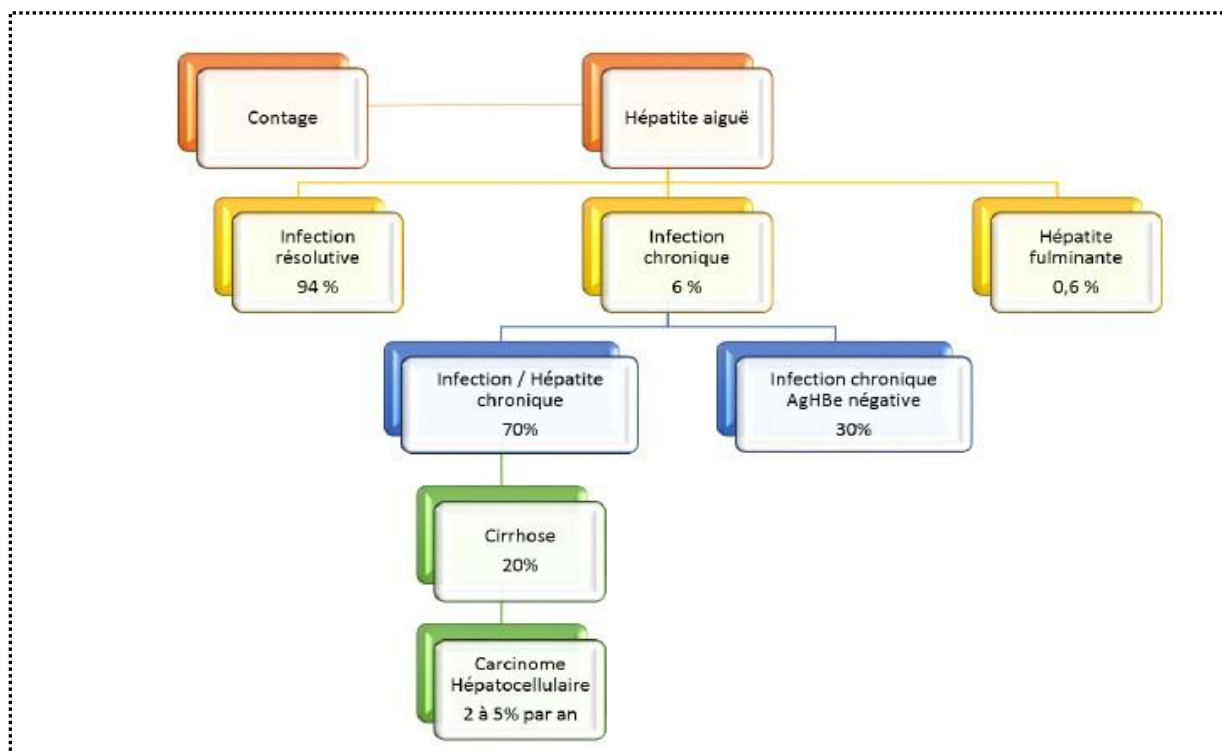


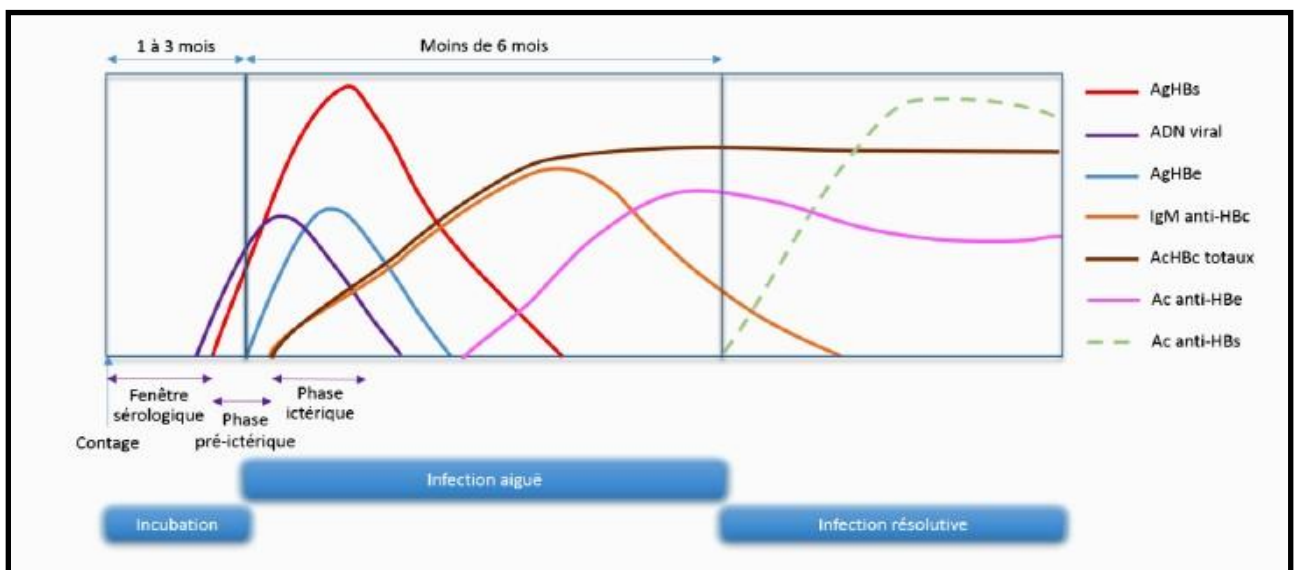
Figure 09 : Histoire naturelle de l'infection par le VHB

L'infection résolutive est caractérisée par la disparition de l'AgHBs et l'apparition des Ac anti-HBc et anti-HBs. L'infection chronique est définie par la persistance de l'AgHBs plus de 6 mois dans le sang du patient. La cirrhose et le carcinome hépatocellulaire sont les conséquences à long terme d'une infection chronique non maîtrisée. L'hépatite fulminante est rare mais l'issue est fatale dans 80% des cas. L'histoire naturelle de l'infection par le VHB est différente selon le moment de l'infection (naissance, petite enfance ou âge adulte) [91,92].

### 1.2.1. Hépatite aigue :

Une hépatite aiguë symptomatique est retrouvée dans 10% des cas et se traduit par un ictère, des urines foncées, une asthénie, des nausées et vomissements et des douleurs abdominales. Ces signes cliniques sont la conséquence de l'inflammation aiguë du foie. La symptomatologie est directement liée à l'âge et l'infection est le plus souvent asymptomatique chez le jeune enfant et chez les adultes [93].

Le marqueur biologique qui apparait le premier est l'AgHBs, qui disparaît dans le cas d'une infection résolutive en moins de 6 mois. L'ADN viral et l'AgHBe sont également transitoirement détectables. Puis les Ac anti-HBc, IgM puis IgG, apparaissent et sont conservés par le système immunitaire du patient. Ils témoignent du contact avec le virus et restent stables au cours de la vie. Enfin, l'infection résolutive est marquée par la séroconversion HBs, avec l'apparition des Ac anti-HBs. (**Fig 10**). Les symptômes cliniques sont liés à l'augmentation du taux d'AgHBs.



**Figure 10 :** Cinétique des marqueurs du VHB au cours de l'infection aiguë.

Des symptômes cliniques peuvent apparaître au cours de l'infection aiguë, comme une augmentation des transaminases qui signe une cytolyse hépatique liée à la réaction du système immunitaire envers le virus. La fenêtre sérologique correspond au délai après le contage pendant lequel aucun marqueur sérologique n'est détectable.

### **1.2.2. Hépatite Fulminante :**

Dans de très rares cas (0,1%), si la réponse immunitaire à médiation cellulaire est trop excessive, une hépatite fulminante peut survenir. Elle se traduit par une nécrose hépatique massive avec des signes d'insuffisance hépatocellulaire grave. La mortalité est de 70% en l'absence de greffe hépatique [94].

### **1.2.3. Hépatite Chronique :**

L'hépatite chronique se développe au décours d'une hépatite aiguë, symptomatique ou non, qui échappe au contrôle par le système immunitaire. Elle est définie par la persistance au-delà de six mois de l'Ag HBs. La présentation clinique est très variable d'une personne à une autre, avec une majorité de porteurs totalement asymptomatiques. L'évolution naturelle se fait vers une destruction plus ou moins rapide du parenchyme hépatique avec risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC) aboutissant au décès du patient, 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 [95]. Cette atteinte du foie est caractérisée par la formation d'une fibrose [96]. En effet, le virus va occasionner une réaction inflammatoire sur le tissu hépatique qui va se fibroser par la suite.

La réaction immune de l'hôte est faible et inadéquate. Ainsi l'hépatite B chronique peut évoluer en plusieurs phases qui ne sont pas nécessairement successives [97]:

- **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 [98].

- **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 [99].

- **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 10<sup>5</sup> copies/ml, AgHBe négatif, AcHBe positif), un taux normal de transaminases dans le sang et une absence de lésions significatives du foie [100].

- **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) [101].

## 2. Traitement et vaccin contre Le virus de l'hépatite B :

### 2.1. Traitement Préventif (Vaccin) :

#### 2.1.1. Découvert 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 [102].

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 [103].

#### 2.1.2. Le mode de l'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 [104].

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 [105]. 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 [106].

### 2.2. Traitement Curatif :

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 [107].
- **Interféron pegylé (injectable) :** Les inconvénients de l'interféron sont l'administration sous-cutanée et la fréquence des effets secondaires [108].

- **Lamivudine (voie orale)** : un puissant inhibiteur de la réplication du VHB par inhibition des activités ADN- et ARN-dépendantes de l'ADN polymérase des hépadnavirus [109].
- **Adéfovir (voie orale)** : L'adéfovir inhibe l'action des ADN polymérases et des transcriptases inverses

[110].

- **Entécavir (voie orale)** : L'entécavir a une activité inhibitrice de la transcriptase inverse [111].
- **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 [112].

**Partie II**  
**Matériels et**  
**Méthodes**

## 1. Diagnostic :

### 1.1. Patient :

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'étude sérologique a porté sur des patients 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 Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Dans notre étude, 14 sérums des patients sont traités au sein du laboratoire de Sérologie du EPH Oued rhou.

### 1.2. Définition et principe du teste 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 11**).

Pour la détection de l'AgHBs, ce kit utilise une méthode ELISA d'anticorps dans laquelle les micropuits de polystyrène sont préalablement revêtus d'anticorps monoclonaux spécifiques d'AgHBs. Un échantillon de sérum ou de plasma du patient est ajouté aux micropuits. Lors de l'incubation, l'immunocomplexe spécifique formé en cas de présence de l'AgHBs dans l'échantillon est capturé sur la phase solide. Après le lavage pour éliminer les protéines sériques de l'échantillon, le second anticorps est conjugué à l'enzyme peroxydase de raifort (le conjugué HRP) et dirigé contre un épitope différent de l'AgHBs est ajouté dans les puits. Au cours de la deuxième étape d'incubation, ces anticorps conjugués à la HRP seront liés à tous les complexes anti-HBs-AgHBs précédemment formés au cours de la première incubation, puis le conjugué HRP non lié est éliminé par lavage. Après lavage pour éliminer le conjugué HRP non lié, des solutions de chromogène contenant de la tétraméthylbenzidine (TMB) et du peroxyde d'urée sont ajoutées aux puits. En présence de l'immunocomplexe (sandwich) anticorps – antigène – anticorps (HRP), les chromogènes incolores sont hydrolysés par le conjugué HRP lié en un produit coloré en bleu. La couleur bleue vire au jaune après l'arrêt de la réaction avec l'acide sulfurique, l'intensité de la couleur peut être mesurée et elle est proportionnelle à la quantité d'antigène capturée dans les puits et à sa quantité dans l'échantillon, respectivement. Les puits contenant des échantillons négatifs pour l'AgHBs restent incolores.

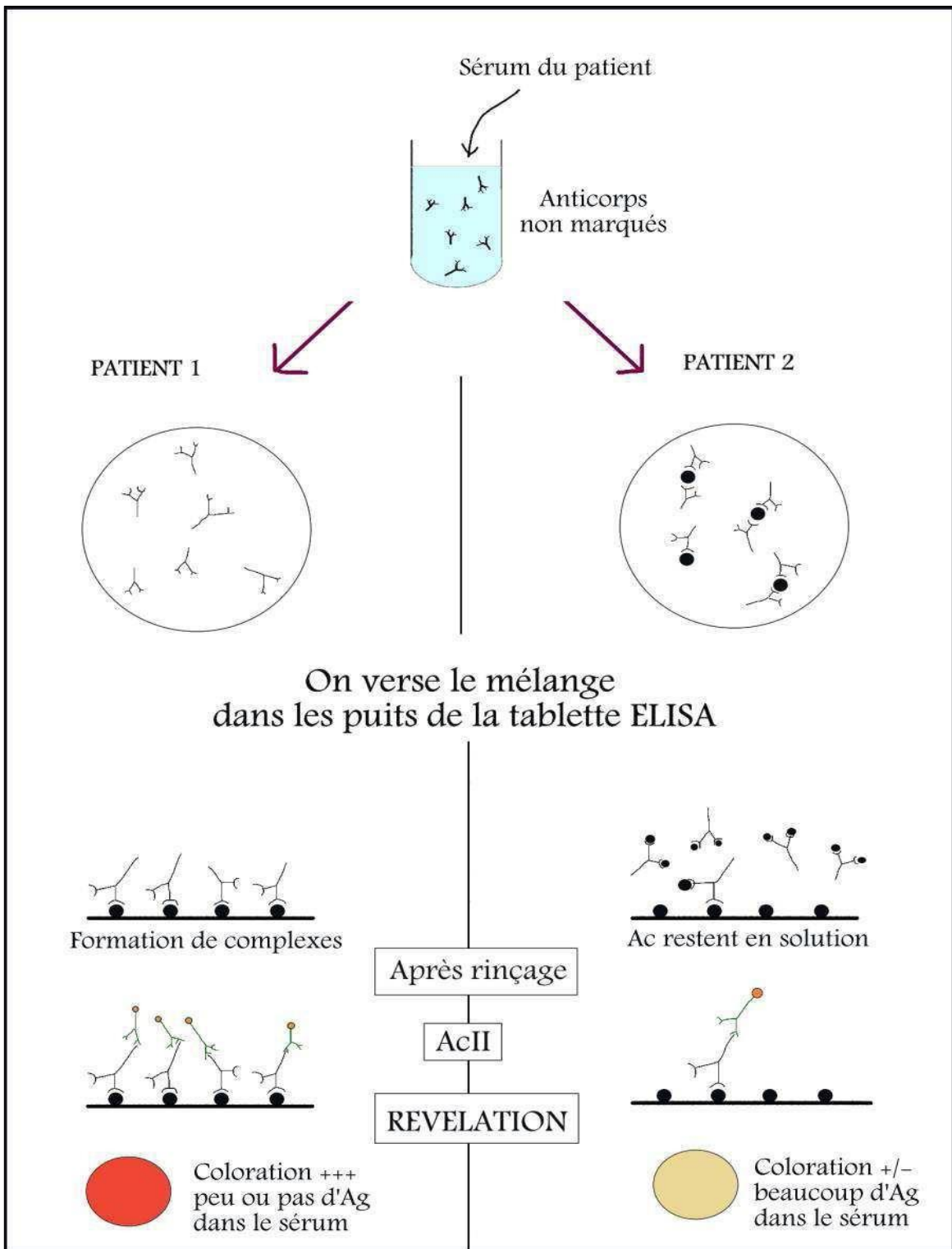


Figure 11: Le principe de la technique ELISA

## 2. Les échantillons :

- ÉCHANTILLONS Prélever un échantillon de sang selon les pratiques en usage.
- Les tests sont effectués sur des échantillons non dilués de sérum ou de plasma (collectés avec des anticoagulants comme l'EDTA, l'héparine, le citrate, l'ACD). Extraire le sérum ou le plasma du caillot ou des globules rouges dès que possible pour éviter toute hémolyse. Une hémolyse très prononcée peut affecter les performances du test.
- Les échantillons présentant des agrégats doivent être clarifiés par centrifugation avant le test. Les particules ou agrégats de fibrine en suspension peuvent donner des résultats faussement positifs.
- Les échantillons seront conservés à + 2 - 8°C si le dépistage est effectué dans les 7 jours ou peuvent être conservés congelés à -20°C pour plusieurs mois. Eviter les congélations/décongélations répétées. Les échantillons ayant été congelés et décongelés plus de 3 fois ne doivent pas être utilisés. Si les échantillons doivent voyager, les emballer selon la réglementation en usage pour le transport des agents étiologiques et les transporter préférentiellement congelés.

## 3. 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
- Appareil de lecteur pour microplaques équipés de filtres 450, 490, 670 et 700nm.
- Papier absorbant.
- Eau distillée.
- Hypochlorite de Sodium (eau de javel).
- Gants.

## 4. Réactifs :

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 boeuf et de souris, et d'un indicateur coloré témoin de dépôt.
R7	Conjugué : Anticorps monoclonaux anti HBS de souris et anticorps polyclonaux anti HBS de chèvre couplés à la peroxydase, lyophilisé.
R8	Tampon substrat de la peroxydase : solution d'acide citrique et d'acétate de sodium, ph=4, contenant 0,015% d'H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 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

Tableau 02 : Les différents réactifs utilisés

## 5. Mode d'emploi :

### 5.1. Les étapes d'ELISA :

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

### 5.2. Lecture :

#### - Lecture Visuel :

On place la plaque sur une surface blanche :

- Coloration jaune, orange correspond à celle des contrôles positifs (Ag HBs positif) et les échantillons positifs
- Coloration incolore correspond à celle négatifs (Ag HBs négatif) et les échantillons négatifs.

#### - Lecture Photométrique :

Lire la densité optique à 490/620-700 nm dans un spectrophotomètre.

## a. Calcul de la densité optique moyenne du contrôle négatif : DO R3 Exemple

Contrôle négative R3	DO
A1	0,027
B1	0,029
C1	0,034
D1	0,030

Total DO R3 = 0,120

Total DO R3 /4 = 0,030= moyenne DO R3

## b. Calcul de la valeur seuil :

Pour chaque plaque, la valeur seuil est égale à : DO R3 + 0,050

Exemple DO R3 = 0,030

Valeur seuil(Vs) : Méthode de Murex : Vs= moyenne DO R3+0,05

Vs =0,030+0,05= 0,080

Conditions de validation du test :

- Toutes les valeurs du contrôle négatif doivent être inférieures ou égales à 0,080 unité de densité optique.
- La valeur du contrôle positif (DO R4) doit être supérieure ou égale à 1.
- Si la valeur du contrôle négatif ne respecte pas la norme ou est supérieure de plus de 40 % par rapport à la moyenne des contrôles négatifs (DO R3), éliminer la et refaire le calcul de la moyenne de contrôle négatif sur les 3 autres valeurs. Une seule valeur peut être éliminée.
- Dans le cas de bruit de fond très bas pour le contrôle négatif R3 (moyenne des valeurs négatives R3 inférieures à 0,010) ne pas utiliser le critère de rejet pour le contrôle négatif R3.
- Le test est à recommencer si tous les contrôles sont hors de l'intervalle des valeurs ci-dessus.

**c. Calcul des ratios :**

Pour chaque échantillon, calculer le ratio :  $\text{Ratio} = \text{DO échantillon} / \text{Vs}$

**• Interprétation des résultats :**

Les échantillons dont le ratio est inférieur à 1 sont considérés négatifs d'après le test Monolisa™ HBs Ag ULTRA.

Les échantillons dont le ratio est compris entre 0,9 et 1 doivent être interprétés avec prudence. Il est conseillé de retester les échantillons correspondants en double lorsque les systèmes utilisés et les procédures du laboratoire le permettent.

Les échantillons dont le ratio est égal ou supérieur à 1 sont considérés comme initialement positifs et doivent être retestés en double avant l'interprétation finale. Si après répétition de l'essai, pour un échantillon, le ratio des 2 doublets est inférieur à 1, le résultat initial est non reproductible et l'échantillon est déclaré négatif selon le test Monolisa™ HBs Ag ULTRA.

Pour les échantillons initiaux réactifs ou douteux ( $0,9 < \text{ratio} < 1$ ), après répétition de l'essai, si au moins un ratio des 2 doublets est égal ou supérieur à 1, le résultat initial est reproductible et l'échantillon est déclaré positif selon le test Monolisa™ HBs Ag ULTRA, en tenant en compte des limites du test décrites ci-après.

Les échantillons qui ont été retestés en double et trouvés négatifs selon le test Monolisa™ HBs Ag ULTRA, mais pour lesquels une des valeurs est proche de la valeur seuil (ratio entre 0.9 et 1) devraient être considérés avec prudence. Il est conseillé de retester ces patients avec une autre méthode ou sur un autre prélèvement.

Dans le cas de DO très basses pour les échantillons testés (DO négative) et quand la présence des échantillons ainsi que des réactifs est contrôlée, les résultats peuvent être interprétés comme négatifs.

Pour vérifier la spécificité de la réaction, tout échantillon positif selon les critères d'interprétation du test Monolisa™ HBs Ag ULTRA devrait être confirmé par une technique de neutralisation de l'Ag HBs.

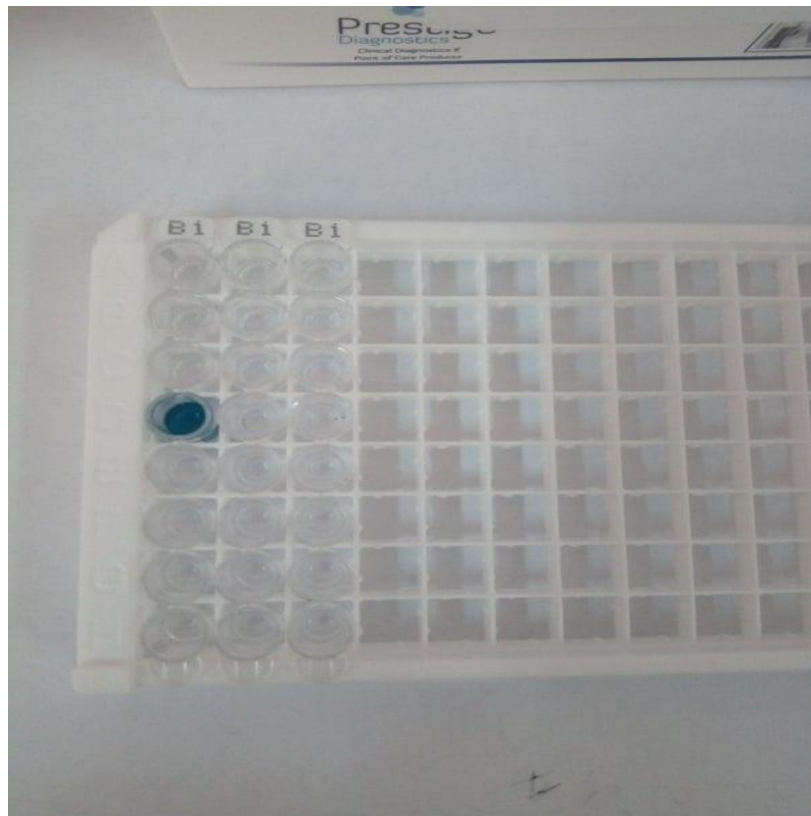
- **Les réactions non-répétables sont souvent causées par :**
  - Lavage des microplaques inadéquat.
  - Contamination des échantillons négatifs du sérum ou du plasma avec une concentration forte en Ag HBs.
  - Contamination de la solution de révélation par des agents oxydants (eau de javel, ions métalliques, etc.).
  - Contamination de la solution d'arrêt.

**(D'après le test Monolisa™ HBs Ag)**

**Partie III**  
**Résultat et**  
**discussion**

### 1. Résultats du test ELISA :

14 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 Un sérums seulement ont montré un résultat positif.



**Figure 12** : Présentation d'un résultat positif du VHB

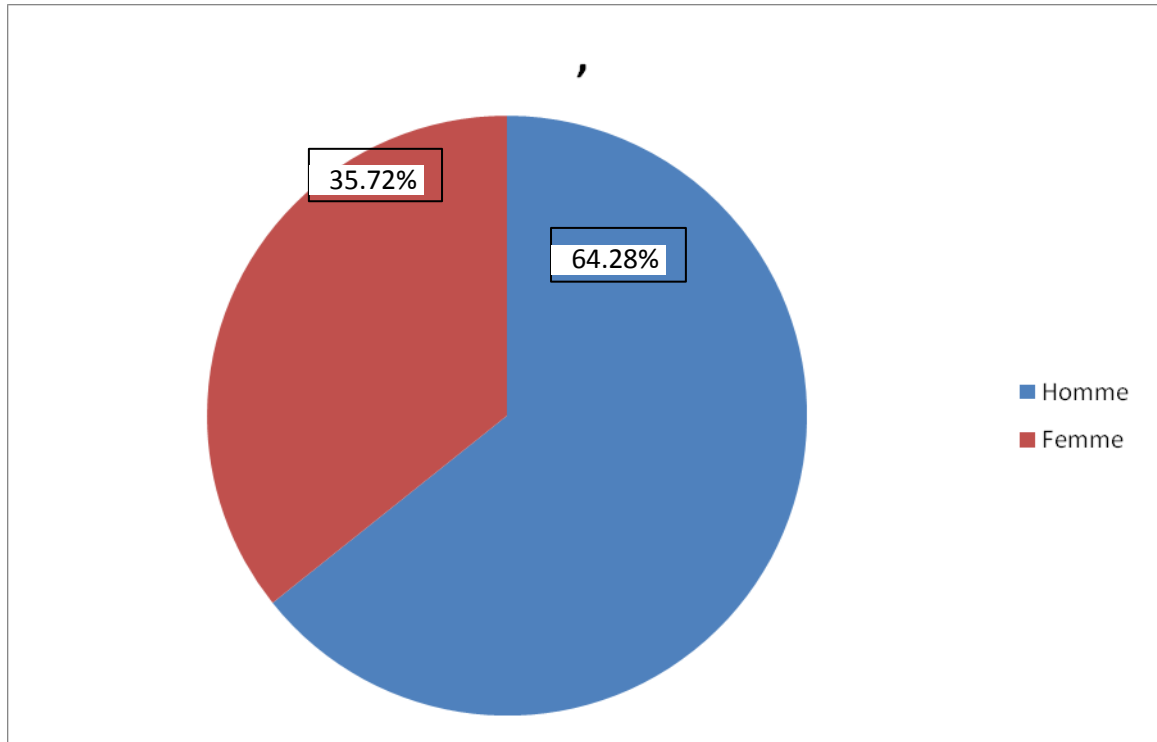
Après une comparaison entre les cupules qui comportent les échantillons des sérums avec les réactifs de contrôles on remarque une certaine cupule avec une couleur bleu similaire à celle des réactifs de contrôles ce qui explique que ce sérum est positif et contient des anticorps anti-VHB.

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

## 2. L'étude statistique :

### 2.1. Répartition selon le sexe ratio (Figure 13 et tableau A1)

La répartition selon le sexe ratio de 6 patients retrouve :

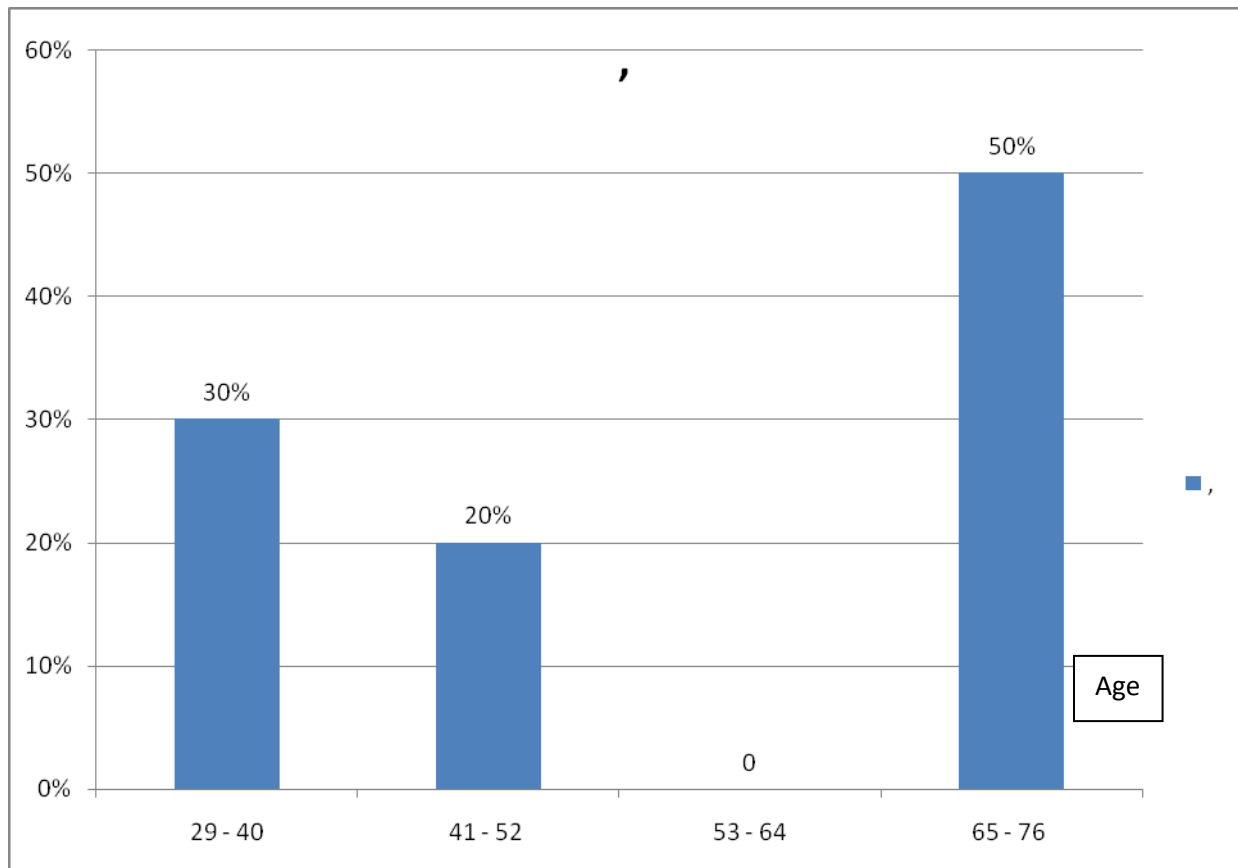


**Figure 13** : Répartition selon le sexe ratio

On remarque dans la (Fig 13) qu'il existe une dominance masculine parmi les malades infectés. Où on enregistré **64.28%** pour les hommes contre **35.72%** des femmes infectés.

## 2.2. Répartition selon l'âge :

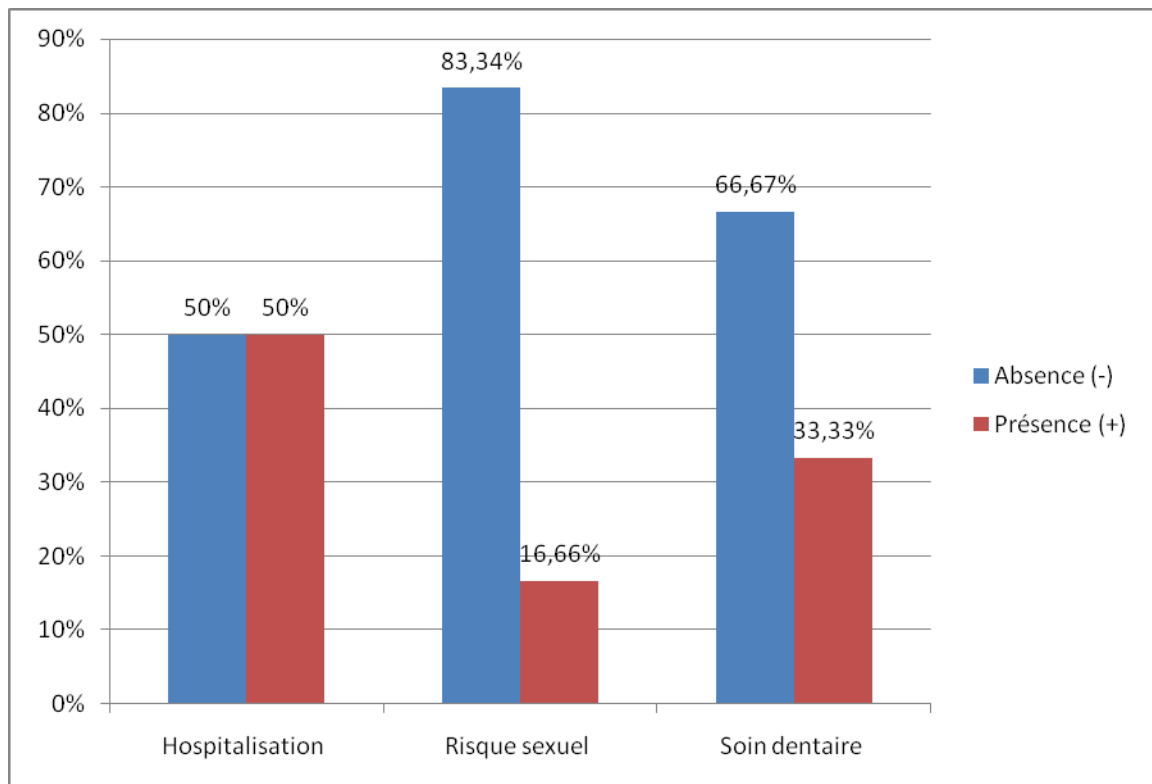
La répartition selon l'âge de 6 patients retrouve que l'âge des patients est compris entre 29 – 76 avec une moyenne d'âge 39 ans. L'ensemble de ces données est illustrée dans la (Fig.14):



**Figure 14 :** Répartition des patients selon les tranches d'âge

Les résultats présentés dans la (Fig. 14) montrent que Les classes d'âge les plus touché par le VHB sont [29-40] et [65-76] soit ( 30 %) et (50%) respectivement. Alors que les sujets Entre [41-52] et [53-64] sont les moins touchés.

### 2.3. Répartition selon les modes de transmission :



**Figure 15:** répartition des patients selon les modes de transmission.

Dans notre étude les résultats montrent (**Fig. 15**) que les personnes ayant bénéficiés de soins dentaires ou d'une hospitalisation ont plus de risque d'être contaminé par le VHB (33.33%, 50% des cas), que lors d'un rapport sexuel vers les zones à risque.

### 3. Discussion :

1- Les sujets du sexe masculin sont plus touchés dans notre population 64.28% par rapport au sexe féminin 35.72%, 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 [113].
- 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.

2- 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 65-76 ans et entre 29 - 40 ans . L'âge moyen d'un patient présentant une hépatite chronique active est de 39 ans [114].

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 foetale et de très faible exposition aux autres modes de transmission à cet âge [115].

3- l'hospitalisation occupent la première place dans le risque de contamination par le VHB 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 liée à sa présence dans la plus part des liquides biologiques des sujets infectés.

Concernant la contamination par le VHB lors des soins dentaires 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 à main) qui ne sont pas systématiquement décontaminés ou stérilisés entre chaque patient.

❖ Ces résultats rejoignent les données et concorde avec ceux de la littérature de la travaux de (BELGHAOUTI, R ; BENDEHIBA, S .2017) ainsi on observe une augmentation de nombre masculin par rapport au sexe féminin, et la prévalence de VHB a été significativement plus importante, chez les sujets âgés de 30 à 40 ans, finalement les deux résultats sont similaires.

❖ En général, d'après les statistiques, on peut dire que l'hépatite B reste problème de la santé publique.

**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 un seul personnes sont trouvées positives pour le VHB parmi les 14 sérums.
- D'après l'étude épidémiologique réalisée au sein du EPH Oued Rhiou 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 Oued Rhiou n'est pas considérée comme une zone a risque et donc elle est considéré parmi les pays à faible endémicité
- 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.
- 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.

## *Référence 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** (2007). Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its Genotypes and clinical associations of genotypes. *Hepatology 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.cdscsr.lyo.2002\\_2.pdf](http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who.cdscsr.lyo.2002_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- **De Francis R, Hadengue A, Lavanchy D, Lok ASK et al** (2003). International Consensus Conference on Hepatitis B: Consensus statement. *J Hepatol* 39 (1): S3-25.
- 9- **Jardi R, Buti M, Rodriguez-Frias F et al** (1996). The value of quantitative detection of HBV-DNA amplified by PCR in the study of hepatitis B infection. *J Hepatol* 24:680-685.
- 10- **Ranki M, Schatzl HM, Zchoval R et al** (1995). Quantification of hepatitis B virus DNA over a wide range from serum for studying viral replicative activity in response to treatment and in recurrent infection. *Hepatology*. 21:1492-1499.
- 11- **Mason AL, Xu L, Guo L et al** (1998). Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Hepatology*. 27:1736-1742.
- 12- **Saito T, Shinzawa H, Uchida T et al** (1999). Quantitative DNA analysis of low-level hepatitis B viremia in two patients with serologically negative chronic hepatitis B. *Journal of Medical Virology*. 58:325-331.
- 13- **Nagata I, Colucci G, Gregorio GV et al** (1999). The role of HBV DNA quantitative PCR in monitoring the response to interferon treatment in chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 30:965-969.
- 14- **Hadziyannis SJ, Manesis EK, Papakonstantinou A** (1999). Oral ganciclovir treatment in chronic hepatitis B virus infection: a pilot study. *J Hepatol* 31:210-214.

- 15- **Lurman A.** (1885) Eine icterus epidemic. (In German). Berl Klin Wochenschr 22:20–3.
- 16- **MacCallum, F.O.** (1947) Homologous serum hepatitis. Lancet 2, 691
- 17- **Alter HJ, Blumberg BS** (1966). « Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen) », Blood, vol. 27, no 3, , p. 297–309 (PMID 5930797)
- 18- **B.S. Blumberg et al** (1967).« A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's Syndrome Leukemia and Hepatitis », Annals of Internal Medicine, vol. 66, , p. 924-31
- 19- **Dane DS, Cameron CH, Briggs M** (1970) , « Virus-like particles in serum of patients with Australia- antigen-associated hepatitis », Lancet, vol. 1, no 7649, p. 695–8 (PMID 4190997)
- 20- **Galibert F, Mandart E, Fitoussi F, Tiollais P, Charnay P** (1979). « Nucleotide sequence of the hepatitis B virus genome (subtype ayw) cloned in E. coli », Nature, vol. 281, no 5733, , p. 646–50 (PMID 399327)
- 21- **Lancet** (1980), « Hepatitis B vaccine », vol. 2, no 8206, p. 1229–30 (PMID 6108398)
- 22- **Margaret Littlejohn, Stephen Locarnini et Lilly Yuen** (2016) , « Origins and evolution of hepatitis B virus and hepatitis D virus », Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, vol. 6, article no a021360 (DOI 10.1101/cshperspect.a021360).
- 23- **A. Kramvis** (2014) , « Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus », Intervirology, vol. 57, p. 141-150 (DOI 10.1159/000360947).
- 24- **Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI** (1967). A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. Ann Intern Med, 66(5):924-931.
- 25- **Dane DS, Cameron CH, Briggs M** (1970),Virus-like particles in serum of patients with Australia- antigen-associated hepatitis. Lancet 1(7649):695-698.
- 26- **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
- 27- **Albin C, & Robinson WS** (1980). Protein kinase activity in hepatitis B virus. J Virol 34, 297-302.
- 28- **Tiollais P, Pourcel C, Dejean A.** (10 oct 1985). The hepatitis B virus. Nature. 317(6037):489-495.
- 29- **Tiollais P, Pourcel C, Dejean A** (1985) .The hepatitis B virus. Nature 317:489–95.
- 30- **Summers J, O'Connell A, Millman I** (1975). Genome of hepatitis B virus: restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. Proc Natl Acad Sci USA 72: 4597–601.

- 31- Tiollais P, Pourcel C, Dejean A (1985).**The hepatitis B virus. *Nature* 317:489–95.
- 32- Summers J, O’Connell A, Millman I (1975).** Genome of hepatitis B virus: restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 4597– 601.
- 33- Seeger C, Mason WS (2000).**Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev*, 64(1):51-68.
- 34- Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, Burk RD, Okret S, Poellinger L, Shafritz DA (1988).** The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology* 167(2):630-633.
- 35- Heise T, Sommer G, Reumann K, Meyer I, Will H, Schaal H (2006) .** The hepatitis B virus PRE contains a splicing regulatory element. *Nucleic Acids Res* 34(1):353-363.
- 36- Schaller H, Fischer M (1991).** Transcriptional control of hepadnavirus gene expression. In: Mason WS, Seeger C, editors. *Current topics in microbiology and immunology. Hepadnaviruses. Molecular biology and pathogenesis.* Berlin: Springer-Verlagp. 41–60.
- 37- Siddiqui, A., S. Jameel and J. Mapoles (1986).** "Transcriptional control elements of hepatitis B surface antigen gene." *Proc Natl Acad Sci U S A* 83(3): 566-70.
- 38- Lu, C. C., M. Chen, J. H. Ou and T. S. Yen (1995).** "Key role of a CCAAT element in regulating hepatitis B virus surface protein expression." *Virology* 206(2): 1155-8.
- 39- Kay A (2006) .**Le virus, sa structure, son cycle. In: *Hépatites virales B et C.* edn.: John Libbey Eurotext;17-31.
- 40- Radziwill G, Tucker W, Schaller H (1990).** Mutational analysis of the hepatitis B virus P gene product: domain structure and RNaseH activity. *J Virol* 64:613–20.
- 41- Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, et al (2001).**Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 33: 751–7.
- 42- Gordien E (Mai 2006) .**Cours Virus de l’hépatite B ; Actualités virologiques, Institut Pasteur, Paris.*J Virol* 65 :513-21.
- 43- Nassal M (1992) .**The arginine rich domain of the hepatitis B virus core protein is required for pregenome encapsidation and productive viral positive strand DNA synthesis but not for virus assembly. *J Virol* 66:4107–16.
- 44- Kann M, Gerlich W (1994) .**Effect of core protein phosphorylation by protein kinase C on encapsidation of RNA within core particles of hepatitis B virus. *J Virol* 68:7993–8000.
- 45- Zlotnick A, Venkatakrishnan B, Tan Z, Lewellyn E, Turner W, Francis S (2015).** Core protein: A pleiotropic keystone in the HBV lifecycle. *Antiviral Res* 121:82-93.

- 46- Hadziyannis SJ, Vassilopoulos (2001) .D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology;34:617–24.**
- 47- Tong S, Li J, Vivitski L, Trépo C (1990) . Active hepatitis B virus replication in the presence of anti- HBe is associated with viral variants containing an inactive pre-C region. Virology 176: 596–603.**
- 48- Wang J, Lee AS, Ou JH (1991) .Proteolytic conversion of hepatitis B virus e antigen precursor to end product occurs in a postendoplasmic reticulum compartment. J Virol 65(9):5080-5083.**
- 49- Lepère-Douard Charlotte GP (2010) .Entrée du virus de l'hépatite B. Virologie, 14(4):269-284**
- 50- Schek N, Fisher M, Schaller H (1991) . The hepadnaviral X protein. In: McLachlan A, editor. Molecular biology of the hepatitis B virus. Boca Raton: CRC Press; p. 181–92.**
- 51- 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.**
- 52- Chan C, Thurnherr T, Wang J, Gallart-Palau X, Sze SK, Rozen S, Lee CG (2016) .Global re- wiring of p53 transcription regulation by the hepatitis B virus X protein. Mol Oncol, 10(8):1183-1195.**
- 53- Hong Y, Zhou L, Xie H, Zheng S (2015) .Innate immune evasion by hepatitis B virus-mediated downregulation of TRIF. Biochem Biophys Res Commun, 463(4):719-725.**
- 54- Liu S, Koh SS, Lee CG (2016 ).Hepatitis B Virus X Protein and Hepatocarcinogenesis. Int J Mol Sci, 17(6).**
- 55- Gamen D (1996) .Hepadnaviridae and their replication. In: Fields B.N., et al. Eds. Fields virology. Philadelphie : Lippincott-Raven Publishers, 2703-2737**
- 56- Gamen D (1996) . Hepadnaviridae and their replication. In: Fields B.N., et al. Eds. Fields virology. Philadelphie : Lippincott-Raven Publishers, 2703-2737**
- 57- Gamen D (1996) .Hepadnaviridae and their replication. In: Fields B.N., et al. Eds. Fields virology. Philadelphie : Lippincott-Raven Publishers, 2703-2737**
- 58- Michailidis E, Kirby KA, Hachiya A, Yoo W, Hong SP, Kim SO, et al (2012) . Antiviral therapies: focus on hepatitis B reverse transcriptase. *Int J Biochem Cell Biol*;44(7):1060–71.**
- 59- Kay A, Zoulim F (2007) .Hepatitis B virus genetic variability and evolution. Virus Res, 127(2):164-176.**
- 60- Kay A, Zoulim F (2007) .Hepatitis B virus genetic variability and evolution. Virus Res, 127(2):164-176.**

- 61- Kramvis A, Arakawa K, Yu MC, Nogueira R, Stram DO, Kew MC** ( janv 2008) . Relationship of serological subtype, basic core promoter and precore mutations to genotypes/subgenotypes of hepatitis B virus. *J Med Virol.*;80(1):27- 46.
- 62- Naumann H, Schaefer S, Yoshida CF, Gaspar AM, Repp R, Gerlich WH** (1993) . Identification of a new hepatitis B virus (HBV) genotype from Brazil that expresses HBV surface antigen subtype adw4. *J Gen Virol*;74:1627-32.
- 63- Arauz-Ruiz P, Norder H, Visona KA, Magnus LO** (1997). Genotype F prevails in HBV infected patients of hispanic origin in Central America and may carry the precore stop mutant. *J Med Virol*;5:305-12.
- 64- Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, et al** (2000) . A new genotype of hepatitis B virus : complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol*;81:67-74
- 65- Okamoto, H., Imai, M., Tsuda, F., Tanaka, T., Miyakawa, Y., and Mayumi, M** (1987). Point mutation in the S gene of hepatitis B virus for a d/y or w/r subtypic change in two blood donors carrying a surface antigen of compound subtype adyr or adwr. *J. Virol.* 61, 3030–3034.
- 66- Kay A, Zoulim F** (2007). Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus Res*, 127(2):164-176.
- 67- Thibault V, Benhamou Y, Seguret C, et al** (1999 Sep) . Hepatitis B virus (HBV) mutations associated with resistance to lamivudine in patients coinfectd with HBV and human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol.*;37(9):3013-6
- 68- Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al** (1998) . Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology*;27:1670-7.
- 69- Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Kobayashi M, Tsubota A, Hashimoto M, Miyano Y, Koike H, Kobayashi M, Koida I, Arase Y, Saitoh S, Murashima N, Ikeda K, and Kumada H** (1998). Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology.* **27**: 1711-1716.
- 70- Datta S, Chatterjee S, Veer V, Chakravarty R** (2012) . Molecular biology of the hepatitis B virus for clinicians. *J Clin Exp Hepatol*, 2(4):353-365.
- 71- Kay, A., and Zoulim, F** (2007). Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus Res.* 127, 164–176.
- 72- Chen, C.-H., Hung, C.-H., Lee, C.-M., Hu, T.-H., Wang, J.-H., Wang, J.-C., Lu, S.-N., and Changchien, C.-S** (2007). Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients. *Gastroenterology* 133, 1466–1474.

- 73- Ducancelle, A., Servant-Delmas, A., Beuvelet, T., Balan, V., Pivert, A., Maniez, M., Laperche, S., and Lunel-Fabiani, F** (2011). Results of a novel real-time PCR, sequence analysis, Inno-LiPA line probe assays in the detection of hepatitis B virus G1896A precore mutation in French blood donors. *Pathol. Biol. (Paris)* 59, 21–27.
- 74- C. N. Shapiro** (1993) .“Epidemiology of hepatitis B,” *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 12, no. 5, pp. 433– 437.
- 75- J. Germanaud and X** (1993) .Causse, “Health personnel and viral hepatitis. Risk and prevention,” *Presse Med*, vol. 22, no. 13, pp. 626–630.
- 76- S. C. Hadler** (1990).“Hepatitis B virus infection and health care workers,” *Vaccine*, vol. 8 Suppl, pp. S24–28; discussion S41–43, Mar.
- 77- ARS Limousin** (05-Nov-2013). “Hépatite B et C.” [En ligne]. Disponible sur <http://www.ars.limousin.sante.fr/Hepatite-B-et-C.82448.0.html>.
- 78- ARS Limousin** (05-Nov-2013). “Hépatite B et C.” [En ligne]. Disponible sur <http://www.ars.limousin.sante.fr/Hepatite-B-et-C.82448.0.html>.
- 79- S. Pol, V. Mallet, V. Dhalluin, and H. Fontaine** (Jan. 2007) .“Hépatites virales,” *EMC - Maladies infectieuses*, vol. 4, no. 1, pp. 1–32,
- 80- K. Van Herck, A. Vorsters, and P. Van Damme** (2008). “Prevention of viral hepatitis (B and C) reassessed,” *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 22, no. 6, pp. 1009–1029,
- 81- K. Van Herck, A. Vorsters, and P. Van Damme** (2008). “Prevention of viral hepatitis (B and C) reassessed,” *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 22, no. 6, pp. 1009–1029,
- 82- OMS [en ligne]** (2001) .Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile. Lignes directrices relatives à l'organisation générale, notamment à l'information destinées aux agents de santé et aux parents. Genève, Organisation Mondiale de la santé.
- 83- Liaw YF, Chu CM. Lancet** (2009). Hepatitis virus infection.; 373 : 582-592
- 84- Van Herck K, Vorsters A, VanDamme P** (2008). Prevention of viral hepatitis (B and C) reassessed. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* ; 22 : 1009-1029
- 85- Liaw YF, Chu CM** (2009). Hepatitis virus infection. *Lancet*; 373 : 582-592
- 86- Kramvis A, Kew MC** (2007). Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes. *Hepatol Res* ; 37 : S9-S19.
- 87- Lesmana LA, Leung NWY, et al** (2006). Hepatitis B : overview of the burden of disease in the Asia- Pacific region. *Liver International* ; 26 : 3-10.
- 88- Martinson FEA, Weigle KA, Royce RA, Weber DJ, Suchindran CM, and Lemon SM** (1998). Risk Factors for Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus in a Rural District in Ghana. *Am. J. Epidemiol.* 47: 478 - 487.

- 89- Zhevachevsky NG, Nomokonova NYu, Beklemishev AB, and Belov GF (2000).** Dynamic study of HBsAg and HBeAg in saliva samples from patients with hepatitis B infection : Diagnostic and epidemiological significance J. Med. Virol. 61:433-438.
- 90- EASL (2017).** Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017, 67(2):370-398.
- 91- 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.
- 92- Pol S (2008) .** Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. Hépatologie Gastro & Oncologie Digestive, 14(5):6-15.
- 93- Michel, M.-L (2014).** Immunopathogenèse et approches vaccinales thérapeutiques de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. Virology 18, 25–33.
- 94- Liaw YF, Chu CM, Lancet, Van Herck K, Vorsters A, VanDamme P (2009) .** Hepatitis virus infection Prevention of viral hepatitis (B and C); 373 : 582-592.
- 95- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV (2006) .** Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment. Semin Liver Dis 26:130–141.
- 96- Ganem D, Prince AM (2004) .** Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. N Engl J Med 350:1118–1129.
- 97- Dandri M, Locarnini S (2005).** New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. Gut. 26:130–141.
- 98- Lok AS, McMahon BJ (2007).** Chronic hepatitis B. Hepatology; 45:507–539.
- 99- 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
- 100- 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.
- 101- 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.
- 102- David Bême (2007).** Cliniciens guide to viral hepatitis, New York(NY) : Oxford University Press Inc.
- 103- Jean-Yves Nau, Kouchner M (1998).** Le suspend les campagnes scolaires de vaccination contre l'hépatite B. » Le Monde.012;61(Suppl 1):i6–i17.
- 104- Michèle Bietry et Monique Vigny ( 9 juin 1998).** « La vaccination de l'hépatite B devant les tribunaux », Le Figaro.

- 105- Bernard Rouveix et Didie** (13 juin 1998) . HORIZONS - Vaccination contre l'hépatite B – la vérité des juges, r Sicard, Le Monde,
- 106- Paul Benkimoun** (25 septembre 2003). « La Cour de cassation a tranché pour le vaccin contre l'hépatite B. », Le Monde.
- 107- EASL** (2009). EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *JHepatol* 50(2): 227-242
- 108- 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.
- 109- 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.
- 110- Glish 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,
- 111- 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.
- 112- 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.
- 113- Ming-Heng Wu, Wen-Lung Ma, Cheng-Lung Hsu, Yuh-Ling Chen, Jing-Hsiung James Ou, Charlotte Kathryn Ryan, Yao-Ching Hung, Shuyuan Yeh, Chawnsang Chang,** (2010).Androgen Receptor Promotes Hepatitis B Virus–Induced Hepatocarcinogenesis Through Modulation of Hepatitis B Virus RNA Transcription.
- 114-Giusti G, Pasquale G, Galante D et al** (1993).Clinical and histological aspect of chro HVB infection and cirrhosis .*Hepatogastroentreology* ;40 :365-9
- 115-Desenclos J-C, Dubios F, Couturier E, Pillonel 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.

## *Annexe*

**Tableau A1** : les résultats d'un bilan sérologique chez les deux sexes selon l'âge.

<b>Numéro Dossier</b>	<b>Age</b>	<b>Sexe</b>	<b>Mode de transmission</b>	<b>Résultat</b>
<b>152/19</b>	40	Homme	/	-
<b>153/19</b>	32	Homme	Soin dentaire	+
<b>154/19</b>	65	Femme	Hospitalisation	+
<b>155/19</b>	55	Femme	/	-
<b>156/19</b>	29	Homme	/	-
<b>157/19</b>	76	Homme	Risque sexuel	+
<b>158/19</b>	43	Homme	/	-
<b>159/19</b>	38	Femme	/	-
<b>160/19</b>	29	Homme	Soin dentaire	+
<b>161/19</b>	34	Homme	/	-
<b>162/19</b>	39	Femme	/	-
<b>163/19</b>	41	Homme	Hospitalisation	+
<b>164/19</b>	57	Homme	/	-
<b>165/19</b>	68	Femme	Hospitalisation	+