République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Université Dr. Yahia Farès de Médéa

Faculté des Sciences



Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme

MASTER

Département : *Sciences de la Nature et de la Vie*

Spécialité : *Biologie et pathologie cellulaire*

Présenté par

Mme ESSELIMANI Amina

Thème

Vue de l'ensemble systématique de l'infection par le virus de l'hépatite B au monde.

Déposé le : 19/11/2020.

Aux examinateurs suivants :

KAABOUB Laid (MAB).

BELKACEM Imen (MCB).

sous l'encadrement de :

Mr. RAHAL Mohamed (PHD).

Dédicace

A mon très cher père ABDELNOUR

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut, tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon amour, ma reconnaissance. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Qu'Allah, le tout miséricordieux, te préserve, t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal.

A ma très chère mère RATIBA

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A MES FRERES Mohamed, Abdelmalek, Mouadh Et Iyad

Merci de m'avoir accompagné pendant toute ma vie, d'être toujours là pour moi et de m'avoir supporté. Je vous aime tous. Qu'Allah le tout puissant, vous protège et vous exhausse tous vos vœux.

A MA CHERE FAMILLE MATERNELLE ET PATERNELLE

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

Dédicace

A mon partenaire de vie Kheireddine et ma petite Princesse

J'aimerai bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour et ma princesse ***ELYNE*** *que dieu vous protège pour moi*

In Chaa Allah.

A mes adorables amies Benaouda Asmaa, Abdi Sarah, Tahar Ikram, Benterkia Fouzia et Belhadj Sihem

Veuillez recevoir l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux, avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.

À tous ceux que je n'ai pas mentionnés. Merci d'être à mes côtés dans mes pires et bons moments.

Remerciements

*Avant tout, je remercie Dieu « **Allah** » tout puissant de m'avoir donné la force, le courage, la persistance et m'a permis d'accomplir ce modeste travail. Merci de m'avoir éclairé le chemin de la réussite.*

A mon promoteur de mémoire, Mr RAHAL MOHAMMED (PHD),

Maitre de conférences à la faculté des sciences de la nature et de la vie-Université Dr Yahia Fares à Médéa. Je vous remercie vivement de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail sans ne jamais épargner aucun effort pour me guider dans le chemin sinueux de la recherche.

Par le truchement de vos compétences scientifiques qui m'a été d'un grand soutien, de votre rigueur dans le travail et de votre humanité, vous m'avez inculqué une méthodologie de travail.

Sous votre direction, j'ai pu parfaire ma formation, car au-delà de la thèse, j'ai acquis une méthode, un style.

Je ne saurai donc exprimer toute ma gratitude, sinon le vœu que vous ayez une longue et belle carrière afin que de nombreux autres comme moi, puissent bénéficier de votre finesse d'esprit. Merci !

Aux Examinateurs

Merci d'avoir accepté avec enthousiasme d'être examinateurs de ma thèse.

Merci de m'avoir fait confiance pour réaliser ce projet. J'espère qu'il répond à vos attentes

Et vous aidera dans votre pratique professionnelle.

Enfin nos sincères gratitudes à tous membres du département de sciences Sans oublier les enseignants et les enseignantes qui nous ont dirigé le long des cinq ans d'études.

À mes collègues de la promotion de Biologie et pathologie cellulaire 2020

Pour toute l'aventure qu'on a vécue ensemble durant les 5 dernières années, je vous félicite pour votre patience, soutien et fidélité.

Table des matières

Dédicaces

remerciements

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

Introduction....1

Chapitre I_Le foie ....

1.Définition....3

2. Anatomie....3

2.1. La morphologie externe....3

2.1.1. La face supérieure ou diaphragmatique....3

2.1.2. La face inférieure ou viscérale....4

2.1.3. La face postérieure....5

2.2. Structure macroscopique....5

2.2.1. Lobes....5

2.2.2. Segmentation hépatique....6

2.3. Structure microscopique....6

2.3.1. Le lobule hépatique....6

2.3.2. L'acinus....7

2.3.3. Les sinusoïdes hépatiques....7

2.4. Canaux biliaires....8

2.5. Vascularisation....8

3. Histologie (population cellulaire)....9

4. Fonctions du foie....11

4.1. Fonction métabolique....11

4.2. Fonction antitoxique....11

4.3. Fonction sécrétoire exocrine (la bile)....11

5. Système immunitaire intra hépatique....12

6. Les hépatopathies....13

6.1. Les hépatites virales....14

Chapitre II_ L'hépatite B .....

1. Historique.....15
2. Généralités 16
2.1. Définition 16
2.2. Taxonomie des HEPADNAVIRIDAE.....16
2.3. Le virus de l'hépatite B.....18
3. Virologie 19
3.1 Structure du VHB.....19
3.1.1. Particule virale complète 19
3.1.2. Les sphères et les bâtonnets.....19
3.2. Propriétés physico-chimiques 20
3.3. Génome du VHB.....20
3.3.1. Organisation génétique du VHB.....21
3.3.2. Cadre de lecture 22
3.4. Séquences régulatrices et éléments structuraux 24
3.4.1. Séquences régulatrices.....24
3.4.2. Eléments structuraux 24
3.5. Variabilités du génome.....25
3.6. Les protéines virales.....26
3.6.1. Les protéines d'enveloppe.....26
3.6.2. La protéine de capside (C) et la protéine portant l'antigène HBe.....28
3.6.3. La polymérase virale 28
3.6.4. La protéine X.....30
3.7. Le cycle cellulaire de la réplication virale 30
3.7.1. Adhésion et fusion à la surface des hépatocytes.....31
3.7.2. Décapsidation du génome virale.....31
3.7.3 Formation de l'ADNccc 31
3.7.4. Transcription.....32
3.7.5. Traduction des différentes protéines virales.....32
3.7.6. Transport des protéines d'enveloppe.....32
3.7.7. Encapsidation de l'ARN prégénomique 32
3.7.8. Synthèse du brin long d'ADN (-) 32
3.7.9. Synthèse partielle du brin court d'ADN (+) 33

3.7.10. Bourgeonnement et sécrétion des virions ou recyclage des nucléocapsides néoformées....33
3.8. Mutation du virus et génotypes....33
3.8.1. Mutation du virus....33
3.8.2. Génotypes du virus....34
4. Caractéristiques pathogènes du VHB....35
4.1. Mode de transmission....35
4.1.1. Transmission par voie sexuelle (horizontale) :....35
4.1.2. Transmission par voie parentérale....36
4.1.3. Transmission verticale....36
4.1.4. Transmission nosocomiale....36
4.2. Symptômes....36
4.3. Manifestation extra-hépatique....37
5. Histoire naturelle (Evolution de la maladie)....37
5.1. Hépatite aiguë....37
5.2. Hépatite fulminante....38
5.3. Hépatite chronique....38
6. Complications....40
6.1. Fibrose....40
6.2.Cirrhose…….. …40
6.3. Carcinome hépatocellulaire (CHC)....42
7. Diagnostic biologique....43
7.1. Diagnostic virologique....43
7.1.1. Marqueurs directs du diagnostic virologique....44
7.1.2. Marqueurs indirects du diagnostic virologique……..44
8. Traitements....45
a. Thérapie combinée....45
b. La vaccination contre le virus de l'hépatite B....45
9. prévention....46
9.1. Vaccination....46
9.1.1. Sécurité transfusionnelle....47
9.1.2. Lutte contre les infections....47
9.1.3. Transmission mère-enfant....47

3.1.4. Dépistage de l'hépatite B.....48
Chapitre III_Epidémiologie.....50
1. Contexte épidémiologique mondial.....50
1.1. Situation épidémiologique en Algérie.....51
1.2. Contexte épidémiologique en Afrique.....52
1.3. Contexte épidémiologique en Méditerranée orientale.....55
1.4. Contexte épidémiologique en Amériques.....56
1.5. Contexte épidémiologique en Europe.....57
1.6. Contexte épidémiologique en Asie du Sud-Est :.....59
1.7. Contexte épidémiologique dans la région du Pacifique Occidental.....60
Conclusion.....62
Bibliographie.....63

Liste des figures

Figure 1: L'appareil digestif humain.....03
Figure 2 : face supérieure du foie 04
Figure 3: Face Inférieure du foie 04
Figure 4 : Face Postérieure du foie 05
Figure 5 : Segmentation hépatique 06
Figure 6 : Lobule hépatique.....07
Figure 7 : Canaux biliaires.....08
Figure 8 : Système des vaisseaux et conduits intra hépatiques.....09
Figure 9 : Différents types des cellules du foie 10
Figure 10: Classifications des hépatites.....14
Figure 11 : Phylogénie des Hepadnaviridae 17
Figure 12 : Structure du virus de l'hépatite B.....18
Figure 13 : Représentation graphique des particules de Dane (A) et des particules sous-virales non infectieuses sphériques (B) et en forme de filaments (C).....20
Figure 14 : Structure du génome du VHB 23
Figure 15 : La maturation des protéines préC/C et C du VHB.....26
Figure 16 : les protéines de surface du VHB 27
Figure 17 : Régions des gènes préS1 et préS2 impliquées dans les différentes fonctions des protéines de surface 28
Figure 18 : Représentation schématique des domaines de la polymérase du VHB....29
Figure 19 : Représentation simplifiée du cycle de réplication intracellulaire du VHB 30
Figure 20 : Histoire naturelle de l'infection virale B 40
Figure 21 : Aspect physiologique d'une fibrose.....41
Figure 22 : Aspect physiologique d'une cirrhose 42
Figure 23 : Les différents états du foie 43
Figure 24 : Thérapie combinée 49
Figure 25 : Endémicité globale de l'AgHBs……..51

Liste des tableaux

Tableau 1 : Séroprévalence de l'AgHBs et nombre de personnes vivant avec VHB chronique dans la population générale de l'Afrique 51

Tableau 2: Séroprévalence de l'AgHBs et nombre de personnes vivant avec VHB chronique dans la population générale de la Méditerranée orientale 55

Tableau 3: Séroprévalence de l'AgHBs et nombre de personnes vivant avec VHB chronique dans la population générale des Amériques 56

Tableau 4: Séroprévalence de l'AgHBs et nombre de personnes vivant avec VHB chronique dans la population générale d'Europe 57

Tableau 5: Séroprévalence de l'AgHBs et nombre de personnes vivant avec VHB chronique dans la population générale de l'Asie du Sud-Est 60

Tableau 6: Séroprévalence de l'AgHBs et nombre de personnes vivant avec VHB chronique dans la population générale de la du Pacifique occidental 60

Liste des abréviations

Ac : anticorps

Ag : antigène

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNccc : ADN circulaire clos de manière covalente

AgHBc : antigène de la capside «core» du virus de l'hépatite B
AgHBe : antigène «e» du virus de l'hépatite B
AgHBs : antigène de surface du virus de l'hépatite B

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

ARN: acideribonucléique

ARNm: ARN messager

ARNpg : ARN pré génomique

ATG : codon d'initiation

CD 3/4/8/56 : clusters de différentiation (glycoprotéines membranaires)

ChHBV : virus de l'hépatite B chez le chimpanzé

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

Cm : centimètre

CMH : Complexe Majeur d'histocompatibilité

DHBV : Duck hepatitis B virus

DR 1 / 2 : région répétée 1 / 2

DTC-Hib-HV : vaccin diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, Hib, hépatite

***Eco*RI: Escherichia** coli Restriction enzyme

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbet Assay

EASL: European Association for the Study of Liver

g: gram

GSHBV: Ground Squirrel hepatitis B Virus

GoHBV : virus de l'hépatite B chez le Gorille

GiHBV : virus de l'hépatite B chez le Gibbon

HAS : Haute Autorité de Santé

HHBV : Héron Hepatitis B Virus

IgM: Immunoglobuline M

Kb: kilo base

kDa : kilo Dalton

L : (Large) grande protéine de surface du VHB

M : (Medium) moyenne protéine de surface du VHB

MEC : matrice extra cellulaire

Min : Minute

ml : millilitre

NK : natural killer

NLS : signal de localisation nucléaire

nm : nanomètre

nt : nucléotide

OMS : organisation mondiale de la santé

OuHBV : virus de l'hépatite B chez l'orang-outang

ORF: open reading fram

Pb: paire de base

PCR : polymerase chain reaction

RE : réticulum endoplasmique

RIA : dosage radio-immunologique

RNaseH: Ribonucléase H

S: (Small) petite protéine du VHB

SGHBV: Snow Goose Hepatitis B virus

T : lymphocyte T (thymus)

TCR : T Cell Receptor

TP : terminal protéine

UI : unité internationale

VHA : virus d'hépatite A

VHB : virus d'hépatite B

VHC : virus d'hépatite C

VHD : virus d'hépatite D

VHE : virus d'hépatite E

VHG : virus d'hépatite G

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

WHBV : Wood chuck hepatitis B virus

WMHBV : virus de l'hépatite B chez le singe laineux

YMDD : Tyrosine (Y) Méthionine (M) acide aspartique (D) acide aspartique (D)

Résumé

La quantification de la charge de morbidité de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et la prise en charge des mesures de prévention et de contrôle nécessitent des connaissances sur sa prévalence dans la population générale pour la plupart des pays alors que ces données ne sont pas systématiquement disponibles.

Le but de cette étude est d'essayer de rapporter la prévalence nationale, régionale et mondiale de l'infection chronique par le VHB.

Pour cette revue systématique plus d'une centaine d'articles traitants la prévalence de l'infection chronique par le VHB a été téléchargée à partir des bases de données suivantes : Medline PUBMED, Embase, CAB abstracts (Global Health), Popline et Web of Science.

Des études rapportant le marqueur sérologique (AgHBs) de l'infection chronique par le VHB dans des groupes non à haut risque ont été inclues et réunies dans une seule base de données personnalisée. Pour chaque pays des estimations de prévalence à la taille de la population ont été extrapolées pour obtenir le nombre d'individus atteints de l'infection chronique par le VHB.

On a pu constater que la séroprévalence de l'AgHBs est la plus endémique dans les pays d'Afrique (8.83%) et du Pacifique-Occidental (5.26%), suivie de la région du méditerrané orientale (3.01%), l'Europe (2.06%), l'Asie du Sud-Est (1.90%) et les Amériques (0.81%).

Cette évaluation a révélée une grande variation de la prévalence entre les pays et souligne la nécessité de poursuivre les stratégies de prévention et de contrôle puis de collecter des données épidémiologiques fiables à l'aide d'une méthodologie standardisée.

ملخص

يتطلب كل من القياس الكمي لمرض التهاب الكبد الفيروسي B ووضع تدابير الوقاية والمكافحة معرفة مدى انتشاره لدى عموم السكان.لكن بالنسبة لمعظم البلدان ، لا تتوفر هذه البيانات بشكل منهجي.

الهدف من هده الدراسة هو معرفة الانتشار الوطني والإقليمي والعالمي للعدوى المزمنة بفيروس التهاب الكبد B.

من أجل هذه المراجعة المنهجية، تم تنزيل أكثر من مائة مقالة تتناول انتشار عدوى التهاب الكبد B المزمنة التي تم إيجادها في Embase Medline PUBMED,, ملخصات CAB (الصحة العالمية), Popline وشبكة العلوم.كما قد تم إدراج الدراسات التي أبلغت عن العلامة المصلية (AgHBs) لعدوى التهاب الكبد B المزمنة في المجموعات غير المعرضة لخطر كبير ثم جمعت جميع البيانات في قاعدة بيانات شخصية واحدة. بالنسبة لكل بلد ، تم استقراء تقديرات الانتشار بالنسبة لحجم السكان للحصول على عدد الأفراد المصابين بالعدوى المزمنة بفيروس التهاب الكبد B.

التوزيع المصلي لـ HBsAg هو الأكثر انتشارًا في بلدان إفريقيا (8.83٪) وغرب المحيط الهادئ (5.26٪) ، تليها منطقة شرق المتوسط (3.01٪) ، أوروبا (2.06٪) ,جنوب شرق آسيا (1.90٪) وأمريكا (0.81٪).

كشف هذا التقييم عن تباين كبير في انتشار هدا المرض بين البلدان وهدا ما يؤكد الحاجة إلى متابعة استراتيجيات الوقاية والسيطرة من خلال جمع البيانات الوبائية الموثقة باستخدام منهجية موحدة.

Summary

The quantification of the burden of disease attributable to hepatitis B virus (HBV) infection and the adaptation of prevention and control measures requires knowledge on its prevalence in the general population, but for most countries such data are not routinely available.

The goal of this study is to estimate the national, regional, and global prevalence of the chronic HBV infection.

For this systematic review over a hundred articles dealing with the prevalence of chronic HBV infection have been downloaded and found in the following databases : Medline PUBMED, Embase, CAB abstracts (Global Health), Popline databases and Web of Science.

Many studies reporting the serologic marker (HBsAg) of chronic HBV infection in non-high risk groups have been included and collected into one personalized database. For each country the prevalence estimates to the size of the population have been extrapolated to obtain the number of individuals with chronic HBV infection.

The seroprevalence of HBsAg is the most endemic in the countries of Africa (8.83%) and the Western Pacific (5.26%), followed by the eastern Mediterranean region (3.01%), Europe (2.06%), Southeast Asia (1.90%) and the Americas (0.81%).

This assessment revealed a large variation in the prevalence between countries and underlines the need to pursue prevention and control strategies and then to collect reliable epidemiological data using a standardized methodology.

Introduction

Le foie est l'un des plus grands organes du corps humain et le site principal pour le métabolisme intense et l'excrétion. Il joue donc un rôle surprenant dans la maintenance, la performance et la régulation de l'homéostasie du corps. Il est impliqué dans presque toutes les voies biochimiques de la croissance, de la lutte contre les maladies, de l'apport de nutriments, de la fourniture d'énergie et de la reproduction (Rajib, 2009).

Les hépatites sont des atteintes inflammatoires du foie (OMS) quelle que soit l'origine de la pathologie; infectieuses (virale ou bactérienne), rarement médicamenteuses, toxiques, auto-immunes (TREPO et *al*, 2006) ou parfois héréditaires; des signes cliniques communs peuvent être observés.

Parmi les hépatites infectieuses; les hépatites virales dont l'hépatotropisme est quasi exclusif pour le foie. Elles sont dues essentiellement à cinq virus différents appartenant à des familles distinctes (SBAI, 2012).

Le VHB est un virus extrêmement contagieux, il est 100 fois plus contagieux que le VIH, et 10 fois plus transmissible que le VHC et peut rester stable à 25°C pendant 07 jours dans un sang séché (BAADI, 2016;OMS, 2017). La prévalence du VHB est donc de 5,4 % à l'échelle mondiale, contre 1 % pour celle de VIH et 3 % pour celle de VHC. Le VHB arrive au deuxième rang, après le tabac, des agents cancérogènes (OMS).

Selon les données de l'OMS, l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) constitue et reste un véritable problème de santé public mondial, celui ci est responsable de la première maladie virale chronique. En 2012, environ 2,5 milliards de personnes sont infectées par le VHB, soit 30% de la population mondiale. Parmi eux, au moins 350 millions sont des porteurs chroniques, essentiellement sur les continents Asiatiques et Africains. Entre 15 et 40 % de ces derniers développent des complications hépatiques de type cirrhose, lésion du foie et hépatocarcinome (Lavanchy D; 2004), ce dernier constituant le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde (Parkin DM et al, 2001).

La répartition géographique de l'hépatite B est très variable d'une région à l'autre. L'OMS a donc divisé le monde en 3 zones : de forte, de moyenne et de faible endémie et en 6 régions. L'Algérie appartient à la zone de moyenne endémicité, avec une prévalence de 2,5% de la population générale (OMS 2013).

L'objectif de cette étude est d'avoir une vue d'ensemble systématique de l'infection par le virus de l'hépatite B au contexte mondial.

Mon manuscrit est structuré en trois chapitres, dont le premier m'évoquera des généralités sur le foie et sur les hépatites virales, suivi du deuxième chapitre consacré à une synthèse bibliographique généralisée sur l'hépatite B et enfin le dernier chapitre expose l'épidémiologie et la répartition géographique de l'infection par le virus de l'hépatite B dans le monde entier.

Chapitre I

Le foie

1. Définition

Le foie est l'organe viscéral le plus volumineux du corps humain**.** C'est une glande abdominale unique et asymétrique appartenant au système digestif de couleur rouge brun (Flament et *al*, 1982). Le poids moyen du foie d'environ 1 500 g chez le cadavre est plus élevé chez le sujet vivant qu'il est gorgé de sang : de 2300 à 2600 g(Marc, 2012). Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dans la zone appelée hypochondre droit, juste sous la cage thoracique et le diaphragme
(Flament et *al*, 1982) (**Figure 1**).

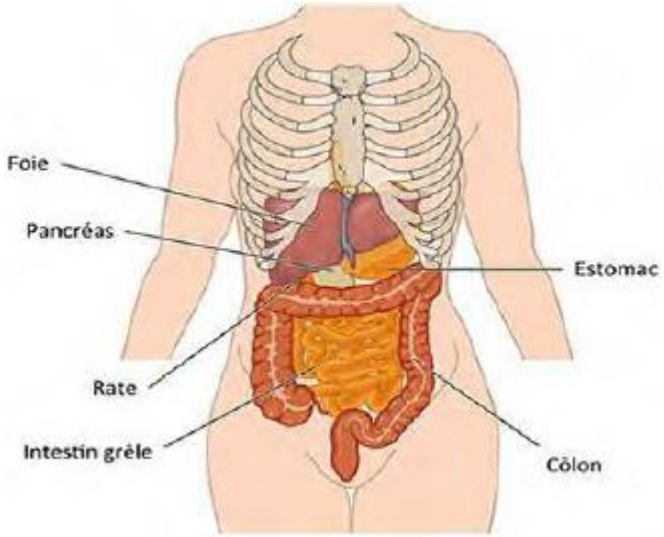


Figure 1 :L'appareil digestif humain (Oriana et *al*, 2015).

2. Anatomie

2.1. La morphologie externe

Le foie présente à décrire 3 face : supérieure, inférieure et postérieure (Mellal, 2010).

2.1.1. La face supérieure ou diaphragmatique

La Face supérieure est moulée sur le diaphragme. Large dans sa partie droite, progressivement effilée vers la gauche, elle présente à l'union de ses deux tiers droit et

de son tiers gauche, l'insertion du ligament falciforme, repli péritonéal sagittal, pratiquement médian, tendu entre le foie et le diaphragme. En avant, ce ligament se prolonge entre le ligament rond et la paroi abdominale antérieure. En arrière, ses deux feuillets s'écartent progressivement pour entourer la veine cave inférieure sus-hépatique. Il sépare le foie en deux lobes : le droit volumineux et le gauche plus petit (Denis et *al*, 2006).

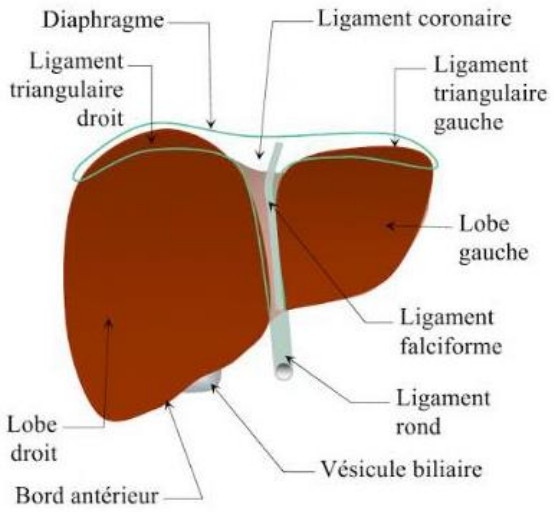


Figure 2 : face supérieure du foie (Mellal, 2010).

2.1.2. La face inférieure ou viscérale

Elle est inclinée en bas et en avant, et marquée par la présence de 3 sillons: un sillon transversal et deux sillons antéro-postérieurs droit et gauche (Mellal, 2010).

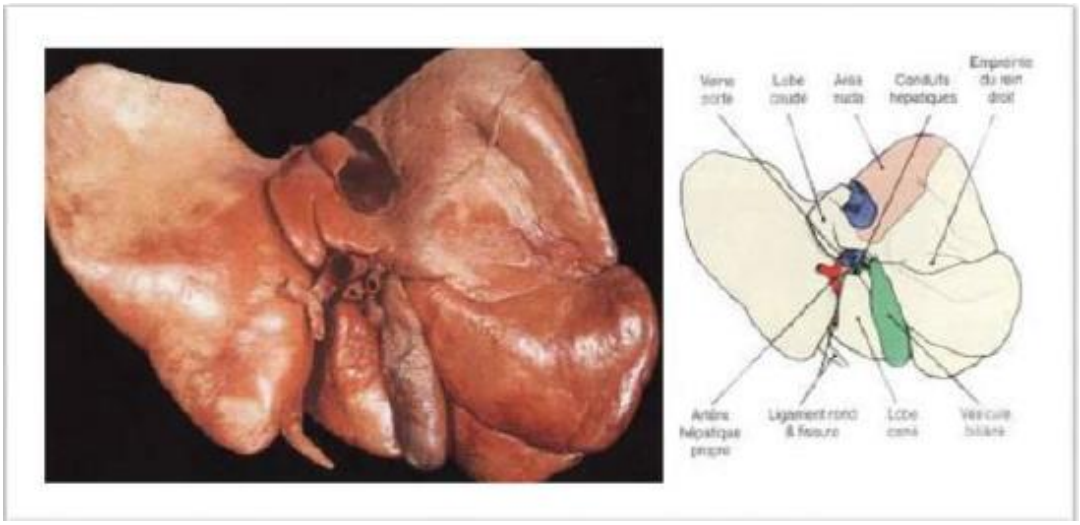


Figure 3 : Face Inférieure du foie (Gosling et *al*, 2003).

2.1.3. La face postérieure

Cette face est divisée en trois zones par deux sillons longitudinaux, celui de la vésicule biliaire et la fissure du ligament rond; leur extrémités supérieures sont réunies par un sillon transverse, le hile ou porte du foie. Celui-ci livre passage aux divisions de l'artère hépatique commune et de la veine porte ainsi qu'aux voies biliaires. Le ligament rond mont dans la fissure à laquelle il a donné son nom pour rejoindre la branche gauche de la veine porte. Le lobe gauche du foie recouvre le corps de l'estomac et le petit omentum (Gorina et *al*, 2003).

A droite de la fissure du ligament rond se trouve un petit lobe, quadrilatère, le lobe carré, il est en rapport avec la face antérieure de la région pylorique de l'estomac et de la partie supérieure du duodénum. A droite du lobe carré, il y a, enfouie dans son sillon, la vésicule biliaire et, à droite de celle-ci se voie l'empreinte du rein droit. Le lobe droit rencontre également l'angle colique droit et la partie descendante du duodénum (Gorina et *al*, 2003).

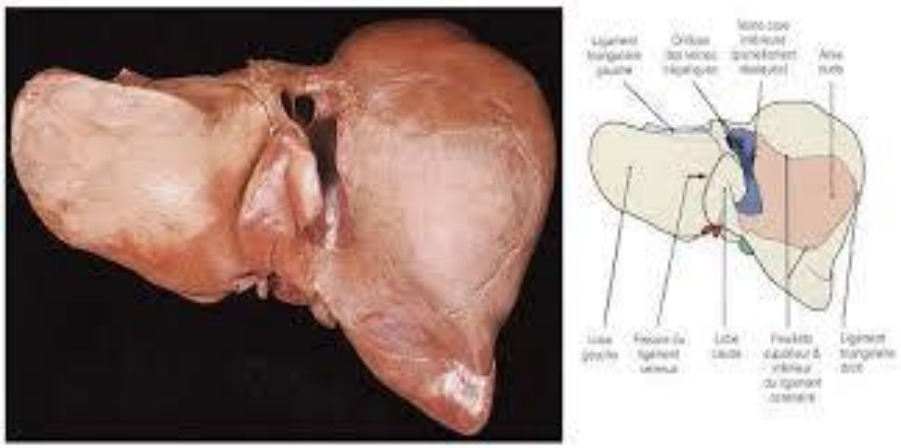


Figure 04 : Face Postérieure du foie (Gosling et *al*, 2003).

2.2. Structure macroscopique

2.2.1. Lobes

Le foie se divise en quatre lobes inégaux ; le lobe hépatique droit est le plus volumineux, le lobe hépatique gauche est la partie la plus étroite de l'organe. Entre ces deux lobes majeurs, on distingue le lobe carré et le lobe caudé. La vésicule biliaire est attachée au foie à la limite du lobe carré et du lobe hépatique droit. Le lobe carré et le

lobe caudé sont séparés par un sillon appelé le hile du foie. C'est au niveau du hile que la veine porte et l'artère hépatique pénètrent dans le foie, et que passent des canaux biliaires majeurs. Chaque lobe du foie est divisé en segments; on compte 8 segments en tout. Ces divisions anatomiques sont importantes pour les interventions chirurgicales : lorsqu'une partie du foie est endommagée et doit être extraite, la résection suit souvent ces contours anatomiques (Oriana et Denis, 2015).

2.2.2. Segmentation hépatique

Le foie est divisé en 8 segments dans le sens des aiguilles d'une montre en suivant les branches de division de la veine porte qui délimitent les secteurs du foie en huit segments numérotés de I à VIII (Germain et al, 2014).

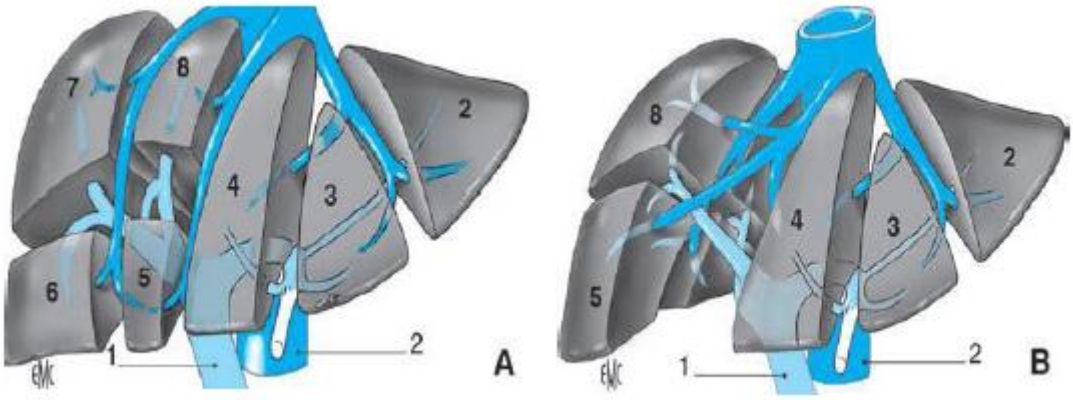


Figure 5 : Segmentation hépatique (Castaing et Veilhan, 2008).

2.3. Structure microscopique

2.3.1. Le lobule hépatique

La description histologique classique du foie repose sur le concept d'un regroupement des hépatocytes au sein d'unités anatomiques que sont les lobules hépatiques.

Un lobule hépatique représente une portion du parenchyme hépatique dont la forme est celle d'un prisme polyédrique aux limites constituées par le tissu conjonctif accompagnant les axes vasculaires et biliaires (Ouattara, 1999).

Au sein d'un lobule, les lames d'hépatocytes (travées de Remak) sont disposées de façon radiaire autour d'une veine centro-Iobulaire vers laquelle convergent les sinusoïdes pour s'y aboucher par de larges fenêtres. Les angles des lobules constituent les espaces portes ou espaces de Kieman limités par une lame parenchymateuse bordante unicellulaire, régulière et percée d'orifices (Ouattara, 1999).

Ces espaces, de forme arrondie ou triangulaire contiennent la triade porte préterminale (une artère porte, une veine porte et un canal biliaire). Les côtés des lobules forment les septapérilobulaires dans lesquels cheminent les structures biliaires avec les branches de divisions terminales des vaisseaux portes (Ouattara, 1999).

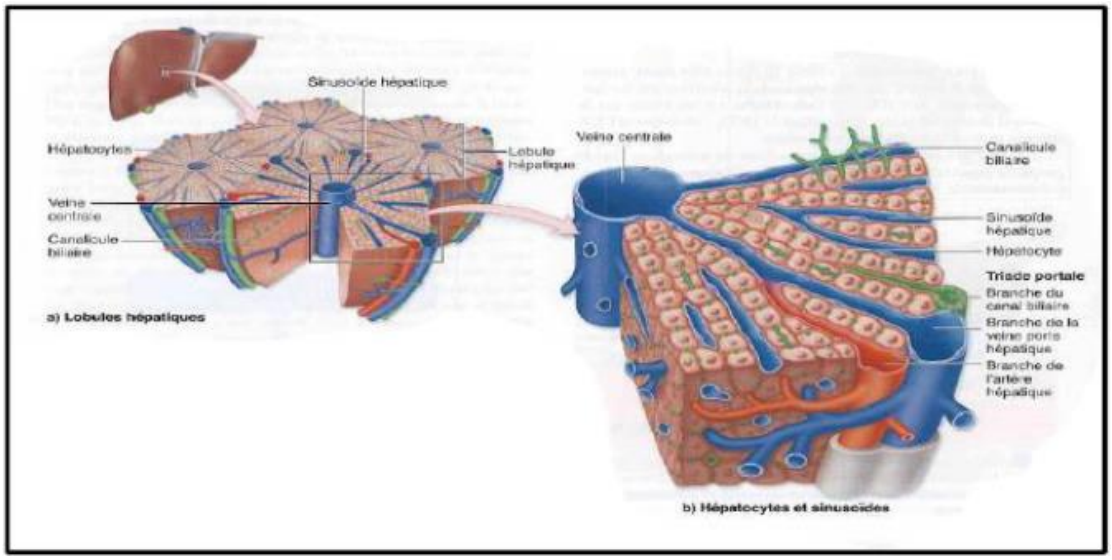


Figure 6 : Lobule hépatique (Bendjaffer et *al*, 2015).

2.3.2. L'acinus

L'acinus est organisé autour des branches terminales des veines portes. Dans cet espace, deux zones fonctionnelles peuvent être facilement définies grâce à des repères anatomiques : la zone périportale, centrée par l'espace porte, et la zone périveineuse, centre par la veine centrolobulaire. La zone périportale correspond approximativement à la zone centrale de l'acinus, tandis que la zone périveineuse correspond approximativement à la zone périphérique de l'acinus (Marc, 2012).

2.3.3. Les sinusoïdes hépatiques

Les sinusoïdes épousent complètement la forme des espaces ménagés entre les lames de cellules parenchymateuses. De ce fait ils ont un calibre plus large et plus irrégulier que celui des capillaires ordinaires. Leur paroi discontinue dépourvue de

lame basale est faite d'une seule couche de cellules endothéliales soutenue par une lame réticulinique fenestrée**.** L'espace de Disse correspond à un espace quasi virtuel situé entre la lame endothéliale et la face sinusoïdale de l'hépatocyte (Ouattara, 1999).

2.4. Canaux biliaires

Les cellules du foie (appelées hépatocytes) produisent la bile, un liquide jaune-vert qui aide le corps à digérer les graisses. La bile circule à travers une série de canaux (tubes) dans le foie jusqu'à ce qu'elle atteigne l'intestin grêle ou la vésicule biliaire, où elle est emmagasinée. (SCC, 2015).

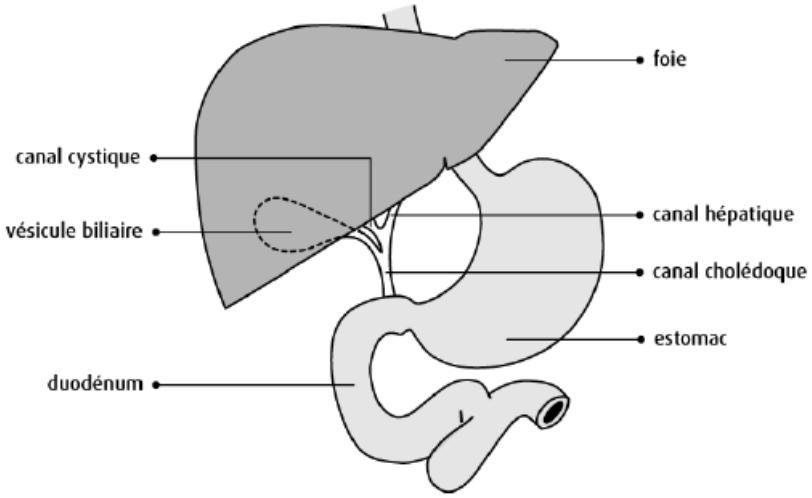


Figure 7 : Canaux biliaires (SCC, 2015).

Les canaux hépatiques reçoivent la bile du foie. Deux canaux hépatiques (droit et gauche) partent du foie et fusionnent pour former le canal hépatique commun.

Le canal cystique part de la vésicule biliaire et fusionne avec le canal hépatique commun pour former le canal cholédoque.

Le canal cholédoque évacue la bile dans le duodénum (première partie de l'intestin grêle) (SCC ,2015).

2.5. Vascularisation

Le foie dissimule un vaste carrefour veineux de l'organisme, qu'un flot artériel vient encore enrichir. Il reçoit un vaisseau fonctionnel, représenté par la veine porte,

et l'artère hépatique. Le sang apporté par ces deux vaisseaux, est conduit dans la veine cave et les veines sus-hépatiques (Belghiti, J, 2002).

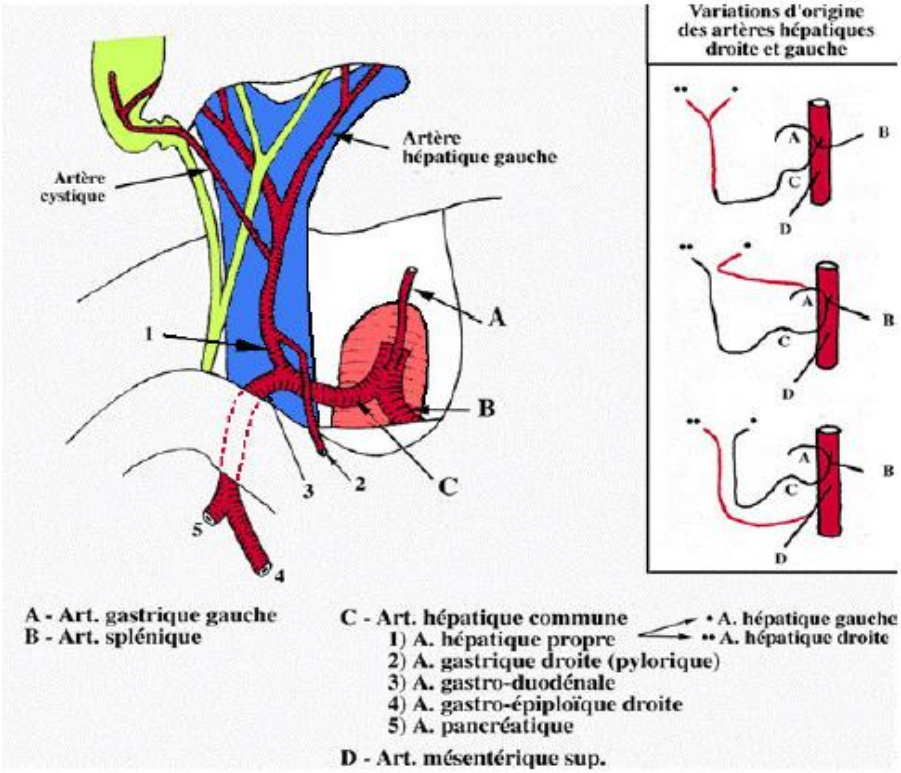


Figure 8 : Système des vaisseaux et conduits intra hépatiques (Castaing et Veilhan, 2008).

3. Histologie (population cellulaire)

Le foie est composé de déférents types cellulaires (**Figure9**) ayant chacun une fonction bien définie (Perraul et Pecher, 2009), on distingue les cellules parenchymateuses (hépatocytes) et les cellules sinusoïdales (cellules endothéliales, cellule de Kupffer et cellule étoilées du foie) (Deugnier ,2005).

Les hépatocytes : Les hépatocytes sont les principales cellules résidentes du foie et représentent 80 des cellules hépatique. Elles sont impliquées d'une part dans la synthèse et la sécrétion d'une grande variété de molécules biologiquement essentielles et d'autre part dans la métabolisation et l'excrétion de substances endogènes et exogènes (Kreiger, 2009 ; Perraul et Pecher, 2009).

Cellules de kupffer : Ce sont des macrophages localisés dans la lumière des sinusoïdes représentant 15% de l'ensemble des cellules hépatiques, leurs principales fonctions sont :

- La phagocytose de particules étrangères.
- La présentation antigénique et la modulation de la réponse immunitaire via l'expression des molécules du CMH (type I et II) et les molécules de Co-stimulation (Kreiger, 2009).

Cellules endothéliales : Les cellules endothéliales du foie ne ressemblent pas aux autres endothéliums vasculaires de l'organisme. En effet ces endothéliums n'ont pas des membranes basale et sont fenêtrées assurant ainsi aux hépatocytes un accès facile aux nutriments et aux macromolécules du sang ; ces cellules représentent 6 de l'ensemble des cellules hépatiques et jouent également un rôle dans la présentation des antigènes. (Deugnier ,2005 ; Kreiger, 2009).

Cellules stellaires : Cellules étoilée représentant 1,5% de l'ensemble des cellules hépatiques, elles sont également dénommées cellules de Ito ou cellules périsinusoïdale située dans l'espace de Disse, ces derniers sont riches en lipides et contiennent de la vitamine A et sont chargées de la production de fibres de collagène dont l'activité est augmentée dans certaines conditions pathologiques telle que la fibrose et la cirrhose (Crispe ,2009), ainsi que la synthèse de la matrice extracellulaire hépatique (Deugnier ,2005 ; Kreiger, 2009).

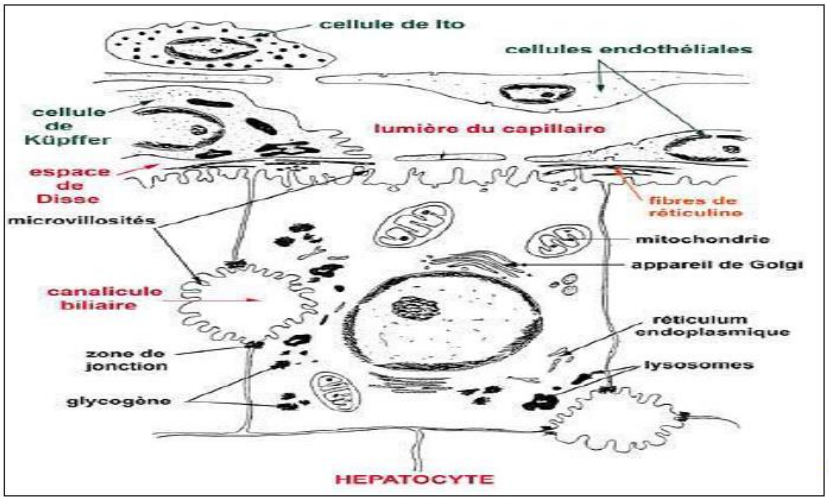


Figure 9 : Différents types des cellules du foie (Benhamou, Erlinger, 2008).

4. Fonctions du foie

Le foie remplit plusieurs fonctions vitales.

4.1. Fonction métabolique

Le foie étant impliqué dans la biosynthèse, le stockage, la transformation et la dégradation de composés organiques. L'approvisionnement constant de l'organisme, en substrats énergétiques et précurseurs de biosynthèse est également assuré (Gandillet, 2004).

4.2. Fonction antitoxique

Certains éléments qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme : le rôle du foie est de transformer (dégradation) ces éléments en produits non-toxiques (Amfe, 2015).

Les produits non toxiques qui se dissolvent dans graisses (liposolubles) sont ensuite reversés dans la bile, bile qui sera amenée dans l'intestin, et éliminée dans les selles. Les produits qui se dissolvent dans l'eau (hydrosolubles) sont reversés dans le sang, qui les mène jusqu'aux reins : ils sont éliminés par les urines (Amfe, 2015).

Ainsi, l'ammoniaque, qui est naturellement produite par le colon (fin du tube digestif), possède une forte toxicité neurologique. Menée au foie par la veine porte, l'ammoniaque est transformée par les cellules du foie en urée, puis l'urée est apportée aux reins et sortie par les urines (Amfe, 2015).

4.3. Fonction sécrétoire exocrine (la bile)

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

5. Système immunitaire intra hépatique

La réponse immune intra-hépatique joue un rôle primordial dans le contrôle de l'infection et la pathogenèse des lésions hépatiques (Pawlotsky, 2001).

L'architecture hépatique favorise le contact entre hépatocytes et lymphocytes circulants du fait de la fenestration de l'endothélium bordant les sinusoïdes hépatiques (Pawlotsky, 2001).

Le foie contient un pool de lymphocytes résidents dont le nombre pourrait être de l'ordre de 10, soit 1 à 4 % du pool total de l'organisme (Pawlotsky, 2001).

Les lymphocytes intra-hépatiques comprennent des cellules NK et des cellules T exprimant le récepteur cellulaire TCR γδ qui représentent environ 15 % des lymphocytes résidents et la majorité des lymphocytes intra-hépatiques expriment le récepteur TCR α ; (Pawlotsky, 2001) environ la moitié d'entre eux sont des lymphocytes T conventionnels exprimant fortement la molécule CD3 et Co-exprimant soit le récepteur CD4 soit le récepteur CD8 (Pawlotsky, 2001).

Ces cellules proviennent des organes lymphoïdes périphériques. L'autre moitié correspond à des cellules plus inhabituelles exprimant faiblement la molécule CD3et pouvant être des CD4- négatifs ou des CD8-négatifs, ou Co-exprimer les marqueurs CD4 ou CD8 α/α, ces cellules pourraient correspondre aux lymphocytes CD56 et semblent pouvoir produire de grandes quantités de cytokines lorsqu'elles sont activées, cependant Leur origine n'est pas connue avec certitude (Pawlotsky, 2001).

Chez l'individu non infecté, la fonction des lymphocytes intra-hépatiques pourrait être de maintenir un microenvironnement favorisant l'homéostasie et la tolérance en l'absence de pathogènes la production d'antigènes reconnus comme étrangers au cours d'une infection, par exemple virale, pourrait activer ces lymphocytes et induire la synthèse de cytokines en grandes quantités aboutissant finalement à la transformation de l'environnement tolérogène en un environnement immunogène (Pawlotsky, 2001).

Le foie étant continuellement en contact avec des pathogènes extérieurs en particulier d'origine digestive, les lymphocytes intra-hépatiques pourraient également jouer un rôle de barrière de défense permanente contre l'infection (Pawlotsky, 2001).

6. Les hépatopathies

Les principales maladies du foie responsables des niveaux les plus élevés de morbidité et de mortalité sont les hépatites virales (hépatites chroniques B et C), la maladie alcoolique du foie (**Figure 10**), la stéatose hépatique non alcoolique, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Ces maladies représentent plus de 95 % de tous les décès liés aux maladies du foie. Les données démontrent l'incidence croissante de ces maladies. Chaque maladie sera traitée séparément. Lorsqu'il est pertinent de le faire, le mode de prise en charge de l'hépatite B et de l'hépatite C sera comparé à celui du VIH. En effet, le VIH est transmis par les mêmes voies que les hépatites B et C, et cause aussi une infection chronique pouvant entraîner la mort. De plus, comme dans le cas des hépatites B et C, il est possible de le traiter (Morris, S, 2013).

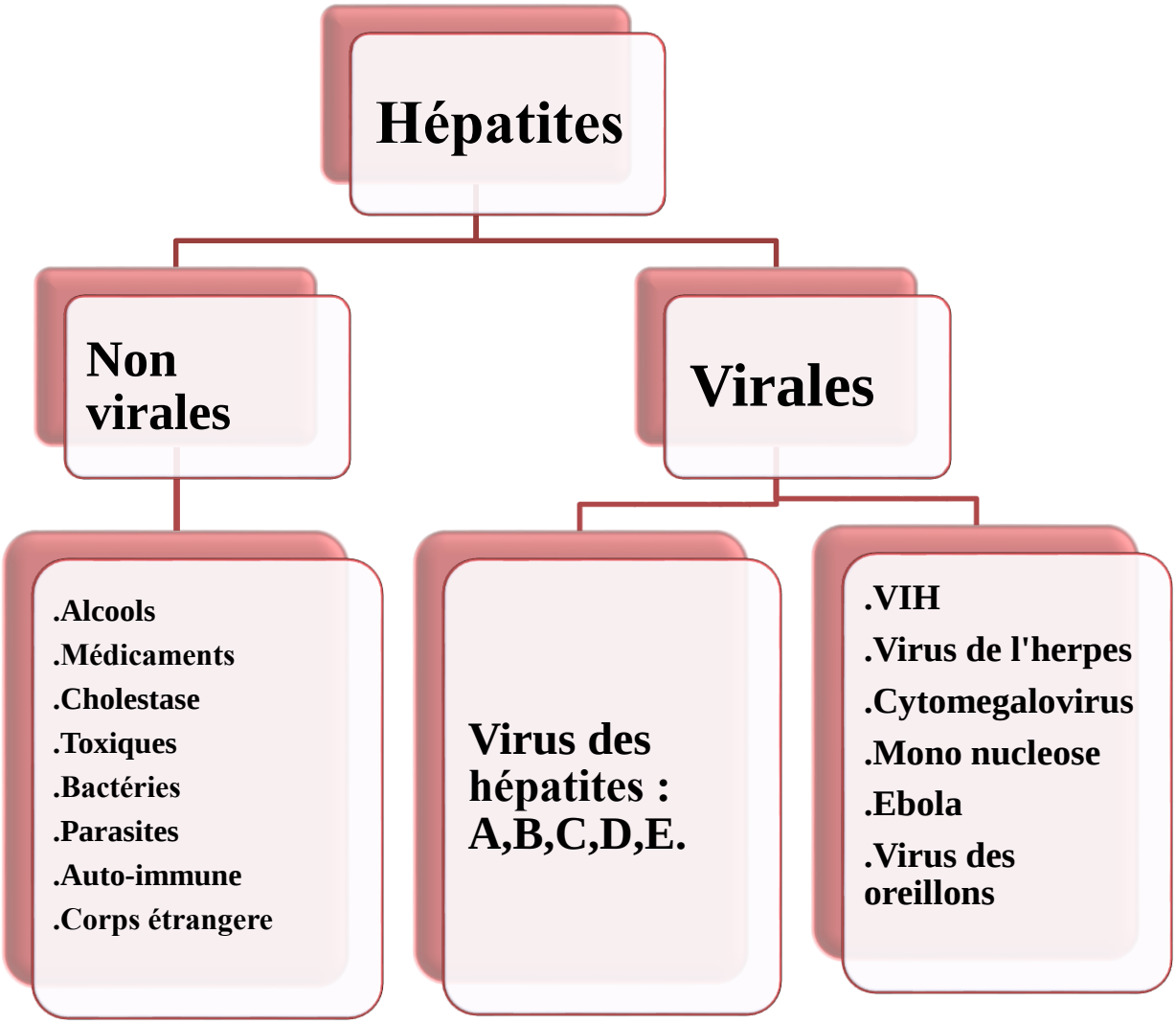


Figure 10 : Classifications des hépatites (figure originale).

6.1. Les hépatites virales

Les hépatites virales sont causées par une infection due à un virus. Cinq virus d'hépatite ont ainsi été identifiés chez l'Homme : le virus de l'hépatite A (VHA), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite D (VHD) et le virus de l'hépatite E (VHE). Un autre virus transmissible par le sang a également été identifié dans certains cas d'hépatite chronique et est désigné GB virus C ou virus de l'hépatite G (VHG). L'ensemble des connaissances montre cependant que ce HGV ne se réplique pas dans le foie et n'entraine pas d'hépatite (Benhamou, 2002).

Chapitre II

L'hépatite B

1. Historique

Les hépatites ont été décrites dès le moyen âge. Le principal signe clinique est l'apparition d'un ictère (jaunissement). Il est associé à des selles décolorées et urines foncées, guérissant en quelques semaines (BEKONDI, 2008).

A chaque époque de l'histoire de la médecine, les praticiens attribuèrent une ou plusieurs explications particulières à la jaunisse. Cette dernière a été déjà décrite en "premier traite" écrit ça fait 3000 ans avant J.C (LUCIFORA, 2008).

En 1940, la découverte des groupes sanguins a permis la mise en œuvre des transfusions sanguines puis des ictères ont alors été observés chez les sujets transfusés (BEKONDI, 2008).

En 1956, le Professeur Saul Krugman, par l'observation des enfants handicapés hospitalisés à cause de l'ictère, suspecte la présence de deux agents infectieux différents, vraisemblablement des virus, responsables d'hépatites: l'un est responsable d'une hépatite à incubation courte et transmissible par voie oro-fécale; l'autre est associé à une hépatite à incubation longue et transmissible par voie parentérale. Le premier virus est appelé virus de l'hépatite A; et le second, virus de l'hépatite B (BEKONDI, 2008).

C'est en 1965 qu'un généticien américain BLUMBERG et son équipe (HARVEY et VISNICH) misent en évidence, presque par hasard, un nouvel antigène pourvu d'une réaction inhabituelle entre le sérum d'individus polytransfusés et celui d'un aborigène australien atteint d'hépatite (BLUMBERG et *al*, 1965). Cet antigène nommé "Antigène Australia" en 1967-1968, sera ultérieurement associé de façon spécifique à une hépatite post -transfusionnelle dite hépatite B (PAWLOTSKY, 2010).

En 1970, grâce à la microscopie électronique, qui permirent de décrire la morphologie des particules virales. (Dane et al.1970), identifient dans le sérum de trois malades atteints d'hépatite, ces particules ‘‘en cocarde’’ de 42 nm de diamètre

(les particules de Dane), qui devaient ultérieurement être considérées comme les particules virales infectieuses du virus de l'hépatite B (DENIS ,1999), agglutinables par des anticorps spécifiques de l'antigène Australia. Cet antigène serait quelques années plus tard identifié comme étant la protéine de surface du virus de l'hépatite B désigné sous le sigle "AgHBs" (DANE et *al*, 1970).

En 1976, (MAUPAS et al, 1976) à l'Institut Pasteur de Paris et à Lyon, publie les premiers essais mondiaux d'une vaccination contre le VHB utilisant comme source vaccinale l'antigène « Australia » préparé et purifié à partir d'antigène HBs extrait de plasma humain de porteurs chroniques. Ce vaccin serait remplacé en 1986, par le premier vaccin mondial recombinant obtenu par génie génétique et commercialisé "le vaccin contre l'hépatite B" (LUCIFORA, 2008)**.**

2. Généralités

2.1. Définition

L'hépatite B est une inflammation du foie et un processus pathologique viral parfois grave (TREPO et *al*, 2006), anciennement appelée « hépatite de la seringue ou d'inoculation », résultant d'une infection par son virus (VHB), qui se transmet par les relations sexuelles ou passe par les fluides corporels de tout individu atteint d'infection chronique ou aigüe (OMGR, 2008).

2.2. Taxonomie des HEPADNAVIRIDAE

Hepadnaviridae (hepatotropic DNA virus), cette famille rassemble le VHB caractérisé par un tropisme électif pour les hépatocytes (HOWARD, 1986). Cette famille est ainsi scindée en deux genres différents **(Figure 11)** selon l'espèce hôte du virus telle qu'*Orthohepadnavirus* et *Avinepadnavirus* (SCHAEFER, 2007; BEKONDI, 2008).

Le représentant type de la famille des *orthohepadnavirus*, qui touchent les mammifères, est le VHB qui est capable d'infecter l'homme (DANE et *al*, 1970). Ainsi que les virus des rongeurs "WHBV"; Woodchuck hepatitis B virus chez la marmotte (SUMMERS et *al*, 1978) et Ground Squirrel hepatitis B virus "GSHBV"

chez les tamias ou l'écureuil fouisseur (MARION et *al*, 1980). Des virus de l'hépatite B ont été identifiés chez les grands primates comme le ChHBV chez le chimpanzé (DIENES et *al*, 1990; Hu et *al*, 2000), le GoHBV chez le gorille, l'OuHBV chez l'orang-outang, le GiHBV chez le gibbon et le tupaia belengrie (LANFORD et *al*, 2000; WALTER et *al*, 1996) et le WMHBV chez le singe laineux (Wooly Monkey).

Alors que le genre des *Avihepadnavirus* touchent les espèces aviaires, a pu être mis en découverte chez le canard de Pékin (Duck Hepatitis B virus; DHBV) (MASON et *al*, 1980), héron cendré (Heron Hepatitis B virus: HHBV) (SPRENGEL et *al*, 1988), ou encore chez l'oie blanche des neiges (Snow Goose Hepatitis B virus: SGHBV) (CHANG et *al*, 1999). Ils sont rarement responsables de manifestations cliniques et leur transmission est surtout verticale (LUCIFORA, 2008).Leurs génomes sont légèrement plus courts que ceux des virus de mammifères et ils présentent une faible homologie de séquence avec ces derniers (MANDART et *al*, 1984; SPRENGEL et *al*, 1985). Leur organisation génétique est également modifiée puisqu'ils ne codent que pour 2 protéines d'enveloppe (L et S) et ne comportent pas de gène X individualisé (DOUARD, 2009).

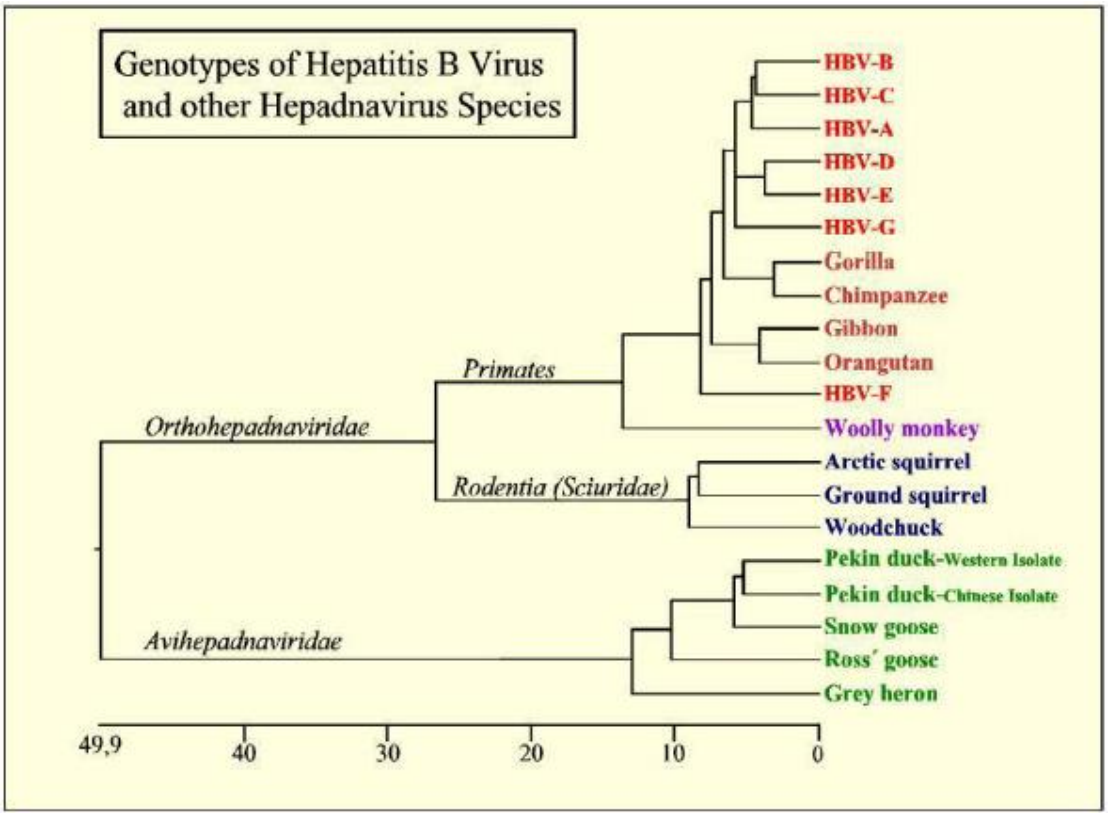


Figure 11 : Phylogénie des *Hepadnaviridae* d'après DOERR et GERLICH, 2002 (MARTEL, 2012**).**

2.3. Le virus de l'hépatite B

Le VHB est un agent étiologique de l'hépatite B, le plus anciennement connu (1966) est un petit virus enveloppé, dont le génome est fortement compacté et organisé sous une forme d'ADN viral partiellement bicaténaire et circulaire (les seuls avec celle des *Spumaviridae* et *Caulimoviridae*). Il est constitué d'une enveloppe de surface et d'une capside ou core renfermant l'ADN. C'est un virus résistant et très infectant appartenant à la famille de *Hepadnaviridae*, genre d'*Orthohépadnavirus* (COULIBALY, 2011).

Ils constituent le groupe des para rétrovirus possédant un ADN polymérase; ARN dépendante et ADN dépendante associée à une RNase H (WAGNER et *al*, 2004).

En effet, à la différence des rétrovirus présents chez toutes les espèces, des oiseaux jusqu'à l'homme, le VHB n'a été décrit que chez un petit nombre d'oiseaux, quelques rongeurs, certains primates et l'Homme (BEKONDI, 2008).

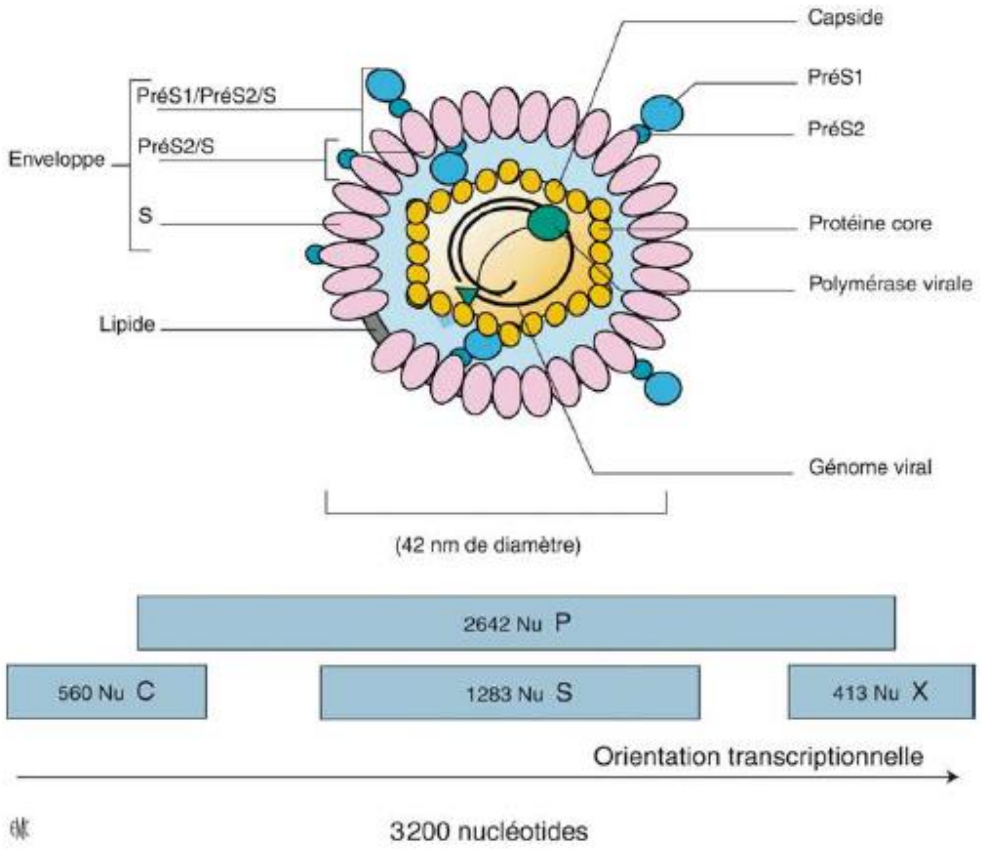


Figure 12 : Structure du virus de l'hépatite B (S. Pol and I. C., 2010).

3. Virologie

3.1 Structure du VHB

L'observation au microscope électronique du sang d'un sujet atteint d'hépatite B met en évidence 2 types de particules virales :

3.1.1. Particule virale complète

Le virion complet ou particule de DANE étant la particule infectieuse, de forme sphérique, de petite taille, 44 nm de diamètre, est formé :

- D'une nucléocapside centrale de 27 nm de diamètre portant l'antigène de capside (Ag HBc) et l'Ag HBe, et à l'intérieur de laquelle se trouve le génome du VHB,
- D'une enveloppe externe formée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont insérées les protéines virales de surface (S, M, L).
- D'une polymérase virale qui possède une activité de transcription inverse et une activité d'ADN polymérase (Mallem, L, 2015).

3.1.2. Les sphères et les bâtonnets

- **Les sphères** sont les particules les plus abondantes elles ont un diamètre moyen de 20 nm (16 à 25).
- **Les bâtonnets** ou les filaments, mesurent de 20 à 22 nm de diamètre et 40 à 600 nm de long (Drief, k; Benchida, H; Boudali, N, 2014).

Les particules sphériques et les bâtonnets ont même nature antigénique que l'enveloppe périphérique de la particule de Dane. Ils sont donc composés d'Ag HBs et représenteraient le matériel d'enveloppe virale synthétisé en excès par l'hépatocyte infecté (Drief, k; Benchida, H; Boudali, N, 2014).

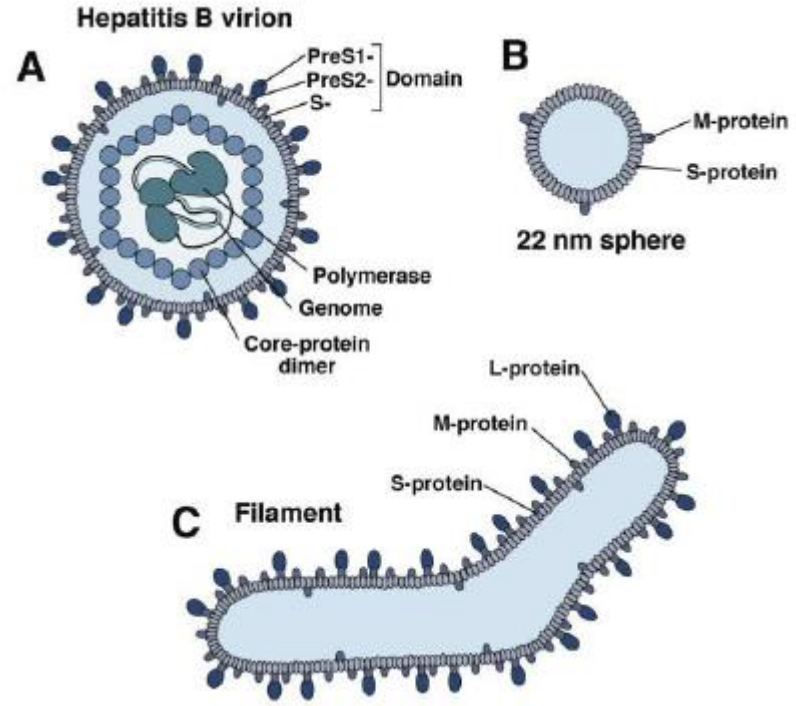


Figure 13 : Représentation graphique des particules de Dane (A) et des particules sous-virales non infectieuses sphériques (B) et en forme de filaments (C) (D'après Urban et al, 2014).

3.2. Propriétés physico-chimiques

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

3.3. Génome du VHB

C'est le plus petit génome de tous les virus animaux connus (GALIBERT et *al*, 1979; PASEK et *al*, 1979), de structure compacte et de 3200 paires de bases (Pb), (SUMMERS et *al*, 1975). Partiellement double brin appelé ADN-RC et non fermé de manière covalente (TREPO et *al*, 2006).

Dans le noyau de l'hépatocyte, l'ADN viral est sous forme d'une moléculecirculaire, fermée de façon covalente et superenroulé (ccc DNA : covalently closed circular DNA ou ADNccc) .Il sert de matrice pour la synthèse des ARN messagers viraux. (OUZAN, 2014). L'ADNccc est extrêmement stable et à l' origine du portage chronique et des phénomènes de réactivation (BEKONDI, 2008).

La numérotation des bases du génome est faite à partir du site unique de restriction par l'enzyme *Eco* RI pris comme origine dans le sens des aiguilles d'une montre. Elle utilise comme référence une séquence type du VHB sauvage (SEEGER, 2006).

3.3.1. Organisation génétique du VHB

Son organisation est assez complexe **(Figure 14)** et comporte:

Un brin complet (brin L) de polarité négative (-), qui est le brin transcrit. Il s'étend sur toute la longueur du génome du VHB avec une extrémité 3' libre tandis que l'extrémité 5' est liée de façon covalente à la polymérase virale par un lien phospho-tyrosine et à la protéine terminale (Terminal protéine : TP) codée par l'ADN viral. Il n'est donc pas clos (BEKONDI, LUCIFORA; 2008 ; DOUARD, 2009).

Ainsi, un brin court incomplet de longueur variable ne représente que 50 à 80% du génome, à une polarité positive (brin S ou brin plus). Et n'est pas transcrit, s'étend sur les 2/3 du génome avec une extrémité 3' variable, une extrémité 5' fixe, complémentaire des 224 premières bases du brin (-) qui assure la circularité de l'ADN viral. Il est lié à un court oligoribonucléotide d'ARN dérivé de l'extrémité 5' de l'ARNpg qui a servi de matrice à la synthèse du brin (-) (BEKONDI, LUCIFORA; 2008 ; DOUARD, 2009).

Donc la portion double brin ne représente que 30 à 85% de la longueur totale du génome (DELIUS et *al*, 1983; SUMMERS et *al*, 1975).

La circularité du génome est assurée par une région cohésive résultant d'un appariement des extrémités 5' des deux brins sur une longueur de 234 nucléotides au niveau de l'extrémité 5' de chacun des brins (SATTLER et ROBINSON, 1979).Cette région cohésive est délimitée par deux séquences directement répétées DR1 et DR2

(direct repeat) de 12 nucléotides, qui jouent un rôle dans la réplication virale. **(**DOUARD, 2009; LUCIFORA, 2008).

3.3.2. Cadre de lecture

Seules quatre S, C, P, et X régions codantes fonctionnelles ouverts de lecture chevauchants (ORF: Open Reading Frame) (HILMER et al, 2008 ; RAIMONDO et al, 2007), dans la même orientation transrationnelle, ont été repartis sur le brin (-).

Les Quatre cadres ouverts de lecture, ont été identifiés et codent sept protéines **(Figure 14)** :

- L'ORF P s'étend sur prés de 80 % du génome, chevauche au moins partiellement tous les autres ORF et contient le gène de la polymérase virale qui permet la réplication du génome (COULIBALY, 2011).

- L'ORF **S (**pré S1/preS2/S): code les 3 protéines de surface HBs issues de la traduction d'un seul cadre de lecture possédant trois codons d'initiation (ATG) différents et un seul codon stop (LUCIFORA,2008), glycosylées dans l'appareil de Golgi et possèdent toutes la même spécificité antigénique HBs .Le gène S, délimité en 5' par le troisième ATG, code pour la protéine S. Lorsque la traduction est initiée au second ATG, la protéine M est synthétisée (comporte donc les régions Pré-S2 et S.). Enfin, l'initiation à partir du premier ATG génère la production de la protéine L (constituée des régions Pré-S1, Pré-S2 et S) (COULIBALY, 2011).

- L'ORF C (pré C/C) code pour la protéine de la capside, il contient les gènes de la protéine structurale core "c " mais aussi une protéine non structurale soluble excrétée dans le sérum après clivage (protéine E, AgHBe ou pré –core)" (PASEK et *al*, 1979), avec 2 codons d'initiation permettant ainsi la traduction de chacune des protéines. L'utilisation du premier ATG aboutit à la synthèse de l'antigène HBe. La traduction à partir du deuxième ATG produit la protéine l'antigène HBc. Bien que ces deux protéines soient traduites en même phase, leurs spécificités antigéniques sont différentes (COULIBALY, 2011).

- L'ORF X le gène le plus petit, code pour une protéine régulatrice non structurale : la protéine X, semble avoir un rôle transactivateur, serait impliquée dans l'accélération de la réplication du VHB et soupçonnée être à l'origine de la relation entre le VHB et le carcinome hépatocellulaire, donc dans la cancérogenèse induite (COULIBALY, 2011).

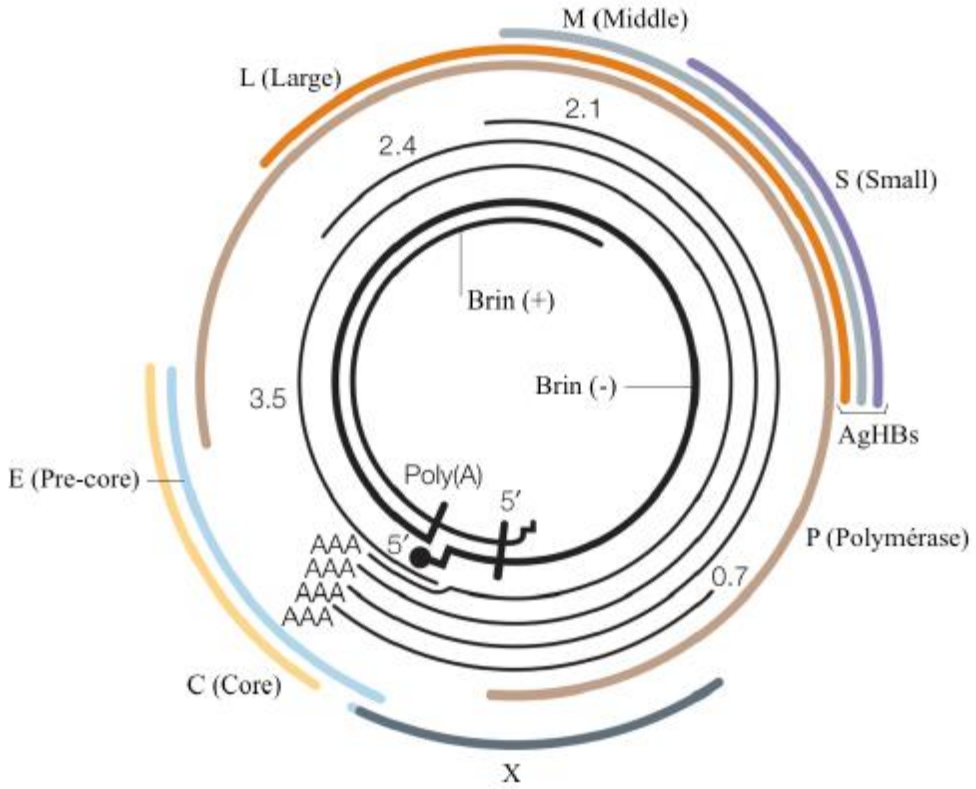


Figure 14: Structure du génome du VHB (REHERMANN et NASCIMBENI, 2005).

Les cercles intérieurs représentent le brin (-) complet de la molécule d'ADN viral et le brin (+) incomplet. Le disque noir à l'extrémité 5' du brin (-) schématise la polymérase virale avec laquelle il interagit via une liaison covalente VHB (REHERMANN et NASCIMBENI, 2005).

Les deux traits verticaux joignant les brins (+) et (-) correspondent aux régions répétées DR1 et DR2. Les courbes fines et noires représentent les ARNs transcrits à partir du génome viral, leur taille est indiquée en Kb VHB (REHERMANN et NASCIMBENI, 2005).

Il existe en fait deux ARNs de 3,5 Kb démarrant avant et après le codon d'initiation de la région pré-core. Les plus courts assurent une double fonction : ils correspondent à l'ADN prégénomique qui est encapsidé et sert de substrat à la synthèse du brin (-) d'ADN ; ils permettent la traduction de la protéine de capside (core) et de la polymérase VHB (REHERMANN et NASCIMBENI, 2005).

Les plus longs permettent la traduction de la protéine pré-core ou AgHBe. Tous les ARN se terminent au niveau du site unique de polyadénylation (polyA).
Les lignes colorées épaisses indiquent la position des cadres ouverts de lecture des protéines virales dont le nom est indiqué à côté VHB (REHERMANN et NASCIMBENI, 2005).

3.4. Séquences régulatrices et éléments structuraux

Le génome du VHB possède des séquences de régulation qui activent la lecture des gènes viraux et des éléments structuraux qui vont définir la structure des ARN et ADN et qui sont essentiels pour la réplication virale (Kay A, et al, 2004) :

3.4.1. Séquences régulatrices

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

I (en amont du gène X) et II (en amont du promoteur basal du core et du cadre de lecture C) qui agissent sur tous les promoteurs viraux et commandent la synthèse des quatre transcrits codant la protéine de la capside virale, la polymérase, les protéines d'enveloppe et la protéine transactivatrice (Kay A, et al, 2004).

3.4.2. Eléments structuraux

Ces éléments comprennent un signal d'encapsidation, deux séquences répétées directes DR1 et DR2 (Direct repeat) et un signal de polyadénylation. A l'exception de la DR2, tous ces éléments se situent sur une courte région du génome de moins de 100 nucléotides (nt) (Kay A, et al, 2004).

Le signal d'encapsidation permet l'encapsidation simultanée de l'ARNpg et de la polymérase. Il est l'équivalent d'epsilon chez les rétrovirus, mais chez les hépadnavirus le signal d'encapsidation est étroitement lié à l'initiation de la synthèse de l'ADN (–). C'est une région hautement conservée des génomes des *Hepadnaviridae*. Il est constitué de deux tiges-boucles superposées, la séquence de la

tige-boucle supérieure n'étant pas primordiale mais les séquences de la tige et de la boucle inférieure sont importantes (Kay A, et al, 2004).

La plupart de séquences du signal sont comprises dans la région C, mais le codon d'initiation de l'AgHBc est également présent dans la structure. La DR1, de 11 nt chez le VHB et 12 chez le DHBV, est située immédiatement en 5' du signal d'encapsidation. Les DR1 et DR2 vont définir les extrémités 5' de l'ADN (–) et du brin (+) respectivement, et la distance entre les deux (environ 200 nt) va déterminer la longueur des extrémités cohésives qui vont maintenir la circularité du génome. Chez le VHB, la DR2 est environ 220 nt en amont de la DR1 mais chez le DHBV DR2 et DR1 ne sont séparées que d'une trentaine de nucléotides (Kay A, et al, 2004).

3.5. Variabilités du génome

La polymérase virale génère des erreurs lors de la réplication de l'ordre de 10-5 substitutions par site (Zhu *et al, 2016*).

- Dans la région pré-C, des mutations ponctuelles induisent dans le cadre de lecture des codons d'arrêt de traduction (**Figure 15**). Bien que répliquant, les virus appelés "mutants pré-C" ne synthétisent plus la protéine qui porte l'Ag HBe (**Figure 15**). Chez le patient infecté, cependant, les anticorps anti-HBe sont détectables, soit du fait de l'existence à un moment donné de la maladie de virus sauvage (ou d'une population mixte: virus sauvage-virus mutants), soit d'épitopes communs aux protéines HBc et HBe. De nombreux travaux de recherche s'attachent à préciser si ces mutants sont associés à un pouvoir pathogène plus important (Seeger *et al, 2000*).

- Dans la région préS et S, des mutants "antigènes HBs négatifs" ont été décrits. Chez le patient des anticorps anti-HBs et anti HBc sont présents. Cependant, des techniques sensibles de détection des Ag HBs révèlent la présence de ce marqueur. Rappelons que la détection de génomes viraux par amplification génique retrouve parfois le génome chez des patients anti HBc et anti HBs positifs. Ainsi plus les techniques de détection des marqueurs s'affinent, plus il faut réévaluer l'interprétation des résultats chez les patients infectés (Zhu *et al, 2016*).

- Dans le gène de la polymérase, l'utilisation actuelle d'agents susceptibles d'inhiber la polymérase (lavimudine, penciclovir) conduit à la caractériser des mutations de la protéine possiblement associées avec une diminution de l'activité des antiviraux en particulier dans le site actif de l'enzyme dont le motif YMDD, retrouvé conservé sur la transcriptase inverse du VIH-1 et d'autres virus (Seeger *et al., 2000*).

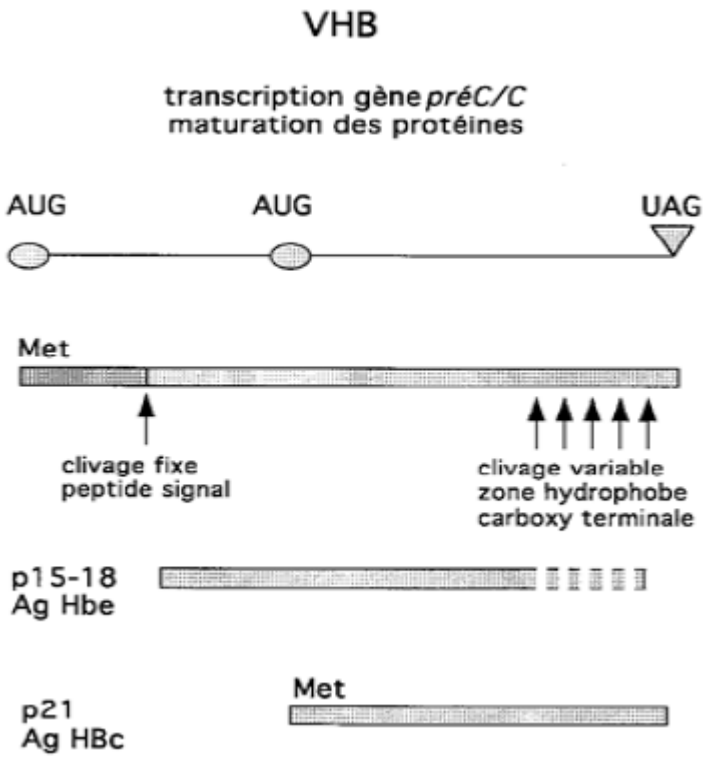


Figure 15 : La maturation des protéines pré C/C et C du VHB (Nassal *et al, 1997*).

3.6. Les protéines virales

3.6.1. Les protéines d'enveloppe

Le VHB possède trois protéines de surface nommées S, M et L qui correspondent respectivement aux gènes S, préS2 et préS1. Elles ont une extrémité N-terminale différente et partagent la même extrémité C-terminale (**Figure 16**) (Seeger C, M.B, Zoulim F, 2006).

Les protéines de surface sont synthétisées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique où elles sont directement insérées et peuvent subir plusieurs types de modifications post traductionnelles (Seeger C, M.B, Zoulim F, 2006).

Elles possèdent toutes un site potentiel de N-glycosylation situé au niveau de leur domaine commun. En Western Blot, chaque protéine peut donc être détectée sous plusieurs formes selon qu'elle soit glycosylée ou non. La protéine M possède un second site de N-glycosylation tandis que la protéine L peut être myristylée au niveau de sa partie N-terminal (Seeger C, M.B, Zoulim F, 2006).

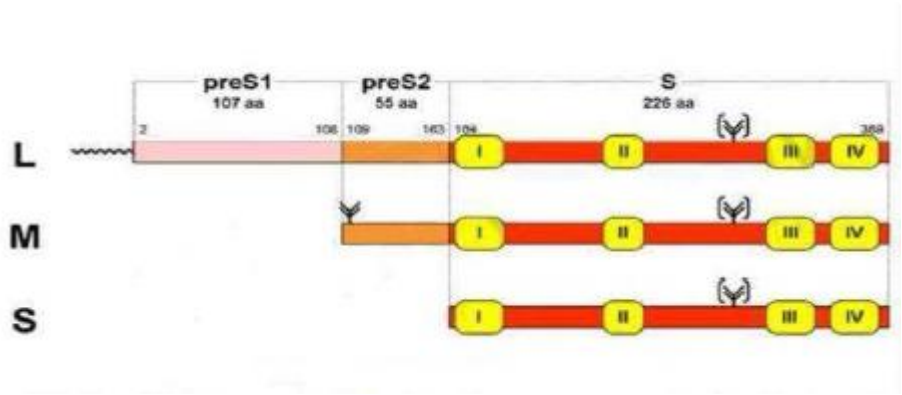


Figure 16 : les protéines de surface du VHB (Berquist KR et al, 1975).

Les protéines de surface forment des homo- ou hétérodimères au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique qui s'oligomérisent pour former l'enveloppe de la particule virale. Ces complexes protéiques bourgeonnent dans la lumière du réticulum endoplasmique et sont transportés dans le Golgi pour être sécrétés (Duclos-Vallee JC et al, 2000).

Les particules de Dane contiennent les trois protéines alors que les filaments et les sphères ne contiennent pas la protéine L (Duclos-Vallee JC et al, 2000).

Outre leur rôle structural au niveau des particules de Dane et des particules subvirales, ces trois protéines interviennent aussi dans l'entrée du virus dans la cellule (Glebe D, et Urban S, 2007).
C'est plus particulièrement le domaine préS1 de la protéine L qui semble avoir un rôle majeur dans l'interaction avec le récepteur cellulaire (non identifié à l'heure actuelle) et dans la spécificité d'hôte (Glebe D, et Urban S, 2007).

Enfin, les protéines S, L et M, qui sont exposées à la surface des particules virales, sont fortement immunogènes et peuvent induire la production d'anticorps neutralisants et protecteurs par le système immunitaire de l'hôte. C'est pourquoi

l'AgHBs est utilisé comme composant principal (voir unique) des vaccins contre le VHB (**Figure 17**) (Glebe D, et Urban S, 2007).

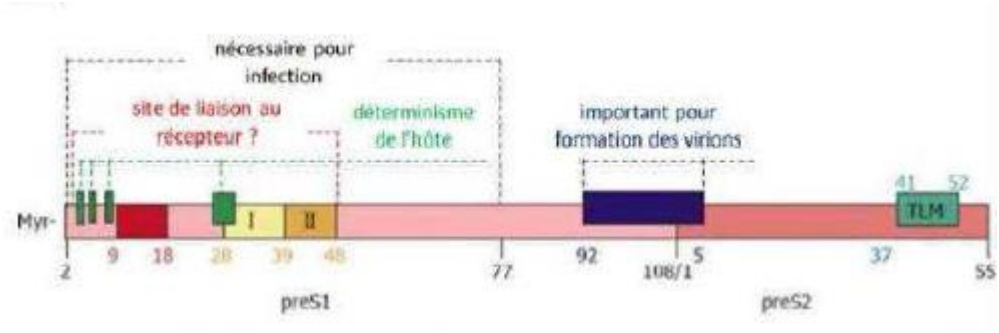


Figure 17 : Régions des gènes préS1 et préS2 impliquées dans les différentes fonctions des protéines de surface (Glebe D ; Urban S, 2007).

3.6.2. La protéine de capside (C) et la protéine portant l'antigène HBe

Ce sont 2 protéines différentes.

La protéine C de 183 à 185 acides aminés n'est pas glycosylée. Elle s'associe sous forme de dimère avec l'ARN pré génomique pour construire la nucléocapside. Elle possède de grandes zones riches en arginine (R) à l'extrémité carboxy-terminale (**Figure 15**) (Samal *et al, 2012*).

Elle n'est pas soluble Master et, située à l'intérieur de la particule virale, l'Ag HBc qu'elle porte n'est pas directement détecté dans le sérum (Samal *et al, 2012*).

La protéine fabriquée à partir de l'ARNm recouvrant la région pré C subit une maturation particulière avec clivage du signal peptide et élimination de l'extrémité carboxy-terminale. La protéine résultante (p15-18) de 148 à 149 aminoacides est excrétée sous une forme soluble et porte l'Ag HBe (**Figure 15**). Lorsque, par mutation, des codons d'arrêt modifient la région pré-C, il n'y a pas d'excrétion de l'Ag HBe dans le sérum (Samal *et al, 2012*).

3.6.3. La polymérase virale

La copie unique du génome viral est associée de façon covalente à la polymérase virale .La polymérase du VHB est une protéine de 90 kDa dont les activités enzymatiques assurent la réplication du génome viral, et possèdent une activité de

transcription inverse et une activité d'ADN-polymérase. L'activité de l'enzyme ne s'exprime dans la cellule infectée, qu'à l'intérieur de nouvelles capsides virales (ALBIN et *al*, 1980).

L'organisation structurale et fonctionnelle de la polymérase du VHB ont été déduites d'analyses mutationnelles du gène P et d'extrapolations par rapport à la structure de la polymérase du VIH. Quatre domaines ont ainsi pu être définis (**Figure 18**) (SEEGER et *al*, 2006) :

- Un domaine TP responsable de l'attachement covalent de la polymérase à l'extrémité 5'du brin (-) de l'ADN du VHB (grâce à un lien phosphodiester entre une tyrosine en position 96 et le premier nucléotide du brin d'ADN (-) naissant) (SEEGER et *al*, 2006) ;
- Un domaine ≪espaceur≫ qui assure la flexibilité de la protéine et dont la séquence peut tolérer de nombreuses mutations(SEEGER et *al*, 2006) ;
- Un domaine responsable de l'activité ADN polymérase ARN dépendante (pour la transcription inverse de l'ARNpg au brin d'ADN(-) et ADN polymérase ADN dépendante (pour la synthèse du brin (+) a partir du brin(-) (SEEGER et *al*, 2006) ;
- Un domaine RNase H qui grâce à son activité ribonucleasique est responsable de la dégradation de l'ARNpg lors de la synthèse du brin d'ADN (-) (SEEGER et *al*, 2006).

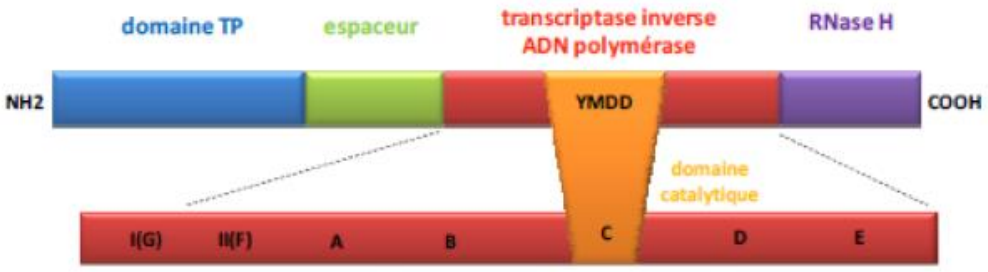


Figure 18 : Représentation schématique des domaines de la polymérase du VHB (LUCIFORA, 2008).

3.6.4. La protéine X

Bien que de taille variable (146 à 154 acides aminés), la protéine X est codée par un gène très conservé. La région X recouvre une partie du gène de la polymérase et la région pré-C. Elle est exprimée chez le sujet infecté comme en témoigne la présence d'anticorps anti-protéine X. Cette protéine est probablement associée à la cancérogenèse liée au VHB par une activité de transactivation et des interactions possibles avec d'une part la p53 et d'autre part le système de réparation-excision des nucléotides (Samal et al, 2012).

3.7. Le cycle cellulaire de la réplication virale

La réplication virale, élément capital dans la décision thérapeutique pour l'hépatite B (WAGNER et *al*, 2004). Contrairement aux autres virus à ADN infectant l'homme, le VHB s'appuie sur un intermédiaire de réplication d'ARN prégénomique et possède une activité de transcription inverse à partir de cet ARNpg pour répliquer son génome qui le rapproche des rétrovirus (**Figure 19**) (BLOQUEL, 2010). Mais l'intégration de l'ADN viral de VHB dans le génome cellulaire n'est pas une étape nécessaire à la réplication (BILLIOUD et al, 2010).

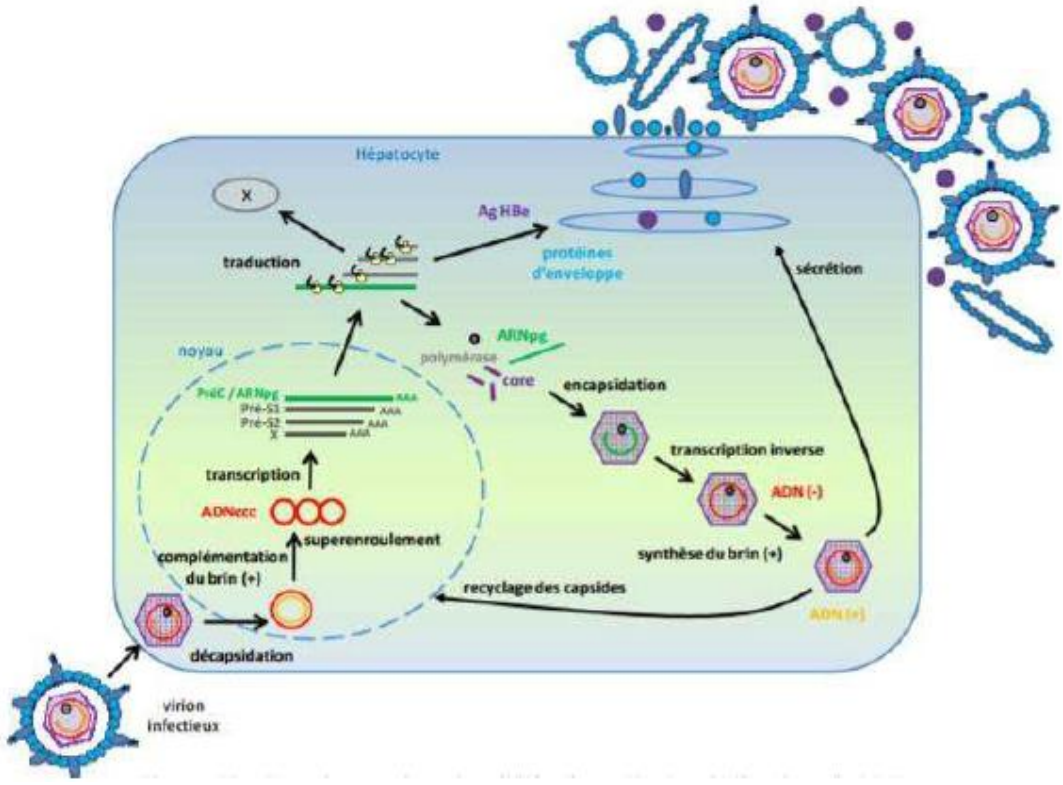


Figure 19 : Représentation simplifiée du cycle de réplication intracellulaire du VHB (LUCIFORA, 2008).

3.7.1. Adhésion et fusion à la surface des hépatocytes

Après l'attachement et fixation via les protéines virales à un récepteur cellulaire cible, l'enveloppe virale et la membrane cytoplasmique fusionnent (BLOQUEL, 2010).Cependant à ce jour, la nature du récepteur hépatocytaire demeure inconnue (SOUSSAN et LE PENDEVEN ,2010; Duff et *al,* 2009).

De plus, des études ont suggéré que la protéine d'enveloppe L dont les 03 domaines (S, pré-S2 et pré-S1 qui présent uniquement dans la protéine L) est impliqué dans l'attachement du VHB à la cellule hôte (BILLIOUD et *al*, 2010;Glebe et *al*, 2007).

La pénétration de la nucléocapside virale dans le cytoplasme de l'hépatocyte fait intervenir un phénomène de fusion (BEKONDI; 2008). Celle-ci pourrait être liée à un «fusion motif » ou « peptide fusion like » composé d'une série d'acides aminés hydrophobes (GERLICH et *al*, 1993; HUGHSON, 1995; Lu X et *al*, 2004) appartenant à la protéine S.

3.7.2. Décapsidation du génome virale

Lors de son entrée dans l'hépatocyte le virus perd son enveloppe, après libération dans le cytoplasme, la nucléocapside alors migre vers le noyau cellulaire grâce à la stimulation d'un signal en C-terminal des protéines core (séquences NLS présentes). Puis, arrivée au pore nucléaire, (MABIT et *al*, 2001). La capside désassemble pour libérer son ADN, sous forme circulaire relâché ou ADN-RC (BILLIOUD et *al*, 2010).

3.7.3 Formation de l'ADNccc

Dans le noyau, la séquence redondante en 3' du brin long, et l'oligo-ARN en 5' du brin court sont éliminés pour permettre la circularisation des deux brins (BILLIOUD et *al*, 2010); l'ADN polymérase virale associée au virion , complète le brin positif de l'ADN génomique l'ADN-RC de longueur variable ce qui donne naissance à une nouvelle forme d'ADN bicaténaire covalent clos superenroulé appelée ADNccc ou minichromosome (BEKONDI, 2008 ; BLOQUEL, 2010).Ce dernier constitue la matrice de la transcription virale.

Au cours de cette transformation du génome viral que cet ADN peut être intégré au chromosome cellulaire. L'ADN viral intégré ne permet pas la réplication du VHB,

mais pourrait contribuer au processus de carcinogenèse hépatique observée au cours de l'infection virale (BLOQUE ; SOUSSAN et LE PENDEVEN, 2010). Du fait de la persistance du génome viral sous forme épisomale dans les hépatocytes, certains porteurs inactifs de l'AgHBs peuvent développer une réactivation virale soit spontanément (dans 20-30 % des cas), soit après immunosuppression active. La réactivation de la réplication virale peut se produire sous l'impulsion d'un virus sauvage qui conduit à une séroréversion de l'AgHBe (BLOQUE ; SOUSSAN et LE PENDEVEN, 2010).

3.7.4. Transcription

La transcription de l'ADNccc en ARN prégénomique (pg) et ARNm est assurée par l'ARN polymérase II cellulaire (LUCIFORA, 2008).Celui-ci est transcrit en au moins quatre ARN traduits en 4 protéines virales (SOUSSAN et LE PENDEVEN, 2010).

3.7.5. Traduction des différentes protéines virales

Les ARNm transcrits sont ensuite transportés vers le cytoplasme où ils sont traduits en protéines virales telle que AgHBs, AgHBc, ADN polymérase et protéine X (BELLONI, 2007, POLLICINO et *al*, 2006).

3.7.6. Transport des protéines d'enveloppe

Les protéines d'enveloppe L, M et S de l'AgHBs transitent par le Golgi et s'expriment à la surface du réticulum endoplasmique (SBAI, 2010).

3.7.7. Encapsidation de l'ARN prégénomique

Dans le cytoplasme, seul l'ARN pg, associé à la polymérase P, est encapsidé par les protéines des cores car il est le seul à posséder le signal d'encapsidation (NASSAL, 2007).

3.7.8. Synthèse du brin long d'ADN (-)

Dans cette nucléocapside virale l'ARN pg matrice est copié en un ADN (-), grâce à la transcriptase inverse de la polymérase virale (SOUSSAN et LE PENDEVEN., 2010).

L'ARNpg est dégradé simultanément grâce à l'activité RNAse H de cette dernière (NASSAL, 2007).

3.7.9. Synthèse partielle du brin court d'ADN (+)

La polymérase virale entreprend la synthèse du second brin d'ADN (+), à partir du brin néo-synthétisé ; cette synthèse sera interrompue prématurément de façon aléatoire, à la sortie du virion de la cellule donnant des brins courts, de tailles variables. (SOUSSAN et LE PENDEVEN, 2010).Cet ADN sera donc par la suite transformé en ADN partiellement bicaténaire (SOUSSAN et LE PENDEVEN ,2010).

3.7.10. Bourgeonnement et sécrétion des virions ou recyclage des nucléocapsides néoformées

Les nucléocapsides matures ont deux devenirs distincts. D'une part, elles peuvent envelopper à la surface du réticulum endoplasmique correspondant au site de maturation des trois protéines d'enveloppe L, M et S (BRUSS et *al*, 1996) .pour former des particules virales complètes par bourgeonnement, et transportées jusqu'à l'appareil de Golgi ou se produit la glycosylation des protéines de l'enveloppe (BEKONDI; 2008). D'autre part, elles peuvent retourner vers le noyau de la cellule afin d'amplifier le nombre de copies d'ADNccc dans le noyau (TUTTLEMAN et *al*, 1986), entraînant le redémarrage d'un nouveau cycle de multiplication (WERLE et *al*, 2001). Cette étape permet le maintien d'un "pool" d'ADNccc dans le noyau de l'hépatocyte, ce qui rend difficile l'élimination totale du virus par les traitements antiviraux (SBAI, 2010).Contribuant à augmenter la synthèse d'ADN viral (Beck*et al*, 2007).

Enfin, la particule virale complète infectieuse ainsi formé par bourgeonnement de la membrane du RE est sécrétée de la cellule par exocytose (BEKONDI, 2008).

3.8. Mutation du virus et génotypes

3.8.1. Mutation du virus

L'ADN polymérase du VHB à activité rétro transcriptase est dépourvue de mécanisme de correction d'erreurs comme la rétro transcriptase du VIH ce qui favorise l'apparition de mutations (http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10909.html).

Cependant, par le caractère chevauchant des 4 gènes sur les 3 cadres de lecture de l'ADN viral les mutations restent limitées (http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10909.html).

3 types de mutations sont à distinguer :

✓ Mutation de résistance à la LAMIVUDINE :

- Apparaît après 6 mois de traitement par la LAMIVUDINE.
- Porte sur le gène P de l'ADN polymérase.

✓ Mutation d'échappement à la sérothérapie par Ig riches en Ac anti-HBs et échappement à la vaccination :

- Lié à une mutation au niveau du gène S.
- Apparaissent lors du traitement préventif de la transmission mère-enfant ou lors de la sérothérapie préventive pour éviter l'infection du greffon chez les patients transplantés hépatique.

✓ Mutations précore ou pré-C au niveau du gène C :

- Incapacité à synthétiser l'AgHBe.
- Conserve sa capacité de multiplication et son caractère pathogène.
- Hépatite à un stade toujours actif (http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10909.html).

L'infection par un mutant pré-C est souvent marquée par des fluctuations importantes de la multiplication virale, de l'activité de l'hépatite chronique avec des phases de poussée de la maladie suivies de rémission transitoire (http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10909.html).

Le virus mutant pré-C entraine des hépatites chroniques d'évolution plus sévère secondaire à une durée plus longue de la maladie (http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10909.html).

3.8.2. Génotypes du virus

10 génotypes sont reconnus dont la prévalence varie selon le pays .La répartition des 10 génotypes varie de façon marquée à la fois dans et entre les continents, par influence probable de l'immigration (HALFON P et al, 2002).

On distingue donc :

- Le génotype A : très répandu en Amérique du Nord, Afrique sub-saharienne, Europe du Nord et de l'Ouest et en Australie.
- Les génotypes B et C : principalement en Asie.

- Le génotype B est majoritairement associé au développement du CHC chez les asiatiques porteurs chroniques de l'Ag HBs.
- Le génotype C est associé à une maladie hépatique plus sévère.
- Le génotype D : très répandu dans toutes les régions d'Europe, d'Afrique du Nord et du moyen Orient et dans certaines régions du sud Est asiatique.
- Le génotype E : principalement en Afrique occidentale
- Le génotype F : répandu en Afrique Centrale et Amérique du Sud, Polynésie
- Le génotype G : rarement détecté dans la plupart des régions.
- Le génotype H : surtout en Amérique centrale.
- Le génotype I et J sont de découverte récente : le I est surtout répandu au Vietnam et Laos alors que le J est localisé au Japon (HALFON P et al, 2002).

Les différences pathogéniques entre les différents génotypes du VHB influencent l'intensité de la maladie, la rapidité de progression vers la cirrhose et/ou le CHC.
Le génotype, trop peu utilisé jusque-là en pratique clinique, est donc important pour estimer la progression de la maladie et choisir le meilleur traitement (Sunbul M 2014).

4. Caractéristiques pathogènes du VHB

4.1. Mode de transmission

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

4.1.1. Transmission par voie sexuelle (horizontale) :

C'est une source majeure de contamination du VHB dans le monde en général et la principale source d'infection dans les zones de faible endémicité.
L'hépatite B est considérée comme une maladie sexuellement transmissible. Dans certains pays où la prévalence du VHB est faible comme aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest, la transmission par voie sexuelle représente en général plus de 40% des nouvelles infections dont plus de 70% chez les homosexuels (Watts NR et al, 2002).

4.1.2. Transmission par voie parentérale

Ce mode de transmission regroupe les injections de drogues par voie intraveineuse avec des seringues souillées et les actes médicaux non sécurisés (transfusion sanguine, injections, acupuncture, soins dentaires). D'autres pratiques telles que le partage intrafamilial d'objets tranchants (rasoirs, brosses à dents, coupe-ongles), les tatouages et les mutilations génitales sont également associées à ce mode de transmission. Une sensibilisation et une éducation sanitaire sur les risques liés au VHB permet en principe de prévenir la transmission de ce virus par voie parentérale (Sangaré LR et al, 2009).

4.1.3. Transmission verticale

C'est la transmission du virus d'une mère infectée à sa progéniture en l'absence de toute mesure préventive. Ce mode de contamination est caractéristique des régions où la prévalence du VHB est élevée. La transmission verticale du VHB peut survenir in utéro, pendant ou après l'accouchement. Dans ce cas, le risque de contraction du virus est élevé (environs 90%) et semble corrélé à la charge virale maternelle et à la cinétique de réplication du virus. Cependant, contrairement à la transmission verticale du VIH, l'accouchement par césarienne ne réduit pas la transmission mère-enfant du VHB (Sangaré LR et al, 2009).

4.1.4. Transmission nosocomiale

Elle peut survenir d'un patient à un autre patient, d'un patient à un membre du personnel soignant ou vice versa (Prentice MB et al, 2003).

Ce mode de transmission peut être prévenu par l'application de certaines mesures telles que la stérilisation efficiente du matériel médical et la vaccination de tout le personnel de santé (Pietra V et al, 2008).

4.2. Symptômes

La période d'incubation de l'infection par le VHB est généralement de 45 à 180 jours. Puis une fatigue (asthénie) peut apparaître, c'est le symptôme le plus fréquent (http://www.ameli-sante.fr/hepatite-b/symptomes-diagnostic-evolution.html).

Fièvre, nausées et vomissements, perte d'appétit, douleurs musculaires et articulaires peuvent être aussi les premiers signes de l'hépatite virale B aiguë. Quelquefois, l'urine devient plus sombre, les selles sont blanchâtres et la peau prend

une teinte jaunâtre (ictère ou jaunisse) (http://www.ameli-sante.fr/hepatite-b/symptomes-diagnostic-evolution.html).

Lors de l'hépatite B, on peut également constater des symptômes beaucoup moins évocateurs : des malaises, une gêne du côté droit de l'abdomen, une anxiété, une irritabilité, des maux de tête, des troubles du sommeil, des démangeaisons, une perte de poids, une dépression. Mais fréquemment, l'infection aiguë par le virus de l'hépatite B ne donne pas de manifestations apparentes et passe inaperçue (http://www.ameli-sante.fr/hepatite-b/symptomes-diagnostic-evolution.html).

Chez 0.1 à 1 % des patients, l'hépatite est dite fulminante : les lésions du foie sont d'emblée majeures mettant en jeu la survie du patient. Une greffe hépatique est nécessaire en urgence (http://www.ameli-sante.fr/hepatite-b/symptomes-diagnostic-evolution.html).

4.3. Manifestation extra-hépatique

Le VHB est aussi responsable de nombreuses manifestations extra-hépatiques. Elles sont liées aux dépôts dans les tissus de complexes immuns circulants ou de cryoglobulines. On citera parmi les plus sévères la périartérite noueuse et la glomérulonéphrite, et parmi les plus fréquentes les arthro-myalgies, troubles sensitivo-moteurs et syndrome sec (Roche B.et al, 2009).

5. Histoire naturelle (Evolution de la maladie)

Lorsqu'un sujet entre en contact avec le virus de l'hépatite B, il est soumis à un double risque, celui de survenue d'une hépatite fulminante et celui d'évolution vers la chronicité (Pol, S, 2006).

5.1. Hépatite aiguë

Après une incubation variant de 10 semaines à 6 mois l'infection par le VHB entraîne une hépatite aiguë, les formes asymptomatiques de l'infection à VHB sont les plus fréquentes et représentent 70 % des hépatites B (Émile, C, 2008).

Cependant la forme symptomatique de l'hépatite aiguë se caractérise par un ictère, une asthénie, une anorexie, des nausées et parfois de la fièvre, ainsi que des taux très élevés de transaminases sériques (Pol, S, 2006).

La proportion de cas symptomatiques de l'hépatite aiguë B augmente avec l'âge, alors que le risque de passage à une infection chronique diminue. En effet, lorsqu'elle a lieu à la naissance ou durant la petite enfance, l'infection par le VHB entraîne en règle générale une hépatite aiguë asymptomatique mais associée à un risque élevé (de 90 % à la naissance à 30 % à quatre ans) d'évolution vers une infection chronique. Inversement, lorsqu'elle a lieu après cinq ans, l'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aiguë symptomatique et elle est associée à un risque faible d'évolution vers une infection chronique (5%) (Asselah, T.et al, 2008).

Après le passage de la phase aiguë, 90 à 95 % des patients connaissent une guérison spontanée (Pol, S, 2006).

5.2. Hépatite fulminante

La gravité immédiate de l'hépatite B aiguë est liée au risque d'hépatite fulminante qui est de l'ordre de 1% des formes symptomatiques (Pol, S, 2006).

Elle est définie par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique : le patient présente des troubles de conscience, des hémorragies cutanéomuqueuses associées à une diminution du facteur V, et une forte hypoglycémie et hyponatrémie. Sans une transplantation hépatique rapide, quatre malades sur cinq décèdent en quelques jours, voire en quelques heures. Pour ceux qui en guérissent, il n'y a en général aucune séquelle (Hillaire, S, 2006).

5.3. Hépatite chronique

Cinq à dix pour cent des sujets contaminés deviennent des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B. L'infection chronique du VHB est définie par une élévation chronique des transaminases ; observée classiquement 6 mois après l'épisode d'hépatite aiguë, par une persistance de l'antigène HBs et d'ADN viral détectable dans le sérum avec présence d'antigène HBe, ainsi que par des données histologiques (Asselah ,T,et al 2008 ; Émile,C ,2009).

Le portage chronique évolue sur plusieurs décennies, trois phases distinctes ont été décrites :

✓ Une première phase dite «d'immunotolérance» (le virus est toléré par l'organisme), caractérisée par une réplication intense du virus, une normalité ou la quasi-normalité des transaminases et des lésions histologiques hépatiques de nécrose et d'inflammation absentes ou minimes (Asselah, T, et al 2008 ; Émile,C ,2009).

✓ Une seconde phase dite de «clairance immunitaire» caractérisée par une réplication moins importante du virus mais des lésions histologiques importantes, actives, s'accompagnant d'une élévation importante et chronique des transaminases (Asselah, T, et al 2008 ; Émile,C ,2009).

✓ Une troisième phase dite « faible réplication» correspond au statut de «porteur inactif de l'Ag HBs». Elle se détermine par la présence de l'Ag HBs, et par la survenue d'une rémission spontanée avec une réplication virale faible ou absente suivie dans le cas du virus «sauvage» de la perte de l'Ag HBe, de l'apparition de l'anti-HBe et de la normalisation des transaminases, aboutissant à un portage inactif du virus avec des anomalies des lésions histologiques caractérisées le plus souvent par une cirrhose non active (Asselah , T, et al 2008 ; Émile,C ,2009).

Le résumé de l'histoire naturelle de l'infection par le VHB est représenté dans la figure suivante (**Figure 20**) :

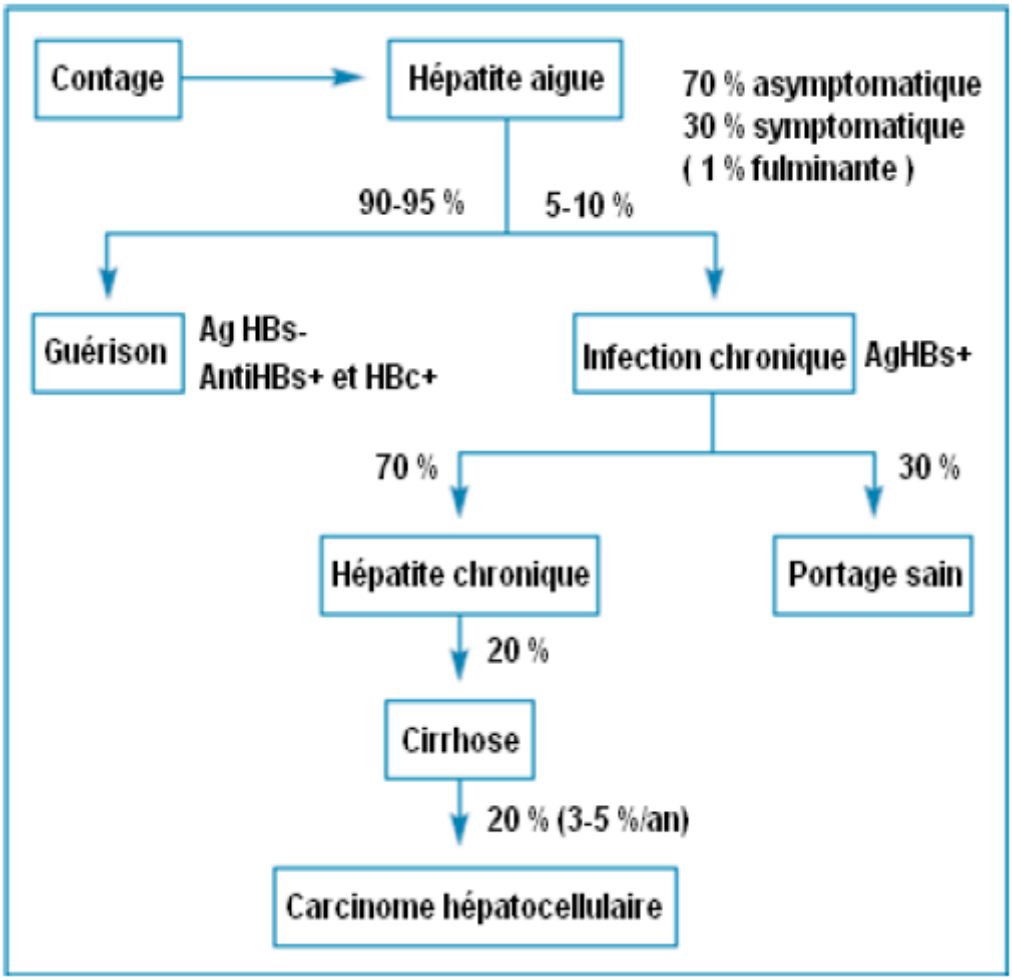


Figure 20 : Histoire naturelle de l'infection virale B (Pol, S, 2006).

6. Complications

6.1. Fibrose

La fibrose est une complication fréquente de l'hépatite B, est la conséquence tissulaire d'un mécanisme de fibrogènese prolongé : c'est le dépôt en excès de tissu fibreux dans le foie (**Figure 21**) (Martinez Hernandez A et al, 1993).

Sa gravité est liée aux perturbations de l'architecture lobulaire et des connections vasculaires et la réduction relative du contingent parenchymateux. La fibrose résulte en partie d'un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation des différents constituants de la matrice extra cellulaire (MEC) au profit de sa synthèse. Parallèlement à l'augmentation de la quantité de tissu fibreux, il existe également des modifications de l'organisation supramoléculaire des protéines de la MEC au sein du tissu hépatique (Martinez Hernandez A et al, 1993).

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

Ainsi, le blocage de l'apoptose par différentes approches thérapeutiques peut être considéré comme une stratégie potentielle à visée antifibrosante (Canbay A et al, 2004).

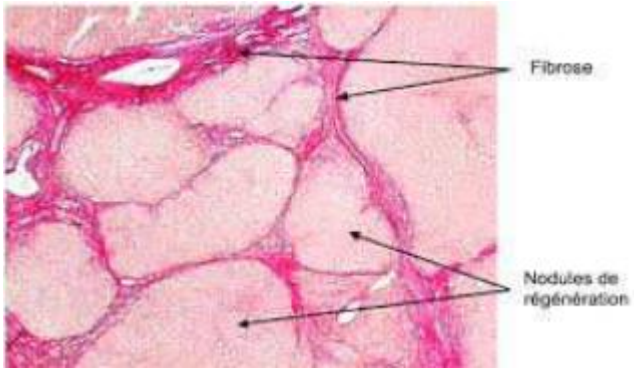


Figure 21 : Aspect physiologique d'une fibrose. (Coloration Trichrome de Masson; Grossissement initial x10) (http://www.digopaul.com/fr/english-word/fibrose.html).

6.2. Cirrhose

La cirrhose est le stade ultime du développement de la fibrose hépatique. Le tissu fibreux occupe alors environ 20 à 40 % de la surface d'un plan de coupe. La cirrhose se caractérise par des bandes de tissu fibreux reliant les structures mésenchymateuses portales et Centro lobulaires et isolant des nodules hépatocytaires (**Figure 22**) (P.Bedossa, 2010).

Au cours de la fibrose, la MEC se dépose particulièrement à l'interface entre le courant sanguin et les hépatocytes et des modifications structurales précoces interviennent dans l'espace de disse (P.Bedossa, 2010).

Ces modifications aboutissent à la « capillarisation » des sinusoïdes, au cours de laquelle la barrière sinusoïdale se densifie limitant les échanges bidirectionnels entre le courant sanguin et les hépatocytes. Une régénération hépatique peut s'associer ou

plus souvent survenir au décours de l'installation d'une fibrose annulaire. Dans l'hépatite B, cette régénération n'est patente que lorsque l'inflammation et l'activité ont disparu. Elle peut être particulièrement exubérante réalisant des cirrhoses à gros nodules. Cette régénération marquée peut contribuer à la régression de certaines cirrhoses mais aussi à l'oncogenèse hépatique (P.Bedossa, 2010).

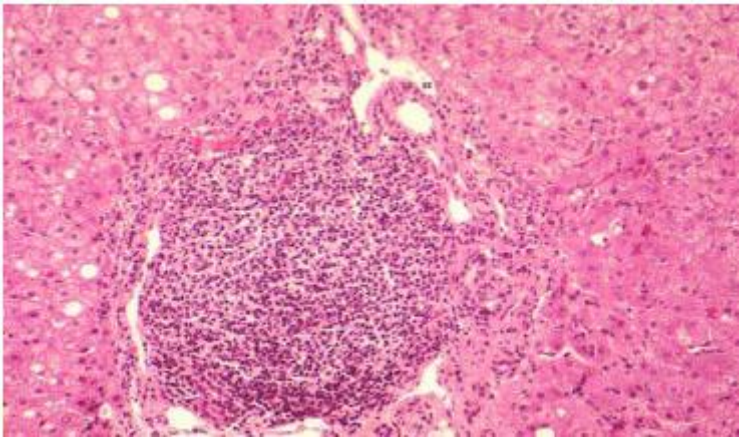


Figure 22 : Aspect physiologique d'une cirrhose (Coloration hématéine-éosine ; Grossissement initial x4) (http://soshepatites.ch/).

6.3. Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Il s'agit d'une tumeur diffuse du foie (**Figure23**). Elle apparaît sur une cirrhose préexistante dans plus de 90 % des cas (Fattovich G et al, 1995)**.**

L'évolution vers un CHC est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, suggérant un rôle possible des androgènes dans la carcinogenèse (Beasley RP, 1988 ; McMahon BJ et al, 1990).

Elle est favorisée par une consommation excessive d'alcool, l'immunodépression et les coïnfections par d'autres virus hépatotropes (VHC et virus de l'hépatite delta : VHD) (Fattovich G, 2000. Tsai JF, et al, 1997).

Les mécanismes de l'hépatocarcinogenèse induits par le VHB sont inconnus. L'hypothèse la plus probable implique la protéine X, qui est capable de transactiver

des gènes cellulaires associés à la prolifération et/ou la différenciation cellulaire (Feitelson MA, 1999 ; Yeh CT, 2000).

Les protéines d'enveloppe semblent aussi jouer un rôle dans le développement de CHC. En effet, il semble que l'accumulation intracellulaire de protéine L, voire de protéine M, soit associée au développement de cancer (Tai PC, et al, 2002. Xu Z, et al, 1997).

L'hépatocarcinogénèse pourrait également être induite par l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire. Cette intégration survenant de façon aléatoire, elle peut interférer avec l'expression d'oncogènes ou de gènes impliqués dans la division cellulaire. Toutefois, cet événement est rare et constituerait donc une étiologie mineure des CHC viro-induits. Par ailleurs, la régénération continue et forcée des hépatocytes détruits par le système immunitaire pourrait favoriser l'émergence de mutations cellulaires, et par conséquent, de CHC (Block TM, et al, 2003).

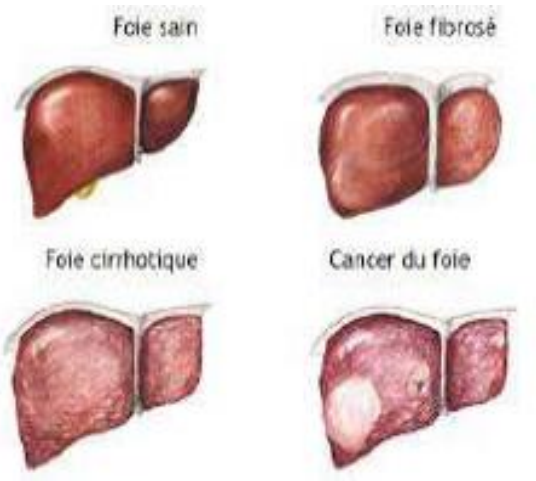


Figure 23 : Les différents états du foie (http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=H%C3%A9patite&lang=4).

7. Diagnostic biologique

7.1. Diagnostic virologique

L'atteinte virale du foie induit un syndrome de cytolyse non spécifique. Le virus de l'hépatite B ne s'isolant pas en culture de cellule, le diagnostic de certitude repose sur

la détection de marqueurs spécifiques d'infection. Ces marqueurs peuvent être recherchés dans le foie ou dans le sérum (Vochelle et al, 2007). Ils sont représentés par:

- Des marqueurs virologiques **directs** comme les antigènes viraux ou le génome (Vochelle et al, 2007).
- Des marqueurs virologiques **indirects** : anticorps anti-protéines d'information virales (Vochelle et al, 2007).

7.1.1. Marqueurs directs du diagnostic virologique

7.1.1.1. La détection des protéines virales repose sur la mise en évidence de leurs antigènes.

Dans le sérum, l'antigène HBs (Ag HBs) définit, lorsqu'il est présent, le portage de l'Ag HBs. S'il se prolonge, ce portage prend l'attribut de "chronique". L'antigène HBc situé à intérieur du virus n'est pas directement détecté dans le sérum. En revanche, on le retrouve dans les hépatocytes infectés et il induit une synthèse d'anticorps spécifique décelable dans le sérum (Valsamakis et al, 2007).

7.1.1.2. L'appréciation de la réplication virale repose sur différents marqueurs

- Une protéine soluble portant l'antigène HBe (Ag HBe), codée par les gènes préC/C, est contemporaine de la réplication virale. Elle est mise en évidence par radio-immunologie (RIA) ou immuno-enzymologie (ELISA).
- Il est admis que la quantification de l'ADN viral dans le sérum par hybridation moléculaire (seuil de détection 105 copies d'ADN/ml) ou par PCR (seuil à 4.102 copies d'ADN/ml) reflète la réplication virale hépatique. La mesure de l'activité ADN polymérase sérique est un test fonctionnel moins fréquemment utilisé (Valsamakis et al, 2007).

7.1.1.3. Détection et quantification de l'ADN du VHB

- L'ADN du VHB peut être détecté et éventuellement quantifié dans le sérum, soit par des techniques d'hybridation au moyen de sondes spécifiques, soit par amplification génique. Les techniques d'amplification par PCR (Polymerase Chain Reaction) du génome viral sont les plus sensibles et permettent également après séquençage de révéler des variants ou mutants. La quantification permet de suivre

l'évolution de la charge virale. Différentes techniques sont actuellement proposées (Valsamakis et al, 2007).

- L'ADN branché : Quantitex HBV DNA assay (bDNA), Laboratoires Bayer (seuil de détection $3,3x10^3$ copies/ml) ;
- La PCR : Cobas Amplicor™ HBV MONITOR Test, Roche Diagnostics ($2x10^2$ copies/ml) ;
- Les PCR en temps réel : Real Time™ HBV PCR Kit, Laboratoires Abbott (4 IU/ml) et Real Time PCR System Cobas Taq Man 48, Roche Diagnostics (35 copies/ml) (Valsamakis et al, 2007).

7.1.2. Marqueurs indirects du diagnostic virologique

Les anticorps (Ac) dirigés contre les antigènes viraux sont les Ac anti-HBs, les Ac anti-HBc, et les Ac anti-HBe. Ces anticorps sont mis en évidence par des méthodes radio-immunologie (RIA), immuno-enzymatique (ELISA), immunofluorescence, ou immuno chromatographique (Makvandi et al, 2016). La recherche des anticorps anti-HBc appartenant à la classe des immunoglobulines M (IgM) a pour but d'étayer le diagnostic d'infection aiguë. Leur détection reflète cependant parfois une atteinte chronique (une réactivation est alors suggérée) (Vochelle et al, 2007).

8. Traitements

Le traitement de l' HBV repose sur des monothérapies (l'interféron ou la lamivudine), à la fin de 2002, dans un très proche avenir, des bithérapies s'imposeront.et du fait de la physiopathogénie principalement immunomédiée de l'hépatite chronique B, deux types de traitement combinés, peuvent être proposés pour les infections chroniques par le VHB: les antiviraux et les immunostimulants (Pol. ,2006).

a. Thérapie combinée

Cette thérapie repose sur deux traitements : traitement antiviraux et immunomodulateur (**Figure 24**) (Pol, 2006).

b. La vaccination contre le virus de l'hépatite B

L'immunisation par la vaccination contre le VHB reste le moyen le plus efficace pour prévenir l'hépatite B et ses conséquences. Le mécanisme de la vaccination

repose sur l'induction d'anticorps neutralisants ayant pour but de bloquer la pénétration des antigènes viraux dans l'organisme à la période initiale du cycle du VHB. On considère actuellement qu'une fois que le système immunitaire est apte à produire des Ac protecteurs contre le VHB (10 mUI/ml), sera capable d'induire une protection en cas de contamination par un mécanisme de mémoire immunitaire. Il existe deux types de vaccin contre le VHB (Maxime, 2009) :

- Les vaccins recombinés, issus du génie génétique et qui sont fabriqués en utilisant de l'Ag HBs synthétisé par des levures ou des cellules de mammifères dans lesquelles un gène codant pour l'Ag HBs a été introduit.
- Les vaccins dérivés du plasma obtenus à partir d'Ag HBs purifié extrait du plasma de porteurs chroniques du VHB (Maxime, 2009).

Les vaccins dérivés du plasma ont laissé progressivement leur place aux vaccins recombinés. Cependant, ces 2 types de vaccins ne diffèrent ni sur leur efficacité, ni sur leur durée de protection (Maxime, 2009).

9. prévention

Les mesures de prévention de l'hépatite virale B englobe plusieurs interventions, Les modalités de transmission du VHB étant connues, donc la prévention repose sur des mesures générales visant à prévenir les maladies sexuellement transmises et les expositions au sang et aux produits biologiques. En milieu de soins, les conduites à tenir et le matériel à utiliser doivent être bien définis. Elles concernent le personnel mais aussi les patients porteurs de virus. Des mesures spécifiques consistent à exclure du don de sang, de tissus ou d'organes les sujets porteurs de l'AgHBs et/ou de l'anticorps anti-HBc (COUTURIER E, 2009).

9.1. Vaccination

- Mettre en œuvre un vaste programme de vaccination contre l'hépatite B, par l'inclusion du vaccin contre l'hépatite B dans les calendriers nationaux de vaccination de l'enfant .Le nouveau calendrier national de vaccination algérien comporte :

✓ Une première dose de vaccin seul (monovalent) est administrée à la naissance.

- ✓ Puis trois (3) doses de rappels sont administrées aux âges de 2 mois ; 4 mois et 12 mois, cette fois-ci, associées au vaccin combiné DTC-Hib-HVB (OMS ,2016).

- Renforcement de vaccination contre l'hépatite B proposée aux personnes plus exposées au risque de contracter et transmettre le virus (OMS ,2016).

9.1.1. Sécurité transfusionnelle

- l'usage rationnel du sang et des produits sanguins de manière à éviter les transfusions sanguines inutiles et à garantir un dépistage fiable des hépatites B dans le sang (OMS ,2016);
- Mettre en œuvre des mesures de contrôle de qualité pour le dépistage des hépatites virales B en laboratoire afin d'assurer un approvisionnement fi able en tests de dépistage de qualité garantie (OMS ,2016) ;
- Créer des systèmes de surveillance, d'hémovigilance et de suivi de l'incidence et de la prévalence des hépatites virales chez les donneurs de sang et du risque d'hépatite post transfusionnelle (OMS ,2016).

9.1.2. Lutte contre les infections

- Renforcer et maintenir des pratiques systématiques de prévention et de lutte anti infectieuses dans les structures de soins (publiques et privées), y compris les laboratoires (OMS ,2016) ;
- Assurer gratuitement la vaccination des agents de santé contre les maladies à prévention vaccinale, notamment, le cas échéant, contre l'hépatite B, et fournir un traitement prophylactique post exposition contre le virus de l'hépatite B en tant que de besoin (OMS ,2016) ;
- Appliquer les précautions standard et les méthodes de désinfection et de stérilisation efficaces ; les pratiques d'injection sécurisées et les autres modes d'administration ; la lutte anti-infectieuse dans le cadre et en dehors des services de santé ; et pour certaines interventions particulières comme l'endoscopie, le tatouage et la chirurgie esthétique (OMS ,2016).

9.1.3. Transmission mère-enfant

- Assurer l'administration en temps voulu de la dose de naissance du vaccin contre l'hépatite B en étant plus spécialement attentif aux naissances ayant lieu en dehors des structures de soins et dans les zones éloignées (OMS ,2016) ;

- Recommander d'améliorer l'accessibilité et l'utilisation de la vaccination à la naissance contre l'hépatite B, y compris par des actions de plaidoyer internationales, en apportant des conseils sur les politiques de passation des marchés des organismes internationaux et en fournissant des lignes directrices sur l'administration des vaccins dans différents contextes (OMS ,2016).

3.1.4. Dépistage de l'hépatite B

- Réduire la morbi-mortalité des hépatites virales chroniques ; Il s'agit d'identifier précocement les personnes porteuses d'une infection active pour prévenir la survenue de complications comme la cirrhose hépatique ou le carcinome hépato-cellulaire (OMS ,2016) ;
- Réduire l'incidence des infections par les VHB ; Il s'agit de proposer la vaccination anti-hépatite B aux sujets à risque non immunisés et à leur entourage, et de leur proposer des conseils de prévention pour limiter les risques de transmission aux sujets contacts (famille, partenaires sexuels) (OMS ,2016).

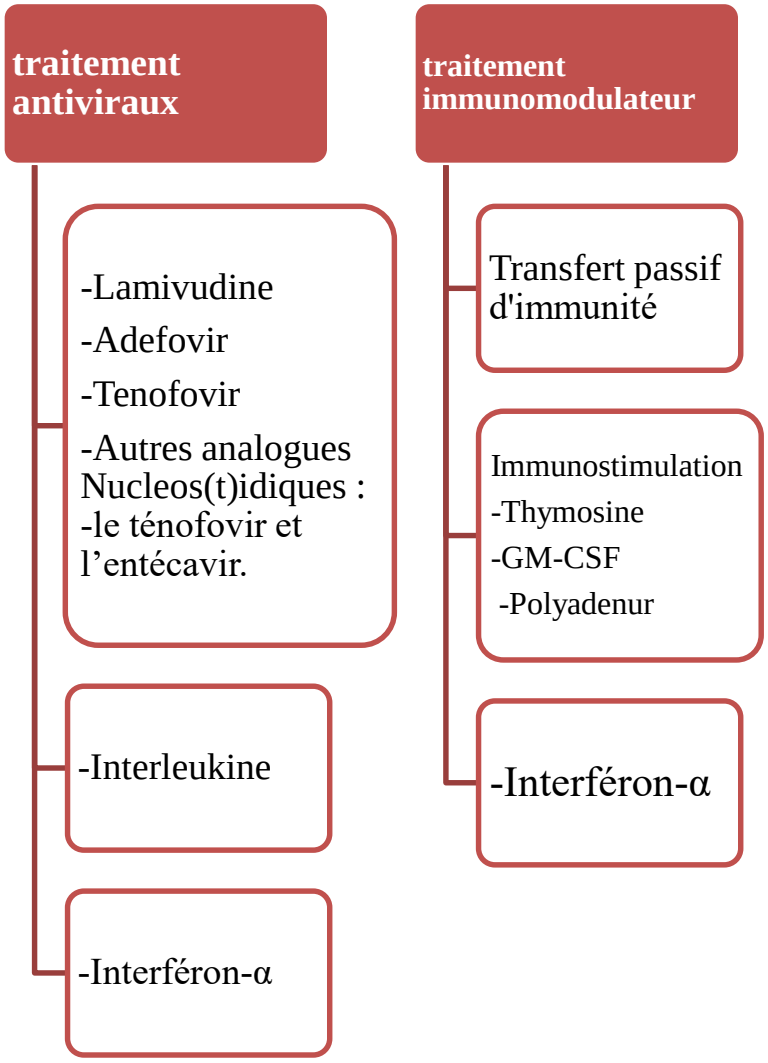


Figure 24 : Thérapie combinée (Pol, 2006).

Chapitre III

Epidémiologie

1. Contexte épidémiologique mondial

L'infection par le virus de l'hépatite B est l'infection virale la plus répandue et la10éme cause de mortalité au monde (soit 786 000 décès par an). Celui-ci qui liée au cancer du foie est due pour moitié au VHB et au risque de réactivation et des formes fulminantes (LOZANO et *al*, 2012).

Approximativement, 30 % de la population mondiale est séropositive pour l'hépatite B, il est estimé que 2 milliards de personnes dans le monde présentent au moins un marqueur d'infection aiguë résolue au HBV (anti-HBc associé ou non aux anti-HBs) (OMS, 2017), et que environ 350 millions de porteurs chroniques (OMS, 2017; LIAW et *al*, 2009) avec une ignorance de leur statut pour la moitié d'entre eux .Le sex-ratio est de 5 hommes pour 1 femme. Chez les migrants originaires d'Asie ou d'Afrique sub-saharienne, la prévalence des porteurs chroniques s'élève à 4% (MEFFRE, 2010).

L'hépatite chronique B se présente soit avec un antigène HBe positif (+) soit avec un antigène HBe négatif (-) ; les formes avec antigène HBe positif sont dues à l'infection par le VHB sauvage, elles représentent la phase précoce de l'infection par le VHB; et les formes avec antigène HBe négatif sont liées à la réplication de variantes naturelles du VHB qui portent des substitutions nucléotidiques dans les régions pré-C et/ou du promoteur C du génome viral. Ces formes (antigène HBe négatif) représentent une phase plus tardive de l'infection chronique par le VHB et une augmentation de leur prévalence au cours de la dernière décennie, du fait d'un vieillissement de la population infectée par le VHB. Ces formes représentent la majorité des cas dans de nombreuses régions, y compris l'Europe (RIZZETTO, 1998; ZARSKI ,2006).

Les niveaux d'hépatite B varient grandement selon l'OMS (2017), les régions du fardeau étant le plus lourd dans la région du Pacifique occidental et dans la région africaine.

- Région Africaine : 8.83% de la population (115 millions) (**Tableau 8**).
- Région du pacifique occidental : 5.26% de la population (60 millions)

(**Tableaux 2 et3**) (OMS, 2017).

- Région de la Méditerranée orientale : 3.01% de la population (21 millions) (**Tableau 4**) (OMS ,2017).
- Région européenne : 2,06% de la population (15 millions) (**Tableau 6**).
- Région de l'Asie du Sud-Est : 1.90% de la population (39 millions)(**Tableau 7**).
- Région des Amériques : 0.81% de la population (7 millions) (**Tableau 5**).

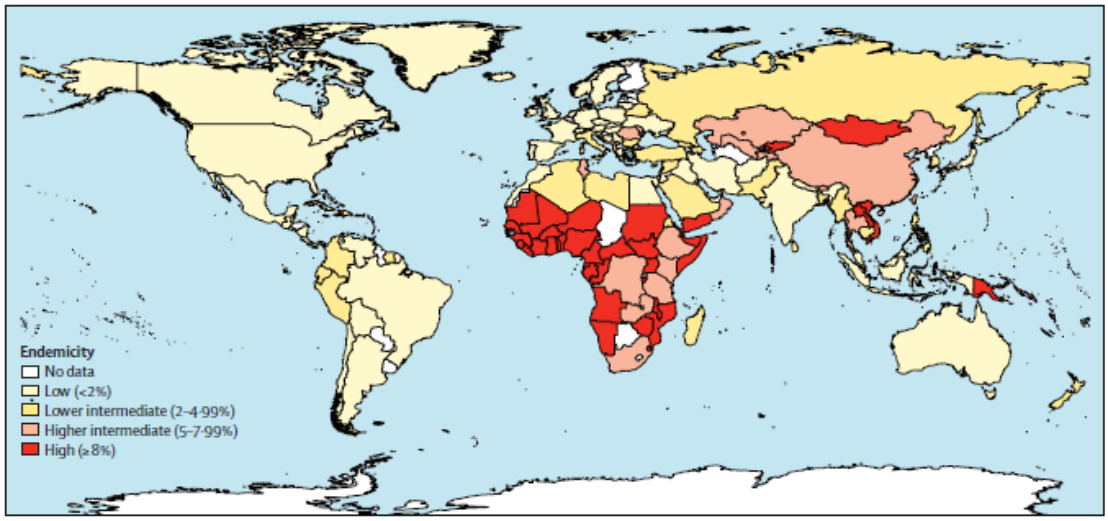


Figure 25 : Endémicité globale de l'AgHBs (1957–2013) (Schweitzer A et al, 2015).

1.1. Situation épidémiologique en Algérie

Depuis l'indépendance, la situation en Algérie a été marquée par l'amélioration des conditions de vie, le développement du système de santé basé sur l'accès aux soins et la mise en œuvre de programmes de santé destinés à protéger les catégories de population vulnérables, et à assurer la prévention des maladies prévalent , ce qui a eu pour effet de modifier le profil épidémiologique des maladies dans la population. Les maladies infectieuses les plus répandues ont régressé, laissant place aux maladies non transmissibles (Cahier du Crasc ,2009).

Selon le guide de la médecine et de la santé en Algérie, septembre 2004, l'Algérie n'échappe pas à la règle générale : pays considéré comme émergent, en pleine transition épidémiologique, il supporte aussi bien les problèmes liés à un niveau d'hygiène encore faible et ceux résultants de la modernité.

Selon l'OMS notre pays appartient à la zone de moyenne endémicité (**Figure 25**), avec une prévalence de l'AgHBs de 2,89% (1998, IPA/INSP), dans la population générale, 3,6 % chez le donneur de sang, 1,8% à 2,2% chez la femme enceinte et 10,5% chez les hémodialysés (GUESSAB, 2016).

1.2. Contexte épidémiologique en Afrique

L'Afrique est dans l'ensemble considérée comme ayant une endémicité élevée du VHB. L'infection par le VHB est hyperendémique (> 8% des porteurs chroniques de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBs) dans la population générale) seulement dans certains pays subsahariens tels que le Nigeria, la Namibie, le Gabon, le Cameroun et Burkina Faso (**Tableau 1**) (Kramvis A et al, 2007).

D'autres pays comme Kenya, Zambie, Côte d'Ivoire, Libéria, Sierra, Leone et le Sénégal sont considérées comme des zones d'endémicité intermédiaire (2% -8%) (Kramvis A et al, 2007).

Tandis que l'Égypte, la Tunisie, et le Maroc, situés dans le nord du continent, présentent une faible endémicité (<2%) (Kramvis A et al, 2007).

Tableau 1: Séroprévalence de l'AgHBs et nombre de personnes vivant avec VHB chronique dans la population générale de l'Afrique (Schweitzer A et al, 2015).

Pays	Prévalence	Nombre de population par pays	Population avec AgHBs-positive
Algérie	2.89%	37062820	1070132
Angola	12.42%	19549124	2427667
Bénigne	15.57%	9509798	1480299
Burkina Faso	12.05	15540284	1872850
Burundi	9.13%	9232753	843174
Cameroun	12.24%	20624343	2523763
Cap-Vert	7.26%	487601	35412
République centrafricaine	13.86%	4.49921	602775
Congo	10.95%	4111715	450381
Cote d'ivoire	9.40%	18976588	1783218

RD Congo	5.99%	62191161	3724143
Guinée équatoriale	8.81%	696167	61366
Erythrée	2.49%	5741159	142976
Ethiopie	6.03%	87095281	5253468
Gabon	11.48%	1556222	178705
Gambie	12.28%	1680640	206309
Ghana		24262901	3135370
Guinée	15.06%	10876033	1638231
Kenya	5.16%	10909194	2110386
Libéria	17.55%	3957990	694431
Madagascar	4.60%	21079532	968753
Malawi	12.22%	15013694	1834720
Mali	13.07%	13985961	1828224
Mauritanie	16.16%	3609420	583422
Mozambique	8.34%	23967265	1999593
Namibie	8.61%	2178967	187683
Niger	15.48%	15893746	2460181
Nigeria	9.76%	159707780	15586376
Rwanda	6.67%	10936732	722449
Sénégal	11.06	12950564	1432032
Seychelles	0.48%	91208	437
Sierra Leone	8.42%	5751976	484541
Afrique du sud	6.70%	51452352	3445477
Soudan du sud	22.38%	9940929	2224835
Swaziland	19.00%	1193148	226726
Togo	10.87%	6306014	685436
Uganda	9.19%	33987213	3123886
Tanzanie	7.17%	44973330	3223558
Zambie	6.06%	13216985	801313
Zimbabwe	14.35%	13076978	1876583

- **Burkina Faso**

Le niveau d'endémicité varie également dans différents régions et dans différents groupes cibles dans le même pays, par exemple au Burkina Faso, l'un des pays africains à forte endémicité (WHO 2002), la prévalence globale du VHB est estimée à environ 14,5% (Tao I et al, 2014).

- **Nigeria**

La séropositivité de (AgHBs) est estimée à environ 13,6%, mais des taux plus élevés ont été trouvés chez les chirurgiens (25,7%) (Belo AC, 2000), les donneurs de sang volontaires (23,4%) (Bada AS, 1996) et les nourrissons (16,3%) (Sadoh AE, 2013).

- **Cameroun**

Des études récentes ont rapporté une prévalence du VHB de 10,1% et 12,1% chez les donneurs de sang en se référant à deux banques de sang hospitalières (Fouelifack Ymele F et al, 2012 ; Noubiap JJ et al, 2013)et de près de 8% chez les femmes enceintes (Euler G et al, 2003 ; Fomulu NJ et al, 2013).

- **Afrique subsaharienne occidentale**

Une prévalence de 12% était observée en 1990 chez les enfants et les adolescents âgés de plus de 19 ans, c'est le taux le plus élevé documenté au monde dans cette classe d'âge, et qui a été légèrement diminué en 2005 (Ott JJ et al, 2012).

- **le sud de l'Afrique subsaharienne**

L'infection chronique par le VHB chez les plus jeunes groupes d'âge (0-14 ans) avait augmenté en 2005, avec une prévalence de 8 à 9% chez les femmes (Ott JJ et al, 2012).

- **Afrique subsaharienne orientale**

Le taux de positivité de l'AgHBs avait augmenté chez les plus jeunes groupes d'âge, alors qu'aucun changement significatif n'a été détecté dans les groupes plus âgés (Ott JJ et al, 2012).

- **Centre de l'Afrique subsaharienne**

Une diminution évidente de l'endémicité du VHB a été observée, à partir d'une endémicité élevée chez les (0-34 ans) en 1990 à des valeurs intermédiaires à tous âges en 2005 (Ott JJ et al, 2012).

- **Afrique du Nord** et **Moyen-Orient**

La prévalence du VHB a diminué de 1990 à 2005, en particulier chez les hommes âgés de moins de 34 ans (Ott JJ et al, 2012).

Les pays de l'Afrique où aucun rapport éligible sur la notification du VHB AgHBs n'était disponible étaient: Botswana, Tchad, Comores, Guinée-Bissau, Lesotho, Maurice etSão Tomé et Príncipe (Schweitzer A et al, 2015).

1.3. Contexte épidémiologique en Méditerranée orientale

Tableau 2: Séroprévalence de l'AgHBs et nombre de personnes vivant avec VHB chronique dans la population générale de la Méditerranée orientale (Schweitzer A et al, 2015).

Pays	Prévalence	Nombre de population par pays	Population avec AgHBs positive
Afghanistan	1.62%	28397812	459552
Bahreïn	1.19%	1251513	14939
Djibouti	10.40%	834036	86775
Egypte	1.71%	78075705	1338923
Iran	0.96%	74462314	713547
Irak	0.67%	30962380	208310
Jordan	1.86%	6454554	119919
Koweït	0.80%	2991580	23900
Liban	1.21%	4341092	52719
Libye	2.16%	6040612	130193
Maroc	1.09%	31642360	345699
Oman	5.55%	2802768	155604
Pakistan	2.76%	173149306	4772683
Palestine	1.80%	-	-
Qatar	1.73%	1749713	30191
Arabie-saoudite	3.18%	27258387	866675
Somalie	14.77%	9636173	1423646
soudan	9.76%	35652002	3478536
Syrie	2.62%	21532647	565105

Tunisie	6.17%	10631830	655787
Emirats arabes unis	0.70%	8441537	59032
Yémen	8.38%	22763008	1907954

La Méditerranée orientale a une endémicité intermédiaire inférieure (2,00–4,99%), mais Djibouti, Somalie et Le Soudan ont montré une prévalence de l'AgHBs plus élevée que d'autres pays de la région comme l'Iran (Schweitzer A et al, 2015).

On a limité l'estimation des porteurs de l'AgHBs aux États membres de l'OMS et aux pays dont les données démographiques sont disponibles, tel que fournie par la Division de la population des Nations Unies; la Palestine n'a donc pas été incluse dans le calcul du nombre total de personnes vivant avec le VHB chronique (Schweitzer A et al, 2015).

1.4. Contexte épidémiologique en Amériques

Tableau 3: Séroprévalence de l'AgHBs et nombre de personnes vivant avec VHB chronique dans la population générale des Amériques (Schweitzer A et al, 2015).

Pays	Prévalence	Nombre de population par pays	Population avec AgHBs positive
Argentine	0.77%	40374224	312806
Barbade	1.40%	280396	3926
Belize	4.71%	308595	14524
Bolivie	0.44%	10156601	44908
Brésil	0.65%	19521054	1275813
Canada	0.76%	34129240	260865
Chili	0.68%	17150760	116375
Colombie	2.29%	46444798	1065023
Costa Rica	0.62%	4669685	28936
Cuba	1.30%	11281768	146789
République Dominicaine	4.09%	10016797	409685
Equateur	2.00%	15001072	300021

Guatemala	0.22%	14341576	31699
Haïti	13.55%	9896400	1340803
Jamaïque	3.76%	2741485	103013
Mexique	0.20%	117886404	237858
Nicaragua	0.55%	5822209	32078
Panama	1.68%	3678128	61746
Pérou	2.10%	29262830	615366
Suriname	3.91%	524960	20529
Etats-Unis	0.27%	312247116	843724
Venezuela	0.48%	29043283	139283

La prévalence de l'hépatite B dans les Amériques doit être considérée dans le contexte de 2 sous-groupes distincts: l'Amérique du Nord (États-Unis et Canada) avec sa faible prévalence, et les Amériques du (Sud et centrale) avec leur prévalence hétérogène mais significativement plus élevé (**tableau 3**) (Schweitzer A et al, 2015).

Les pays des Amériques où aucun rapport éligible sur la déclaration du VHB (AgHBs) n'était disponible étaient: Antigua-et-Barbuda, Bahamas, Dominique, El Salvador, Grenade, Guyane, Honduras, Paraguay, Saint-Kitts-Et-Nevis, Sainte-Lucie, Saint-Vincent-et-les Grenadines, Trinité-et-Tobago et Uruguay (Schweitzer A et al, 2015).

1.5. Contexte épidémiologique en Europe

Tableau 4:Séroprévalence de l'AgHBs et nombre de personnes vivant avec VHB chronique dans la population générale d'Europe (Schweitzer A et al, 2015).

pays	Prévalence	Nombre de population par pays	Population avec AgHBs positive
Albanie	7.79%	3150143	245509
Autriche	1.23%	8401924	103495
Azerbaïdjan	2.78%	9094718	252631
Biélorussie	4.60%	9491070	436425

Belgique	0.68%	10941288	74150
Bosna et Herzégovine	1.11%	3845929	42580
Bulgarie	3.92%	7389175	289445
Croatie	1.11%	4338027	48090
Chypre	2.69%	1103685	29702
République Tchèque	1.24%	10553701	130456
Danemark	0.91%	5550959	50336
France	0.26%	63230866	165728
Géorgie	2.64%	4388674	115948
Allemagne	0.70%	83017404	584134
Grèce	0.97%	11109999	108150
Hongrie	0.53%	10014633	53301
Islande	0.14%	318042	448
Irlande	0.03%	4467561	1377
Israël	0.96%	7420368	71184
Italie	2.52%	60508978	1522546
Kazakhstan	6.05%	15921127	962673
Kosovo	4.17%	NA	NA
Kirghizistan	10.32%	5334223	550313
Lituanie	1.70%	3068457	52156
Pays-Bas	0.40%	16615243	67009
Norvège	0.01%	4891251	444
Pologne	0.42%	38198754	161016
Portugal	1.02%	10589792	107597
Moldavie	7.38%	3573024	263525
Roumanie	5.61%	21861476	1226898
Russie	2.73%	143617913	3926499
Serbie	0.48%	9647109	46631
Slovaquie	1.74%	5433437	94500
Slovénie	0.28%	2054232	5657
Espagne	0.34%	46182038	158287

Suède	0.59%	9382297	55606
Suisse	0.18%	7830534	14358
Tadjikistan	7.20%	7627326	549426
Turquie	4.00%	72137546	2887888
Ukraine	1.45%	46050220	666280
Royaume-Uni	0.01%	62066350	3300
Ouzbékistan	6.99%	27769270	1940456

Les pays de la Région européenne où aucun rapport éligible sur la déclaration du VHB (AgHBs) n'était disponible étaient: Andorre, Arménie, Finlande, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Monaco, Monténégro, Saint-Marin, Macédoine et Turkménistan (Schweitzer A et al, 2015).

On a limité l'estimation des porteurs de l'AgHBs aux États membres de l'OMS et aux pays dont les données démographiques sont disponibles, tel que fournie par la Division de la population des Nations Unies; Kosovo n'a donc pas été incluse dans le calcul du nombre total de personnes vivant avec VHB chronique (Schweitzer A et al, 2015).

1.6. Contexte épidémiologique en Asie du Sud-Est :

Tableau 5 : Séroprévalence de l'AgHBs et nombre de personnes vivant avec VHB chronique dans la population générale de l'Asie du Sud-Est (Schweitzer A et al, 2015).

Pays	Prévalence	Nombre de population par pays	Population avec AgHBs positive
Bangladesh	3.10	151125475	4678624
Bhoutan	5.84	716939	41873
Inde	1.46	1205624648	17553389

Indonésie	1.86	240676485	468684
Myanmar	3.40	51931231	1765643
Népal	0.82	26846016	218943
Sri Lanka	2.51	20758779	520868
Thaïlande	6.42	66402316	4260008

1.7. Contexte épidémiologique dans la région du Pacifique Occidental

Tableau 6 : Séroprévalence de l'AgHBs et nombre de personnes vivant avec VHB chronique dans la population générale de la du Pacifique occidental (Schweitzer A et al, 2015).

Pays	Prévalence	Nombre de population par pays	Population avec AgHBs positive
Australie	0.37	22404488	83121
Brunei Darussalam	4.06	400569	16265
Cambodge	4.05	14364931	581596
Chine	5.49	1359821465	74601204
Fidji	4.80	860559	41349
Japon	1.02	127352833	1294431
Kiribati	22.70	97743	22183
Laos	8.74	6395713	558710
Malaisie	0.74	28275835	208540
Iles Marshall	7.80	NA	NA
Etats Fédérés de Micronésie	3.50	497585	17422
Mongolie	9.07	2712738	246070
Nauru	17.55	NA	NA
Nouvelle Zélande	4.11	4368136	179357
Niue	11.86	NA	NA
Palan	2.94	NA	NA

Papouasie Nouvelle Guinée	14.59	6858945	1000565
Philippine	4.63	93444322	4326212
Korè du sud	4.36	48453931	2111914
Samoa	5.53	186029	10283
Singapour	4.09	5078969	207943
Les iles Salomon	18.83	526447	99108
Tahiti	2.00	NA	NA
Tonga	14.81	104098	15416
Tuvalu	7.14	NA	NA
Vanuatu	17.54	236299	41443
Vietnam	10.79	89047397	9607438

Un pays de la région du Pacifique occidental où aucun rapport éligible sur la déclaration du VHB (AgHBs) n'était disponible était les Îles Cook (Schweitzer A et al, 2015).

On a limité l'estimation des porteurs de l'AgHBs aux États membres de l'OMS et aux pays dont les données démographiques sont disponibles, tel que fournie par la Division de la population des Nations Unies; par conséquent, les îles Marshall, Nauru, Niue, Palau, Tahiti et Tuvalu n'ont pas été incluses dans le calcul du nombre total de personnes vivant avec VHB chronique (Schweitzer A et al, 2015).

Conclusion

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) continue d'être un problème de santé publique majeur dans le monde malgré la disponibilité d'un vaccin efficace et de traitements antiviraux puissants, d'environ 90% (en cas d'infection périnatale jusqu'à 6 mois) à 20–60% entre 6 mois et 5 ans. 25% des personnes qui contractent le VHB dans leur enfance développeront un cancer primitif du foie ou une cirrhose à l'âge adulte.

Des estimations récentes du fardeau mondial de la maladie indiquent une morbidité et une mortalité élevées attribuables au VHB chronique surtout dans l'Afrique et la région du pacifique occidental, malgré sa diminution au cours des dernières

décennies. On a suggéré que certaines pratiques employées par le personnel médical (Mauvaise stérilisation des équipements médicaux et réutilisation de seringues usagées) pouvaient être responsables de la forte incidence des cas d'infection au VHB. De plus certaines pratiques employées par les patients, tel que l'usage excessif des injections thérapeutiques et l'utilisation de technique de dermabrasion pourraient être aussi à l'origine de contaminations.

Par ailleurs, la méconnaissance des causes du VHB et des modes de transmission des hépatites pourrait contribuer à l'augmentation du risque de contamination des patients.

La prévention de l'hépatite B doit faire l'objet d'actions d'amélioration qui nécessitent une stratégie nationale et une mobilisation pluridisciplinaire et pluri professionnelle pour organiser les filières de prise en charge. La stratégie devrait inclure un programme de ciblage des efforts de prévention du VHB, y compris l'hygiène de vie , la sensibilisation du public et la définition des exigences en matière de sécurité et de la promotion des normes de contrôle des infections dans les établissements de soins.

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

Bibliographie

Albin C, Robinson WS. 1980- Protein kinase activity in hepatitis B virus. J Virol ; 34 (1): 297-302.

Asselah T, Lada O, Boyer N et Martinot., 2008 -Traitement de l'hépatite Chronique B. Gastroentérologie Clinique et Biologique ; 32 : 749-768.

Association Maladies Foie Enfants (AMFE), 2015. Description du foie.

Baadi F., 2016 - La séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région de Marrakech; Pp 2,21

Bada AS, Olatunji PO, Adewuyi JO, Iseniyi JO, OnileBA.Hepatitis B surface antigenaemia in Ilorin, Kwara State, Nigeria.CentAfr J Med 1996;**42**: 139-141 [PMID: 8771932].

Beasley R. P. Hwang LY, Stevens CE, Lin CC, Hsieh FJ, Wang KY, Sun TS et Szmuness W., 1983-Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology; 3: 135 à 141.

Beck J ET Nassal M., 2007 - Hepatitis B virus replication. World J Gastroenterol; 13:48-64.

Bedossa P Liver fibrosis in hepatitis B: A dynamic process .Service d'Anatomie pathologique, Hôpital Beaujon, 100 Bd General Leclerc, 92100 Clichy ;Université Denis Diderot Paris 7, France.

Bekondi C., 2008- Aspects cliniques et épidémiologiques des infections a virus de

Bendjaffer, K. &Zehani, L. (2015). Etude de l'effet protecteur d'une plante médicinale endémique appartenant au genre Genista vis-à-vis la toxicité hépatique provoquée par la gentamicine. Mémoire de Master Domaine en Sciences de la Nature et de la Vie non publié, Université des Frères Mentouri Constantine.

Benhamou, JP. (2002). Hépatologie clinique. Paris: Flammarion médecine-sciences.

Benhamou, JP. Et Erlinger, S. 2008. Maladie du foie et des voies biliaires 5ème Édition. Paris : Flammarion médecine science, p220.

Berquist KR, Peterson JM, Murphy BL, Ebert JW, Maynard JE, & Purcell RH,

Billioud G. Ait-goughoult et M. Zoulim F., 2010 - Cycle de réplication du VHB et molécules antivirales, Virologie ; 14 (supplément 1) : S57-S73.

Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, Jordan R, 2003.Molecular viral oncology of

Bloquel B., 2010 - Etude de la prévalence du Virus de l'Hépatite B et de sa variabilité génomique chez le patient Co-infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humain, Pp 8 -10,24-26.

Blumberg, B. S., Alter, H. J. et Vinish, S. 1965 - A 'new' antigen in leukaemia sera. Journal of the American Medical Association ; 191, 541-546.

Bruss V, Gerhardt E, Vieluf K, et WunderlichG ., 1996 - Functions of the large hepatitis B virus surface protein in viral particle morphogenesis. Intervirology; 39(1-2):23-31.

Cahier du Crasc, N° 19, 2009, Pp 73-93.

Canbay A, Friedman S, Gores GJ, 2004. Apoptosis: the nexus of liver injury and fi

Castaing D, Veilhan L A. Anatomie du foie et des voies biliaires. Hépatologie2008 ; 7 : 001-10.

Chang SF, C, Bruns M, Schneider R, Frolich K, Will H ., 1999 - A new avian hepadnavirus infecting snow geese (Ansercaerulescens) produces a significant fraction of virions containing single-stranded DNA. Virology;262(1): 3954

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

Coulibaly M- L., 2011 - Etude la prévalence de l'infection VHB occulte chez les patients hémodialysés, Pp5-8.

COUTURIER E, D. E. Guide pour l'investigation, la prévention et l'appui à la D'étude de la résistance virale. ImmunoanalBiolspec ; 16: 158-168.

Dane DS, Cameron CH, et Briggs M., 1970 – Virus like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet; 1(7649): 695-698.

Delius H, Gough NM, Cameron CH, et Murray.,1983 - Structure of the

Denis A., 2006 - L'hépatite B aiguë en France : aspects épidémiologiques. ; 13: 51-61.

Denis, C., Daniel, A. & Rene, A. (2006). Chirurgie du foie et de l'hypertension portale.

Douard C-L ., 2009. Analyse du mécanisme d'entrée du virus de l'hépatite B, pg 16-26,33-37.

Drief, k; Benchida, H; Boudali, N. (2014). Le dépistage de l'hépatite Virale B et C chez les donneurs du sang. 14. Mostaganem.

Duclos-Vallee JC, Mabit H, Ducloux S, Capel F, Dubanchet S, 2000. Petit MA: Les différents candidats récepteurs du virus de l'hépatite B. Virologie, 4:473-483 .

Émile C., 2009 - Actualités sur le VHB. OptionBio; 414: 16-17.

Euler GL, Wooten KG, Baughman AL, Williams WW. Hepatitis B surface antigen prevalence among pregnant women in urban areas: implications for testing, reporting, and preventing perinatal transmission. Pediatrics 2003;**111**: 1192-1197 [PMID: 12728137]

Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P,1995. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. Hepatology, 21:77-82.

Flament, JB., Delattre, JF.,& Hidden, G. (1982). The Mechanisms Responsible for Stabilizing the Liver. Anatomia Clinica, 4 (2), 125-135. Doi : 10.1007/BF01800622Marc, 2012

Fomulu NJ, Morfaw FL, Torimiro JN, Nana P, Koh MV, William T.Prevalence, correlates and pattern of Hepatitis B among antenatal clinic attenders in Yaounde-Cameroon: is perinatal transmission of HBV neglected in Cameroon? BMC Pregnancy Childbirth 2013;13: 158 [PMID: 23924215 DOI: 10.1186/1471-2393-13-158]

FouelifackYmele F, Keugoung B, Fouedjio JH, KouamN,Mendibi S, DongtsaMabou J. High Rates of Hepatitis B and C and HIV Infections among Blood Donors in Cameroon: A Proposed Blood Screening Algorithm for Blood Donors in Resource Limited Settings. J Blood Transfus 2012;**2012**: 458372 [PMID: 24066258

Galibert F, Mandart E, Fitoussi F, Tiollais P, et Charnay P. 1979 -Nucleotide sequence of the hepatitis B virus genome (subtype ayw) cloned in E. coli. Nature281(5733): 646-650.

Gandillet, A. (2004). Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique. Thèse de doctorat en sciences du vivant, Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. L'Université Louis Pasteur Strasbourg I, Strasbourg, France.

Gerlich WH, Lu X, ET HeermannKH. 1993 - Studies on the Attachment and Penetration of Hepatitis-B Virus. J Hepatol;17(Suppl. 3): S10-S14.

Germain T,Favelier S, Cercueil J-P, Denys A, Krausé D, GuiuB.La segmentation hépatique :trucs et astuces pratiques. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle 2014 ;368 : 1-14.

Glebe D, &Urban S, 2007. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral

Glebe D., et Urban S., 2007- Viral and cellular determinants involved in

Gorina J.I, G.A.Kaljuzhnaia**,**N.N.Sentjurina**,**V.A.Stepanov **.(2003) .**Dependence of superconducting properties of undoped Bi2201 single crystals on conditions of their free growth in gas-filled cavities of a molten salt V 126 P 557-561

Gosling, J.A., Harris, P.F., Whitmore, I. &Willan, P.L.T. (2003). Anatomehumaine: atlas en couleurs (2 ed). francaise : de bock.P. 377.

Guessab A., 2016-EPIDEMIOLOGIE DES HEPATITES VIRALES AUMAGHREB. XXVIIIème journées Nationales D' Hépato Gastroentérologie et d'Endoscopie Digestive.

Halfon p, Pol S, Bourliere M, Cacoub P, 2002. Les génotypes du virus de l'hépatite B: implications cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques. Gastroentérol Clin Biol; 26:1005–12.

Hillaire, S. (2006). Infection occulte par le virus de l'hépatite B. Hépato-Gastro(13), 87-90.

Hilmer J K, Zlotnick A etBothner B., 2008 - Conformational Equilibria and Rates of Localized Motion within Hepatitis B Virus Capsids. J. Mol. Biol; 375: 581–594.

Hughson FM., 1995- Structural characterization of viral fusion proteins. Current Biol;5 : 265-274.

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.

Kay A, Zoulim F, Trepo C, 2004. Structure, cycle viral et variation du virus de l'hépatite B. In: Denis F, Trepo C, editors. Virus des hepatites B et delta. Paris: Elsevier p. 15–40.

Kramvis A, Kew MC. Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes. HepatolRes2007;**37**: S9-S19 [PMID: 17627641 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00098.x]

Krieger, S. 2009.contribution à l'étude du rôle de l'apolipoprotéine E et de la protéine de jonction Claudine 1 comme nouvelle cible thérapeutique au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C .thèse de doctorat en biologie moléculaire et cellulaire. Strasbourg. Université de Strasbourg.177.

Lanford, R. E., D. Chavez, R. Rico-Hesse and A. Mootnick . 2000 - Hepadnavirus

Lavanchy D. 2004. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat, 11**,** 97-107.

Liaw, Y. F. ET Chu, et C. M., 2009 - Hepatitis B virus infection. Lancet, 373, 582-92.

Lozanor, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, et Aboyans V, 2012 - Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet;380(9859):2095-128.

Lu X., 2004 - Block Timothy. Study of the early steps of the hepatitis B virus life cycle. Int. J. Med. Sci. 1: 21-33.

Lucifora J., 2008 - Etude de la réplication du VHB et de la réponse à l'intracellulaire à l'infection virale, Pp41-43,48-56

Mabit H., Breiner , K. M., Knaust, A., Zachman-Brand, B. et Schaller, H., 2001 - Signals for bidirectional nucleocytoplasmic transport in the duck hepatitis B virus capsid protein. J Virol 75, 1968-77.

Makvandi Manoochehr. 2016. Update on occult hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol. 22(39): 8720-8734.

Mallem, L. (2015). Indications thérapotiques aux différents stades évolutifs des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B. 10. Oran.

Marc, D. (2012). Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation. Thèse de Doctorat en médecine. Université de Lorraine

Martel N., 2012. Variabilité génétique du virus de l'hépatite B et implication sur le diagnostic et la pathogénèse, Pp 10,20-32.

Martinez Hernandez A, Amenta PS, 1993. Morphology, localization and origin of the hepatic extracellular matrix. In: Zern M.A., Reid L.M. Eds. Extracellular matrix, chemistry, biology and pathobiology with emphasis on the liver. New-York: M. Dekker, 201-54.

Maxime, **C. 2009.**prévention de l'hépatite B dans les populations migrantes originaires de zones de forte endémie : Afrique Subsaharienne et Asie, Doctorat en Médecine, Université Paris 7 – Denis Diderot : 194.

McMahon BJ ,2004. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Semin

Meffre C., 2007-Institut de veille sanitaire (France). Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire.

Mellal, A. (2010). Application pratique de l'anatomie humaine. Publibook. P: 174-181.

Morris, S. (2013). Les maladies du foie au Canada. 7.

Nassal M, Schaller H. 1997. Hepatitis B virus replication on update. J. Viral Hepatitis; 3: 217-226.

Noubiap JJ, Joko WY, Nansseu JR, Tene UG, Siaka C. Seroepidemiology of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses, and syphilis infections among first-time blood donors in Edéa, Cameroon. Int J Infect Dis 2013;**17**: e832-e837 [PMID:23317526 DOI: 10.1016/j.ijid.2012.12.007].

OMGR Organisation Mondiale DE Gastroenterologie., 2008. Recommandation pratique; Pp 1,7-10.

OMS 2013. Hépatite B. Aide-mémoire N°204, Juillet 2013. [Internet] http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr/index.html. Consulté le 12 Mars 2016

OMS.Global hepatitis report. Geneva.2017.http://www.who.int/.

OMS.Hépatite A. 2016.http://www.who.int/

Oriana, C. & Denis, C. (2015). Le Foie et les Voies Biliaires: Anatomie. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. [En ligne]. [Citation : 1 Septembre -2015.] http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html.

Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAgseroprevalence and endemicity,vaccine 2012; 30: 2212-2219[PMID: 22273662 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116]

Ouattara, Y. (1999). Etude de l'activité des extraits aqueux de plantes hepatotropes sur le foie de souris soumises à une intoxication" algue au tétrachlorure de carbone. Thèse de 3 eme cycle en sciences biologiques appliquées, option physiologie animale. Université d'Ouagadougou

Ouzan D., 2014 - Quantification de l'antigène HBs : un témoin du statut du patient et de la réponse au traitement. POST'U : 1-7.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P; 2001. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 94(2): 153-156

Pasek M., Goto T, Gilbert W, Zink B, Schaller H, Mackay P, Leadbetter G et Murray K.1979. Hepatitis B virus genes and their expression in E. coli. Nature 282: 575-579.

Pawlotsky, J.M. 2001. Virus de l'hépatite C et réponse immunitaire, Hépathopathie Chronique, Gastroenterol Clin Biol, 25:123-133.

Perrault,M. et Pecherur ,EI. 2009, the hépatits C virus and its hepatic Environement: a toxic but finely tuned partenership .biochem, 423:303-314.

Pietra V, Kiema D, Sorgho D, Kabore S.P. C. G, Mande S, Castelli F, PuotiM,Simpore J, 2008. Prévalence des marqueurs du virus de l'hépatite B et des anticorps contre le virus de l'hépatite C parmi le personnel du District Sanitaire de Nanoro, Burkina Faso.Science et technique; Vol. 31, n°s 1 et 2.

Poirier, J., Coujard, R., &Racadot, J. (1980). Précis d'histologie humain. Presses Université Lava.

Pol S. Epidémiologie et histoire naturelle de l'hépatite B. La Revue du praticien, 2005, vol. 55, n° 6 : p. 599-606.

Pol, S., (2006). Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. La Presse Médicale, 35(2) : 308-316.

Pol,S. 2006. Le traitement de l'hépatite B : stratégies actuelles. Cedex , 15 :91-106.

Pollicino T, et al. 2004. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. Gastroenterology 126:102–110.

Prentice MB, AJ, Flower GM, Morgan KG, Nicholson B, Rana RK, Firmin et al.

Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, et Squadrito G,2007. Occult hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology; 46: 160–170.

Rajib, A., Md., Monirul, I., Km, I. J. B., Ashik, M. &Ekramul, H. (2009). Hepato protective Activity of Methanol Extract of Some Medicinal Plants Against Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity in Rats, European Journal of Scientific Research, 37 (2), 302-310

Rehermann B, etNascimbeni M., 2005 - Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. Nat Rev Immunol 5(3): 215-229.

Rizzetto M., 1998 - Viral hepatitis in the third millennium. ResVirol; 149:251- 6.

Roche B, Samuel D. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. Hépatite B, EDK, 2009 ; 6 ; 95-111.

S. Pol and I. C., Virus de l'hépatite B, EMC. Paris, France, 2010.

Sadoh AE, Sadoh WE. Serological markers of hepatitis B infection in infants presenting for their first immunization. Niger J Paeadiatr 2013; **40**: 248-253 [DOI: 10.4314/njp.v40i3.9]

Samal, Jasmine Manish Kandpal, and PerumalVivekanandan. 2012. Molecular Mechanisms Underlying Occult Hepatitis B Virus Infection. Clin Micro Rev. p. 142–163

Sangaré LR, Sombié AW, Combasséré and A, Kouanda et al, 2009. and Lan koandéJ.Antenatal transmission of hepatitis B virus in an area of HIV moderate prevalence, Burkina Faso. "Santé publique". P: 226-229.

Sattler F, et Robinson WS., 1979 - Hepatitis B viral DNA molecules have cohesiveends.JVirol 32(1): 226-233.

Sbai A., 2012 - Epidémiologie, génotype et facteurs de risque de l'hépatite virale B au Maroc. Pp 18,22-26.

Sbai A., 2012 - Epidémiologie, génotype et facteurs de risque de l'hépatite virale B au Maroc. Pp 18, 22-26.

Schweitzer A, Johannes Horn, Rafael T Mikolajczyk, Gérard Krause, Jordis J Ott.2015.Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis Bvirus infection: a systematic review of data publishedbetween 1965 and 2013.lancet 2015.1546-55.

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

Seeger C, Zoulim F, et Mason WS., 2007- Hepadnaviruses. In D M Knipe (ed), Fields virology, 5th ed Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA: 2977-3030.

Société Canadienne du Cancer (SCC), 2015. (Cancer des canaux biliaires). **Belghiti, J. (2002)**. L'anatomie du Foie. 127, 416-417.

Soussan P., C.et LE Pendeven C ., 2010 - Virus de l'hépatite B, Biologie clinique. EMC; 90-55-0110.

Sprengel R, Kaleta EF, et Will H., 1988. Isolation and characterization of a hepatitis B virus endemic in herons. J Virol; 62(10): 3832-3839.

Summers J, O'connell A, et Millman I, 1975 - Genome of hepatitis B virus: restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. ProcNatlAcadSci U S A ; 72(11): 4597-4601.

Summers J, Smolec JM, et Snyder R. 1978 - A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks. ProcNatlAcadSci U S A; 75(9): 4533-4537.

Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance.

Tai PC, Suk FM, Gerlich WH, Neurath AR, Shih C, 2002. Hypermodification and immune escape of an internally deleted middle-envelope (M) protein of frequent and predominant hepatitis B virus variants. Virology 292:44-58.

Tao I, Compaoré TR, Diarra B, Djigma F, Zohoncon TM, Assih M, Ouermi D, Pietra V, Karou SD, Simpore J. Seroepidemiology of hepatitis B and C viruses in

the general population of burkinafaso. HepatResTreat2014;**2014**: 781843 [PMID: 25161770 DOI:10.1155/2014/781843].

Trepo, C et Merle P, 2006 - Hépatites virales B et C ; Pp 1-12.

Trepo, C., P. et Merle, 2006 - Hépatites virales B et C ; Pp 1-12.

Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, Tsai JH, 1997. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. Br J Cancer 1997, 76:968-974.

Valsamakis, A. 2007. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. ClinMicrobiol Rev, 20**,** 426-39.

Vochelle V, Trepo C, Merle P. 2007. Traitement des hépatites virales chroniques. Elsevier Masson SAS; 09.016.

Wagner A, Denis F, et Ranger, 2004 -Rogez. Génotype du virus de l'hépatite B.Immuno-analyse et Biologie spécialisée ; 19 : 330-342.

Wagner A, Denis F, et Ranger., 2004 -Rogez. Génotype du virus de l'hépatite B.Immuno-analyse et Biologie spécialisée ; 19 : 330-342.

Walter E, Keist R, Niederost B, Pult I, et Blum HE.1996. Hepatitis B virus infection of tupaia hepatocytes in vitro and in vivo. Hepatology ; 24(1): 1-5.

Watts NR, Conway N, Cheng SJ, Stahl DM, Belnap AC, Steven and PT, Wingfield,2002. The morphogenic linker peptide of HBV capsid protein forms a mobile array on theinterior surface. Embo J 21: 876-84.

Werle B, Zoulim F., 2001 - Nouveaux traitements de l'hépatite B et techniques

World Health Organization (OMS) 2017-global hepatitis report,. Pp9, 11,18.

World J Gastroenterol. 14 mai 2014;20(18):5427.

Xu Z, Jensen G, Yen TS, 1997. Activation of hepatitis B virus S promoter by the viral large surface protein via induction of stress in the endoplasmic reticulum. J Virol, 71:7387-7392.

Yeh CT, 2000. Hepatitis B virus X protein: searching for a role in hepatocarcinogenesis. J GastroenterolHepatol, 15:339-341.

Yves Deugnier, 2005.Anatomo- Physiologie du Foie, cour, Univ-Rennes1-Polycopié Médecine M2-Sémiologie du Foie et des Voies Biliaires, 1-7.

Zarski JP, Marecellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, et Ganncarrien., 2006 - Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France:predominant frequency of HBe antigen negative cases. Hepatol; 45:355—60.

Zoulim F., 2000 - Les mutations du Virus de l'hépatite B. 4ème journée annuelle du Gemhep-Paris.

Zoulim F., 2006 - Assessment of treatment efficacy in HBV infection and disease.

Références électroniques

1- http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10909.html

2- http://www.ameli-sante.fr/hepatite-b/symptomes-diagnostic-evolution.html

3- http://www.digopaul.com/fr/english-word/fibrose.html

4-

http://soshepatites.ch/http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=H%C3%A9patite&lang=4

5- http://www.astrium.com/espace-medecins/fiches-maladies/hepatite-b.html