

Remerciement

*Nous remercions le bon Dieu , pour le courage qu' il nous a donné pour
sur monter toutes les difficultés durant nos années d' études .*

*Nous remercions M^R Touati . L pour ces aides et son soutient tout au
long de ce travail*

Nos profonds respects aux personnels de département de Biologie .

Ainsi toute notre gratitude à Sara pour ses grandes efforts .

A nos parents pour leur soutient et leur amour .

*A tous ce qui nous a aidés de près ou de loin pour la réalisation de ce
travail.*

Merci

Sommaire

Introduction	1
Chapitre 1 : Épidémiologie et modes de transmission	
1.1. Épidémiologie.....	2
1.2. Modes de transmission.....	3
Chapitre 2 : Hépatites virale et l'organisation génomique du VHB	
2.1. Hépatites virales.....	5
2.1.1. L'hépatite B.....	7
2.1.1.1. L'hépatite aiguë.....	7
2.1.1.2. L'hépatite chronique.....	8
2.2. Organisation génomique du VHB.....	8
2.2.1. Morphologie.....	8
2.2.2. Classification et structure.....	9
2.2.3. Le génome.....	10
2.2.4. Les protéines virales.....	11
2.2.4.1. Les protéines de surface.....	11
2.2.4.2. Les protéines de core.....	11
2.2.4.3. Les protéines HBe.....	11
2.2.4.4. Les protéines HBx.....	12
2.2.5. Le cycle virale du VHB.....	12
2.2.6. Les mutations du VHB.....	13
Chapitre 3 : Diagnostic biologique du VHB	
3.1. Exploration biochimique	15
3.1.1. Les transaminases	15
3.1.2. Les phosphatases alcalines	15
3.1.3. La bilirubine	16
3.1.4. Gamma-glutamultransférase	16
3.1.5. L'albumine	16
3.1.6. Le prothrombine	17
3.2. Exploration virologique	17
3.2.1. Immunodiffusion	19
3.2.2. Hémagglutination et inhibition de l'hémagglutination	19
3.2.2.1. Hémagglutination	19

3.2.2.2. Inhibition de l'hémagglutination	20
3.2.3. Les techniques immunoenzymatique	21
3.3.4. Immuno-empreinte (immunoblot)	23
3.3.5. Immunoprécipitation	24
3.3.6. Détection de génome viral par hybridation moléculaire (Southern Blot)	24
3.3.7. Technique de l'amplification génique ou polymérase chain reaction (PCR)	26
Chapitre 4 : Traitement et vaccination	
4.1. Traitement curatif	28
4.2. Traitement préventif (vaccination)	29
Conclusion	31
Bibliographie	
Résumés	

Introduction :

L'hépatite B représente un problème de la santé à l'échelle planétaire. Deux milliards de personnes d'environ dans le monde ont rencontré le virus de l'hépatite B, et chaque année, 1 à 2 millions de sujets infectés décèdent des conséquences hépatiques de l'infection virale.

La gravité de l'hépatite tient à sa grande contagiosité et au caractère insidieux à son évolution clinique, dans la plupart des cas asymptomatiques, l'infection aiguë évolue une fois sur dix vers un portage chronique du virus, conduisant à une transmission inapparente (porteur "sain") et au développement à bas bruit, sur des années de lésions hépatiques destructrices.

A terme, une cirrhose hépatique se développe chez 70% des sujets atteints d'une hépatite chronique active et la cancérisation sur cirrhose survient dans 20 à 30% des cas avec un recul de 5 à 10 ans.

La responsabilité directe du VHB dans 80% des cas de cancer primitif (au 8ème rang mondial), en fait ainsi le 2ème agent carcinogène juste derrière le tabac.

A ces victimes de complication tardive, il convient d'ajouter les sujets qui, ayant fait une forme symptomatique de la phase aiguë, développent une hépatite fulminante (1 cas sur 100) contre le quel seule la greffe de foie en urgence peut être tentée (Anonyme, 1996).

L'objectif de cette modeste thèse est donc d'actualiser notre information sur l'hépatite B et de convaincre la nécessité d'agir en espérant l'essentiel de ce qu'il faut savoir sur cette maladie pour contribuer au vaste mouvement de sensibilisation engagé surtout après que l'OMS a tiré la sonnette d'alarme.

Notre mémoire est organisé comme suit :

- Le chapitre 1 met l'accent sur : l'épidémiologie et les différents modes de transmission.
- Le chapitre 2 traite : les hépatites virales et l'organisation génomique du virus de l'hépatite B.
- Le chapitre 3 concerne les différents techniques de détection du virus de l'hépatite B.
- Le chapitre 4 est réservé au traitement et vaccination.

CHAPITRE 1



Épidémiologie et modes de
transmission

1.1. Épidémiologie :

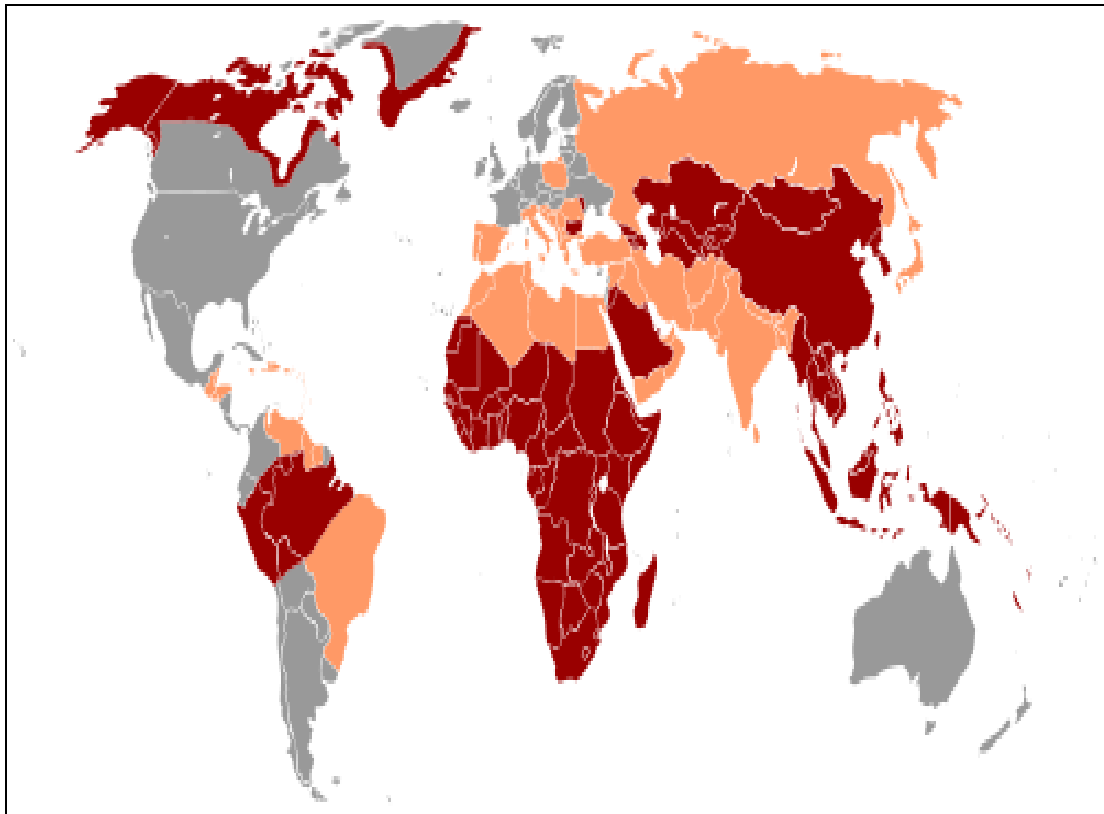
L'hépatite B demeure une maladie importante de dimension mondiale. Plus de 350 millions d'individus sont infectés. L'endémie du virus de l'hépatite B est variable selon les zones géographiques. On identifie des zones de prévalence basse (moins de 2%), intermédiaire (2-7%) et élevée (plus de 8%) (Fig 1). La maladie est endémique dans plusieurs régions. Ceci comprend l'Extrême-Orient et plus de 40 pays de la zone pacifique, ainsi qu'une grande partie de l'Asie et de l'Afrique subsaharienne. La maladie est aussi répondue en Amérique du Sud et dans nombreux foyers d'autres régions, comme par exemple l'Europe de l'Est et l'Arctique.

À l'intérieur d'un pays ou d'une région, la distribution est variable notamment dans quelques pays ayant plusieurs communautés ethniques, comme l'Afrique du Sud et la Nouvelle-Zélande, où il y'a des différences entre les populations caucasiennes et aborigènes. Ces variations reflètent probablement des différences dans les modes de transmission en rapport avec les conditions socio-économique et de coutumes (Benhamou et al., 2002).

En général, les nations développés comme les Etats-Unis, Canada, l'Europe de l'Ouest, l'Afrique du Sud et l'Australie sont des zones de faible endémie. Dans ces zones, l'hépatite B est en grande partie une maladie de l'adulte, survenant typiquement dans les groupes à haute risque. Dans ces populations, le taux des porteurs chroniques de l'Ag HBs sont faibles (<1%), la cirrhose due de l'hépatite B et la carcinome hépatocellulaire sont rares et la transmission materno- fœtale n'est pas fréquente.

À l'inverse, dans les pays sous développés ou moins développés, comme la Chine, le Sud-Est asiatique et l'Afrique subsaharienne, l'hépatite B est sur-endémique; la maladie est courante chez l'enfant et le taux des porteurs d'Ag HBs est élevé (>10%). Ces territoires ont un fort taux de transmission materno-fœtale (Benhamou et al., 2002).

L'Algérie est classée dans la catégorie des pays de moyenne endémicité (2-8%). L'enquête nationale initiée par l'Institut Nationale de la santé Publique (INSP) et l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) en 1998 sur un échantillon de 8126 personnes représentatif de la population algérienne montré que le taux de portage global de l'Ag HBs est de 2,15% (Soukehal, 2004).



■ Haute : prévalence supérieure à 8% ■ Moyenne : entre 2 et 7% ■ Basse : inférieure à 2%

Fig .1. Répartition géographique du risque de contamination en 2005 (Trépo et al., 2006).

1.2. Les modes de transmission :

La transmission de la maladie résulte d'une exposition au sang infectieux ou des liquides organiques contenant du sang. Parmi les voies possibles de transmission on note (mais la liste n'est pas limitative) :

- Transmission par transfusions sanguines ou administration de produits sanguins (rares depuis l'exclusion des donneurs Ag HBs+ et anti-HBc+).
- Transmission iatrogène par matériel non stérilisé (chirurgie, exploration invasive, acupuncture, mésothérapie, soins dentaire); l'évolution des règles de stérilisation et la généralisation de l'utilisation de matériel à usage unique permettant de l'éviter.
- Transmission par toxicomanie intraveineuse, tatouage, piercing.
- Transmission sexuelle (sperme et sécrétions cervico-vaginales).
- Le virus de l'hépatite B peut être transmis entre les membres de la famille dans la vie domestique, par contact possible entre la peau lésée ou les muqueuses avec la salive ou des sécrétions contenant le VHB.

- Transmission de la mère à l'enfant (transmission verticale); le dépistage de l'Ag HBs durant la grossesse permet la sérovaccination du nouveau-né (dans les premières 48heures).

Sans intervention, une mère qui est positive pour l'antigène de surface de l'hépatite B présente 20% de risque de transmettre l'infection à sa progéniture au moment de la naissance (Trépo et al., 2006).

CHAPITRE 2

LES HÉPATITES VIRALES
ET L'ORGANISATION
GÉNOMIQUE DU VHB

2.1. Les hépatites virales :

Les virus sont la principale cause d'hépatite infectieuse. On distingue des virus à tropisme hépatique dominant, correspondant aux virus des hépatites dites alphabétique (HAV, HBV, HCV, HCV, HDV, HDV, HEV),(tableau 1), des virus induisant entre autres des manifestations hépatiques (CMV, EBV, HSV, B19V, ...).

L'atteinte hépatique est liée à l'intensité de la réponse immunitaire de l'hôte plus qu'à la multiplication virale. Les formes sévères peuvent conduire à des hépatites fulminantes caractérisées par l'apparition de troubles hématologiques et neurologiques liés à une insuffisance hépatocellulaire mettant très rapidement en jeu le pronostic vital (Pasquier et al., 2005).

Les HAV et HEV sont transmis par voie féco-orale, ont des incubations plus courtes et provoquent des hépatites aiguës, qu'elles soient symptomatiques ou non. Les HBV, HCV et HDV provoquent des hépatites aiguës pouvant conduire à une infection chronique. Les hépatites chroniques peuvent évoluer vers une cirrhose et un cancer primitif du foie. Le passage à la chronicité est très fréquent pour HCV (>80%) plus rare pour le HBV (<10% chez l'adulte, mais il est 90% chez le nouveau-né). Les virus HBV, HCV et HDV sont transmis par voie sanguine (toxicomanie surtout) et parfois sexuelle (HBV surtout) (Pasquier et al., 2005).

Tab.1. Caractérisation des virus des hépatites (Son. H, 2002)

Typed'hépatite	Particule virale	Morphologie	Génome	Classification	Antigènes(s)
VHA	27 nm	Icosaèdre non enveloppé	ARN de 7,5 Kb, linéaire, sb, +.	Hépatovirus	VHA
VHB	42 nm	Virion en double hélice (surface et core) sphérique.	ADN de 3,2 Kb, circulaire, sb/db	Hépadnavirus	Ag HBs Ag HBc Ag HBe
	27 nm	Core nucléo-capside			Ag HBc Ag HBe
	22 nm	Sphérique et filamenteux: représente un excès de manteau viral			Ag HBs
VHC	Environ 40-60nm	Enveloppé	ARN de 9,4Kb, linéaire, sb, +.	Flavivirus-like.	VHC C100-3 C33c C22-3 NS5
VHD	35-37nm	Particule hybride enveloppé avec un manteau Ag HBs et un core VHD.	ARN de 1,7Kb, circulaire, sb, -	Ressemble aux viroïdes et aux virus satellites des plantes.	Ag HBs Ag VHD
VHE	32-34nm	Icosaèdre non enveloppé	ARN de 7,6 Kb, linéaire, sb, +.	Alphavirus-like	Ag VHE

sb: simple brin ; sb/db:mixte simple et double brins ; -:brin négatif ; +:brin positif.

2.1.1. L'hépatite B :

L'hépatite B est une infection systémique affectant le foie. Elle produit cliniquement des maladies similaires d'une part de l'infection asymptomatique et inapparente à l'infection aiguë fulminante et d'autre part de l'infection persistante subclinique à la maladie du foie progressive chronique avec cirrhose et même un carcinome hépatocellulaire (Rizzetto et al., 2002).

2.1.1.1. L'hépatite B aiguë :

L'hépatite B aiguë est définie comme une maladie auto-limitée, marquée par une inflammation aiguë et une nécrose hépatocellulaire associée à une infection transitoire par le VHB. Leur évolution est subdivisée en une période d'incubation, une phase pré-ictérique, une phase ictérique et une phase de convalescence. La durée entre la période d'incubation et le début des symptômes, en moyenne, de 75 jours (Rizzetto et al., 2002).

Le début de l'hépatite B est typiquement insidieux avec des symptômes non spécifiques à type de malaise, manque d'appétit, nausées et douleurs de l'hypochondre droit. La phase pré-ictérique dure habituellement 3-7 jours. Un syndrome du type de la maladie sérique, apparaissant durant la phase pré-ictérique, est plus courant dans l'hépatite B que dans les autres formes d'hépatites virales et tout particulièrement chez la femme. Ce syndrome comporte de la fièvre, des arthralgies, des éruptions cutanées (Alpert, 1981).

Lorsque survient la phase ictérique, les symptômes de fatigue et d'anorexie vont typiquement s'accroître. L'ictère peut durer entre quelques jours et plusieurs mois, la moyenne étant de 2-3 semaines. Il peut survenir un prurit et des selles décolorées. Une perte de poids de 2-3 Kg est classique (Dusheiko, 2002).

La phase de convalescence débute avec la résolution de l'ictère. Le retour à un appétit normal est fréquemment le premier signe de la convalescence. La fatigue est généralement le dernier symptôme à régresser et peut persister pendant de nombreux mois, pendant cette phase.

Le diagnostic est généralement porté lors de la découverte dans le sérum d'un patient ayant des signes cliniques et biologiques évidents d'une hépatite aiguë, de l'antigène d'enveloppe (Ag HBs) et des anticorps contre l'antigène de capside (anti-HBc). En effet, la majorité (50-70%) ne présente jamais de symptômes ou d'anomalie des tests biochimiques, mais à une infection silencieuse et spontanément limitée (Dusheiko, 2002).

2.1.1.2. L'hépatite B chronique :

L'hépatite chronique est définie comme une infection persistante par le VHB accompagnée de lésions hépatocellulaires et d'une inflammation. La maladie évolue en trois phases, la première phase est caractérisée par une forte multiplication virale, une quantité importante d'ADN du VHB dans le sérum, une activité biologique (élévation des amino-transférases) et histologique modérées. Elle peut durer plusieurs années.

La deuxième phase est caractérisée par une diminution de la multiplication virale, une diminution de l'ADN du VHB sérique et une augmentation de l'activité biologique et histologique. Cette phase va aboutir à la disparition de l'Ag HBe avec apparition de l'anti-HBe. On l'appelle de ce fait phase de séroconversion.

La troisième phase est caractérisée par l'absence de réplication virale et l'absence d'activité. On peut observer au cours de la phase sans multiplication virale, une réactivation de l'hépatite, avec réapparition de la multiplication virale, élévation des aminotransférases et réapparition de l'activité histologique. Le diagnostic est basé sur la découverte de taux anormaux des transaminases sériques et d'Ag HBs sérique présent depuis 6mois ou plus.

Au cours de l'hépatite B chronique, les symptômes, s'il sont présents, sont typiquement modérés. Il comporte une fatigue intermittente, des douleurs musculaires et des nausées (Dusheiko, 2002).

2.2. Organisation génomique du VHB :

Le virus de l'hépatite B (VHB) est le virus le plus fréquent à l'échelle mondiale et le plus contagieux, posant le problème extrêmement préoccupant de la prévention de l'infection néonatale.

2.2.1. Morphologie :

Trois formes particulières du VHB peuvent être mises en évidence par la microscopie électronique. Les plus nombreuses sont les particules de 22nm, qui apparaissent sous la forme de sphères ou de longs filaments. Elles sont antigéniquement non discernables de la surface extérieure de la protéine d'enveloppe du VHB et l'on estime qu'elles représentent 100-1000 fois les sphères et les tubules, qui sont de grande particules sphériques de 42nm en double coquille (les particules de Dane) et qui sont le virion inactif de l'hépatite B (Trépo et al., 2006).

2.2.2. Classification et structure :

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN appartenant à la famille des Hepadnaviridae dans laquelle, on retrouve des virus similaires chez certains mammifères : le virus de l'hépatite de la marmotte (VHM) et le virus de l'hépatite du canard (VHC).

La particule virale (virion) se compose d'une enveloppe extérieure lipidique et d'un noyau, un nucléocapside de forme icosaédrique composé de protéines. Le nucléocapside entoure l'ADN viral et une ADN polymérase, qui à une activité de transcriptase inverse. L'enveloppe extérieure contient des protéines qui protègent la structure virale (Fig 2). Ces protéines permettent au VHB de pénétrer dans les cellules cibles. Ces particules ne sont pas infectieuses et sont composées de lipides et de protéines, qui font partie de la surface du virion, qu'on appelle l'antigène de surface, qui est produit en excès pendant la durée de vie du virus.

Le VHB peut survivre à la dessiccation contrairement au VHI. Le VHB est encore infectieux après 7 jours de dessiccation. Il résiste également à des procédés de stérilisation à température insuffisante.

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

- Des sphères de 20nm de diamètre, constituées d'antigène HBs, non infectieuses.
- Des tubules de 20nm de diamètre et de 200 à 700nm de long qui sont un empilement des sphères, non infectieuses.
- Des particules de Dane de 42nm de diamètre, correspondant aux particules virales complètes et infectieuses (Trépo et al., 2006).

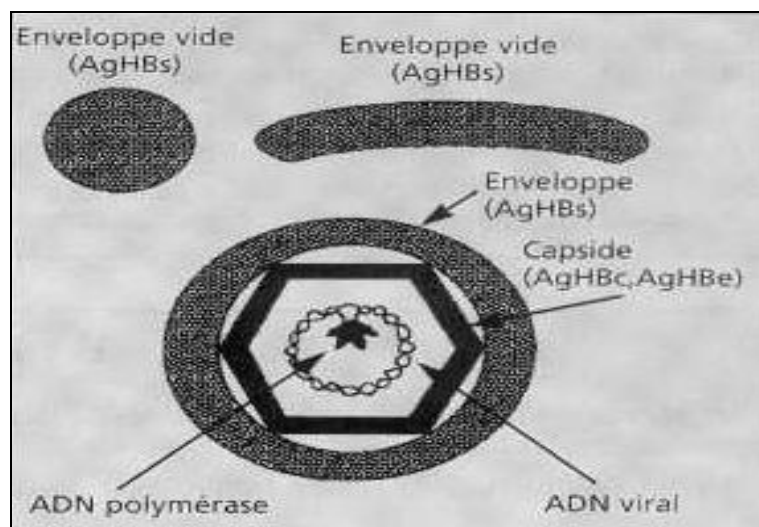


Fig .2. Structure du virus de l'hépatite B (selon Huraux, 2001).

2.2.4. Les protéines virales :

2.2.4.1. Les protéines de surface :

Les orthohepadnavirus possèdent trois types de protéines d'enveloppe qui sont différents mais extrêmement proches (Heermann, 1984). Les protéines de taille moyenne (M) et de petite taille (S) sont identiques aux grandes protéines (L) mais il leur manque un fragment N terminal de 119 ou 176 acides aminés. La grande protéine n'est pas un précurseur des petites protéines. Les trois protéines sont codées par un seul gène par l'utilisation alternative de trois codons "START" pour la synthèse protéique. La séquence entre le premier et le deuxième codon START est appelée pré-S1, et entre le second et le troisième, pré-S2; la séquence produite à partir du troisième codon START jusqu'au codon STOP est appelée S. Ces trois protéines la grande, la moyenne et la petite, constituent l'Ag HBs. Nous proposons donc que les termes LHBS, MHBS et SHBS soient réservés pour chacune de ces protéines et que les termes pré-S1, pré-S2 et S soient réservés pour les segments ou les domaines de la protéine complète (Rizzetto, 2002). Ces protéines forment des doublets sur une électrophorèse SDS parce qu'une partie de ces molécules sont glycosylées sur l'asparagine 146 du domaine S (Castro, 1987).

2.2.4.2. Les protéines de core :

La capside de l'hépatite B est formée de 240 copies (Crowther, 1994) d'une protéine majeure de 22 KDa nommée HBc (Gerlich, 1982). Cette protéine peut s'assembler spontanément en particules de core (34 nm de diamètre). L'Ag HBc est exprimé à la surface des hépatocytes où il induit des réactions de cytolysse de la part des lymphocytes T CD8+. Cependant, contrairement à l'Ag HBs, il n'apparaît pas dans le sérum (Hurraux, 2001).

Les particules de core du VHB sont de puissants immunogènes. La forte antigénicité de l'antigène de core (HBc) dépend du repliement de l'assemblage de la protéine. Des études récentes ont montré que la boucle de l'Ag HBc est formée par des dimères au sommet d'une structure à 4 hélices (Rizetto et al., 2002).

2.2.4.3. Les protéines HBe :

L'Ag HBe est plus petit que l'Ag HBc (17,5 Kda). Comme l'Ag HBc, il est codé par le gène C, mais il lui manque 34 à 36 acides aminés de l'extrémité carboxy-terminal de l'Ag HBc correspondant à 10 acides aminés de la région pré-C qui manquent à l'Ag HBc.

Cette séquence supplémentaire est un peptide signal qui rend compte du passage de l'Ag HBe dans le système réticulo-endothélial et de son excrétion dans le sérum (Hurraux , 2001).

2.2.4.4. Les protéines HBx :

Le produit du cadre ouvert de lecture X est la protéine HBx de 154 acides aminés. Il est difficile de mettre en évidence la protéine HBx dans des cellules infectées ou transfectées. Les fonctions biologiques et biochimiques de l'HBx ne sont pas claires. Une fonction non spécifique d'activation de la transcription a été largement étudiée mais les résultats sont très variables (Henkler, 1996). Une implication dans la carcinogenèse liée au VHB est probable mais non prouvée (Schaefer, 1995 ; Hildt, 1996).

2.2.5. Cycle cellulaire du VHB :

Le cycle de vie du virus de l'hépatite est complexe. L'hépatite B est l'un des rares virus connus en dehors des rétrovirus qui utilise la transcription inverse dans le cadre de son processus de réplication.

Le virus parvient à se fixer sur la cellule en se liant à un récepteur situé sur la surface de la cellule et entre par endocytose (Fig 4). Parce que le virus se réplique sous l'action de l'ARN commandé par une enzyme de la cellule hôte, l'ADN du génome viral doit être transféré dans le noyau de la cellule hôte par des protéines appelées chaperons moléculaires. La partie partiellement bicaténaire de l'ADN viral devient alors totalement à double brin et se transforme en anneau fermé d'ADN superenroulé qui sert de matrice pour la transcription de quatre ARNm viraux. Le plus grand ARNm, (qui est plus long que le génome viral), est utilisé pour faire de nouvelles copies du génome et pour fabriquer la capsid du noyau de protéines et l'ADN polymérase virale. Ces quatre transcriptions virales subissent un traitement supplémentaire pour former des virions qui sont libérés par la cellule ou retournent dans le noyau et sont recyclés pour produire d'autres copies. Le long ARNm retourne ensuite vers le cytoplasme où la protéine P du virion synthétise l'ADN par l'intermédiaire de son activité de transcriptase inverse (Trépo et al., 2002).

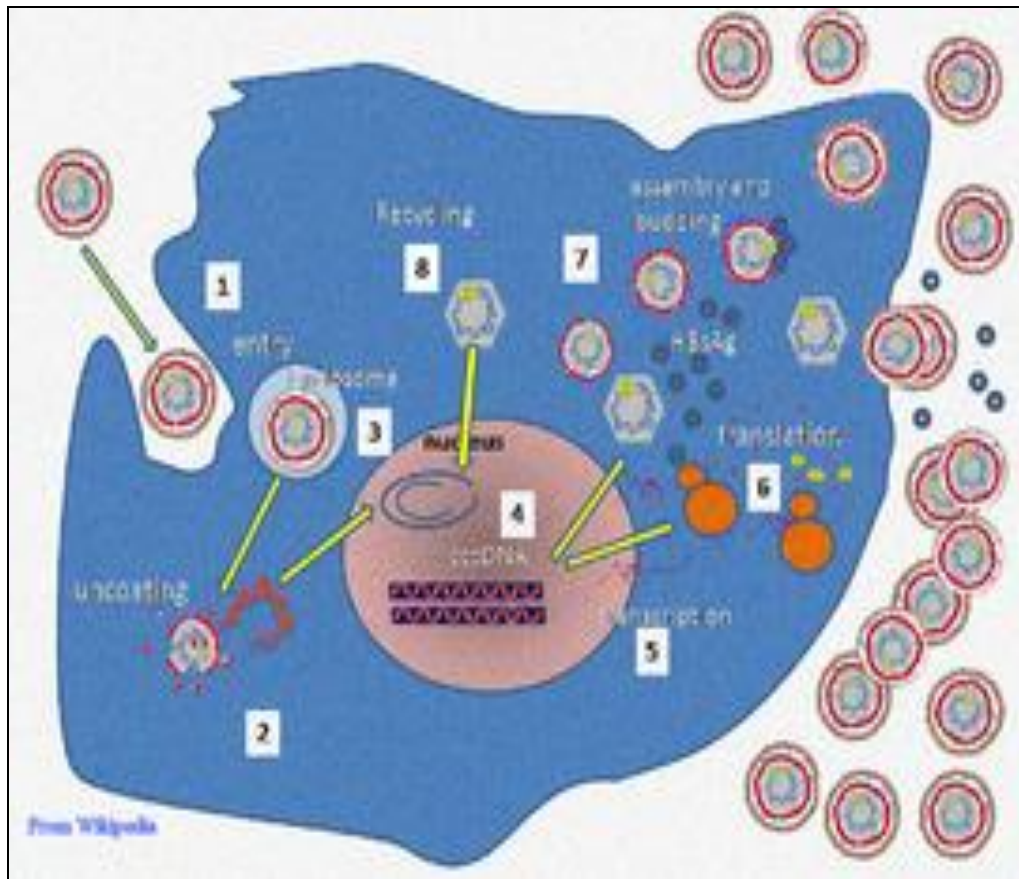


Fig .4. Cycle de réplication du virus de l'hépatite B (Lefrère, 1996)

2.2.6. Les mutations du VHB :

L'ADN polymérase du VHB, à activité transcriptase inverse, est dépourvue de mécanisme de correction d'erreurs, ce qui favorise l'apparition de mutations. Celle-ci est cependant limitée par le caractère chevauchant des 4 gènes sur les 3 cadres de lecture de l'ADN viral : une mutation sur un gène donne forcément une mutation sur un ou deux des autres gènes du virus, risquant alors de compromettre la viabilité du virus. Cela étant, on observe des mutations du gène p, de l'Ag HBs et de l'Ag HBc (Hurraux, 2001).

- **Mutations de résistance à la 3Tc:**

Elles apparaissent, régulièrement après 6 mois sous traitement prolongé à la 3 Thiacytidine. Elles portent sur le gène P de l'ADN polymérase. Il n'y a pas de résistance croisée avec l'Adéforir, nouvel analogue nucléosidique antiviral (Hurraux, 2001).

- **Mutations d'échappement à la sérothérapie :**

Par immunoglobulines riches en anticorps anti-HBs et en même temps d'échappement à la vaccination (faite d'Ag HBs) : elles consistent en mutations au niveau du gène S.

Elles apparaissent lors de traitement préventif de la transmission mère-enfant, lors des campagnes de vaccination de masse, ou lors de la sérothérapie préventive pour éviter l'infection du greffon chez les transplantés de foie. Elles n'ont pas jusqu'à présent conduit à modifier la stratégie de ces mesures préventives mais sont clairement une invitation à la vigilance (Hurraux, 2001).

- **Les mutants " précocore " ou pré-c, au niveau du gène C :**

Ils sont rendus incapables de synthétiser l'Ag HBe. Les malades sont devenus Ag HBe négatifs mais ce n'est pas chez eux un signe de contrôle, de rémission de l'infection virale comme ce serait le cas pour des malades infectés par le virus classique. Les malades continuent au contraire à répliquer activement ce virus à mutation pré-C, avec une abondance d'ADN viral dans le sérum, une évolution possible vers l'hépatite fulminante ou vers une hépatite chronique sévère, répondant mal à l'interféron (Zoulim, 2000 ; Hurraux, 2001).

CHAPITRE 3



DIAGNOSTIC
BIOLOGIQUE DU VIH

3. Diagnostic biologique du VHB :

La biologie a un rôle très important dans le diagnostic et le suivi de l'hépatite B. Elle consiste en l'étude des modifications biochimiques du sérum et l'analyse des différents marqueurs virologiques.

Le diagnostic biologique sera réalisé soit devant une symptomatologie évocatrice, soit lors de l'exploration d'une élévation des transaminases, soit lors de test de dépistage chez des patients à risque, soit dans le contexte de la transfusion sanguine pour l'élimination des sangs à risque (Dupeyron, 1997).

3.1. Exploration biochimique :

Les paramètres utiles à étudier sont :

La bilirubine totale: inférieure à 17 micro mol / l chez le sujet normale, supérieur à 50 micro mol / l au cours des ictères et comprise entre 30 et 50 micro mol / l en cas de subictère.

Les transaminases sériques : aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT).

3.1.1. Les transaminases :

Les transaminases sont les enzymes essentielles de la cytolyse. On distingue :

- L' alanine aminotransférase ou transaminase glutamo-pyruvique (ALAT)
- L' aspartate aminotransférase ou transaminase glutamo-oxaloacétique (ASAT)

Les activités de deux transaminases, l' ALAT et l' ASAT, sont largement utilisées dans la pratique chimique comme indice sensible quoique non spécifique de lésions hépato-cellulaires aiguës, indépendamment de toutes considération étiologique. Les causes de lésions hépatiques sont l'hépatite – quelle qu'en soit l'origine – (Gaw et al., 2004).

Les valeurs normales sont habituellement comprises entre 0 – 35 UI / l (Labayle, 2000).

3.1.2. Les phosphatases alcalines :

Ce sont les enzymes de la cholestase les plus anciennes. Les valeurs normales varient d'un laboratoire à l'autre (de 50 – 250 UI / l). Leur élévation n'est pas spécifique du foie. Elle s'observe au cours des affections osseuses et rénales (Labayle, 2000).

Parfois la cause d'une augmentation des phosphatases alcalines n'est pas immédiatement apparente. Les isoenzymes hépatiques et osseuses peuvent être séparées par l' électrophorèse.

Néanmoins, une Gamma-glutamyltransférase augmentée suggérait que c'est le foie qui la source de l'augmentation de la phosphatase alcaline (Gaw et al., 2004).

3.1.3. La bilirubine :

La bilirubine est dérivée de l'hème proto-porphyrine contenant du fer qui se trouve principalement dans l'hémoglobine. Un adulte produit normalement 450 μ moles de bilirubine par jour. La bilirubine non conjuguée est insoluble dans l'eau et elle est transportée dans le plasma presque totalement liée à l'albumine. Elle est captée par les cellules hépatiques et conjuguée pour former des mono et diglucuronides, qui sont beaucoup plus solubles dans l'eau que la bilirubine libre (non conjuguée). La bilirubine conjuguée est éliminée dans la bile (Gaw et al., 2004).

La bilirubine présente physiologiquement dans le plasma est principalement sous forme non conjuguée (environ 95 %). Une bilirubinurie reflète une augmentation de la concentration plasmatique en bilirubine conjuguée et elle est toujours pathologique (William, 2005).

3.1.4. Gamma-glytamyltransférase (γ -GT) :

Gamma-glutamyltransférase est une enzyme microsomale qui est largement distribuée dans les tissus, y compris le foie et les tubules rénaux. La γ -GT plasmatique est augmentée chaque fois qu'il y a cholestase et constitue un indice très sensible à la présence d'une pathologie hépatique. Elle est également influencée par l'ingestion d'alcool, même en l'absence de maladie hépatique reconnaissable.

Des médicaments comme la phénytoïne induisant l'activité γ -GT. En cas de lésion hépatique aiguë, l'augmentation de l'activité γ -GT se fait parallèlement à celle des transaminases (Gaw et al., 2004).

3.1.5. L' albumine :

L'albumine est la principale protéine produite par le foie. Elle a une longue demi-vie plasmatique (15 – 19 jours) et, de ce fait, les baisses significatives de la concentration d'albumine sont lentes à se produire en cas de réduction brutale de la synthèse.

L'hypo-albuminémie est une caractéristique d'une maladie hépatique chronique avancée. Elle peut également survenir dans les lésions hépatiques aiguës sévères (Gaw et al., 2004). Les valeurs normales sont de 40 – 45 g / l (Labayle, 2000).

3.1.6. La prothrombine :

Le taux de prothrombine, qui mesure l'activité de certains facteurs de coagulation fabriqués par le foie, est parfois utilisé comme indicateur de la fonction de biosynthèse du foie.

la prothrombine a une très courte demi-vie et une augmentation du taux de prothrombine peut être l'indicateur le plus précoce de lésions hépato-cellulaire (Gaw et al., 2004).

3.2. Exploration virologique :

Le diagnostic des différentes situations cliniques est effectué par la détection des marqueurs virologiques de l'infection (Fig 5). Il s'agit soit de méthodes immunoenzymatiques de type ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) réalisables dans des laboratoires non spécialisés, soit de techniques moléculaires détectant, quantifiant ou caractérisant la séquence de l'ADN du VHB, et qui ne sont pratiquées pour le moment que dans des laboratoires spécialisés.

Les éléments pouvant être mis en évidence dans le sérum sont soit des marqueurs directs de la présence virale, soit des marqueurs dits indirects liés à la réponse immunitaire (Dupeyron, 1997).

- **Marqueurs indirects :**

L'antigène HBs associé aux enveloppes virales est aisément mis en évidence dans le sérum des patients par des techniques immunoenzymatiques de type ELISA. L'antigène HBc n'est pas retrouvé tel quel dans le sérum. Une protéine soluble, dérivée de la protéine de capsid, porte un antigène appelé HBe qui est détecté dans le sérum en cas de multiplication virale, également par des techniques ELISA.

L'ADN viral circulant associé aux particules virales infectieuses est mis en évidence par des techniques d'hybridation moléculaire (Dupeyron, 1997).

- **Marqueurs directs :**

Ce sont les anticorps sécrétés par le patient lorsqu'il rencontre les différents antigènes du virus B : l'anticorps anti-HBs, les anticorps anti-HBc IgG et anti-HBc IgM, et l'anticorps anti-HBe. Ils sont eux aussi détectés par des méthodes immunoenzymatiques de type ELISA (Dupeyron, 1997).

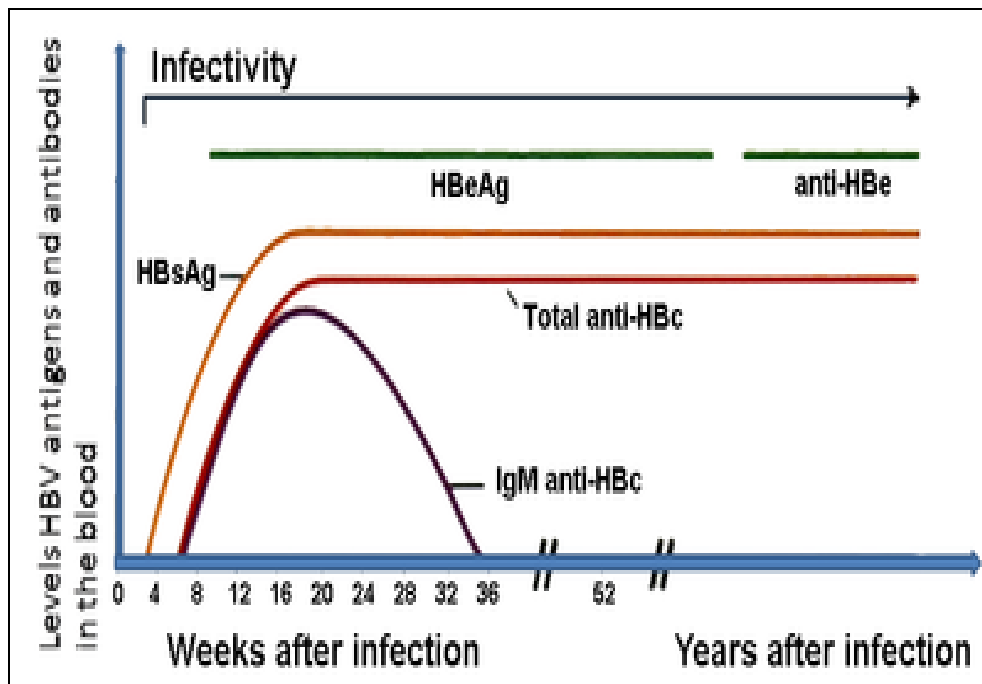


Fig. 5. les antigènes et les anticorps détectables dans le sang pendant une infection (Dupeyron,1997).

	AgHBs	Ac anti-HBs	Ac anti-HBc		AgHBe	Ac anti-HBe	ADN VHB
			Ig totaux	Ig M			
Hépatite aiguë	+	-	+	+	+	-	+
Hépatite aiguë	+	-	+	+	-	+	-
Convalescence	-	-	+	+	-	+	-
Hépatite ancienne guérie	-	+	+	-	-	±	-
	-	-	+	-	-	±	-
Vaccination	-	+	-	-	-	-	-
Hépatite IT	+	-	+	-	+	-	+
chronique à IE	+	-	+	±	+ → -	- → +	±
virus sauvage L	+	-	+	-	-	+	-
Réactivation	+	-	+	±	+	-	+

Tab.2. Différents profils biologiques rencontrés lors d'une infection par le virus de l'hépatite B (IT= immunotolérance, IE= immuno-élimination, L= latence : différentes phases de l'évolution chronique d'une hépatite B) (Dupeyron, 1997).

	Hépatite aiguë		Hépatite chronique		Porteur asymptomatique		Vaccin
	état	guérison	avec multiplication virale	sans multiplication virale	contagieux	non contagieux	
ADN viral	■		■		■		
AgHBe	■		■	■	■		
AgHBs	■		■	■	■	■	
Ac anti-HBs		■					■
IgC anti-HBc	■	■	■	■	■	■	
IgM anti-HBc	■						
Ac anti-HBe		■		■		■	
ALAT	↑	↓	↑	↑	Normales	Normales	Normales

Fig .6. Schéma récapitulatif des différents marqueurs du VHB (Dupeyron, 1997).

3.2.1. Immunodiffusion :

L'immunodiffusion est utilisé pour étudier les spécificités d'un anticorps donné vis-à-vis de différents antigènes (ou vice versa).

Les protéines en général et les immunoglobulines ou les substances antigéniques en particulier, possèdent la propriété de diffuser dans la gélose. Il suffit donc de percer des puits disposés de façon équidistance dans la gélose contenue dans une boîte de pétri, d'y déposer les substances à tester pour que 24 à 48 heures plus tard, les substances se soient rencontrées. S'il s'avère qu'un sérum contient des anticorps spécifiques d'une des substances antigéniques présentes, il y aura alors formation, à égale distance des deux puits concernés, d'un précipité en forme d'arc correspondant au complexe immun (Agnès, 2004).

3.2.2. Hémagglutination et inhibition de l'hémagglutination :

3.2.2.1. Hémagglutination :

L'hémagglutination passive a été décrite par Vyas et Schulman. Elle consiste à utiliser des hématies sur lesquelles est fixé l'antigène HBs. Elle permet de déceler l'anticorps avec une sensibilité presque aussi grande que celle de la radio-immunologie (Maurin, 1985).

- **Hémagglutination passive inverse (HPI) :**

Il s'agit d'une hémagglutination passive dans laquelle ce n'est plus l'antigène, mais l'anticorps que l'on a fixé sur des hématies tannées. Les hématies ne jouent aucun rôle immunologique, elles ne servent que de support permettant de visualiser la réaction antigène-anticorps. Cette technique se déroule en deux temps : dépistage des sérums avec les quels on obtient une hémagglutination, puis confirmation de la spécificité de cette hémagglutination (Fig7) (Maurin, 1985).

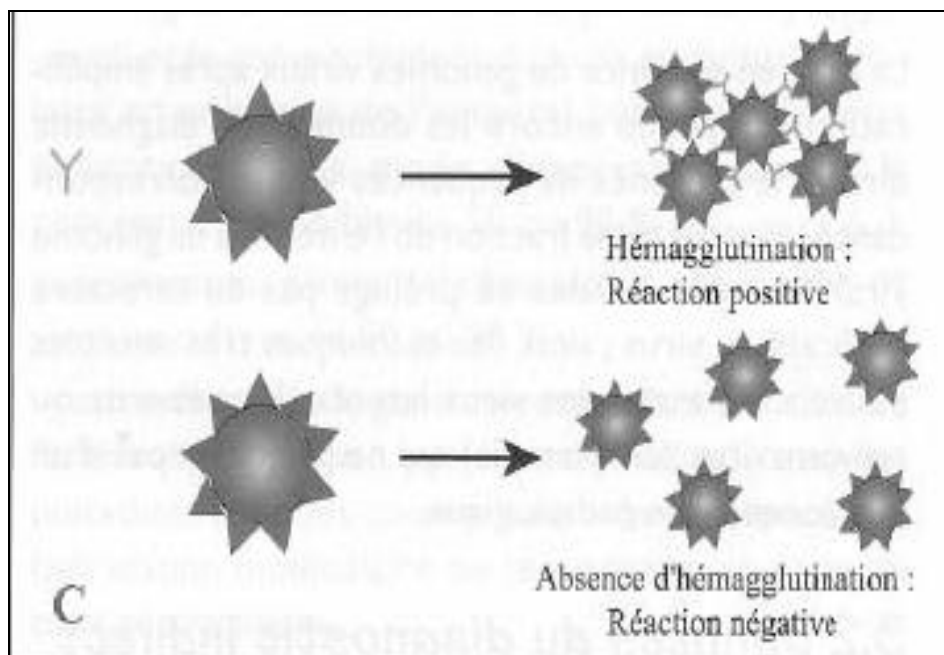


Fig .7. Réaction d'hémagglutination passive (Agnès, 2004).

3.2.2.2. Inhibition de l'hémagglutination :

Il s'agit d'une réaction d'adsorption des hétéro- anticorps ou mieux une réaction d' inhibition par des anticorps anti HBs : si le sérum contient l'antigène HBs, l'hémagglutination n'apparaît plus après addition de l'anticorps au sérum; s'il s'agit d'une réaction non spécifique, les sites hémagglutinants ne sont pas saturés par l'anticorps anti HBs, l'hémagglutination ne sera pas inhibée (Fig 8) (Maurin, 1985).

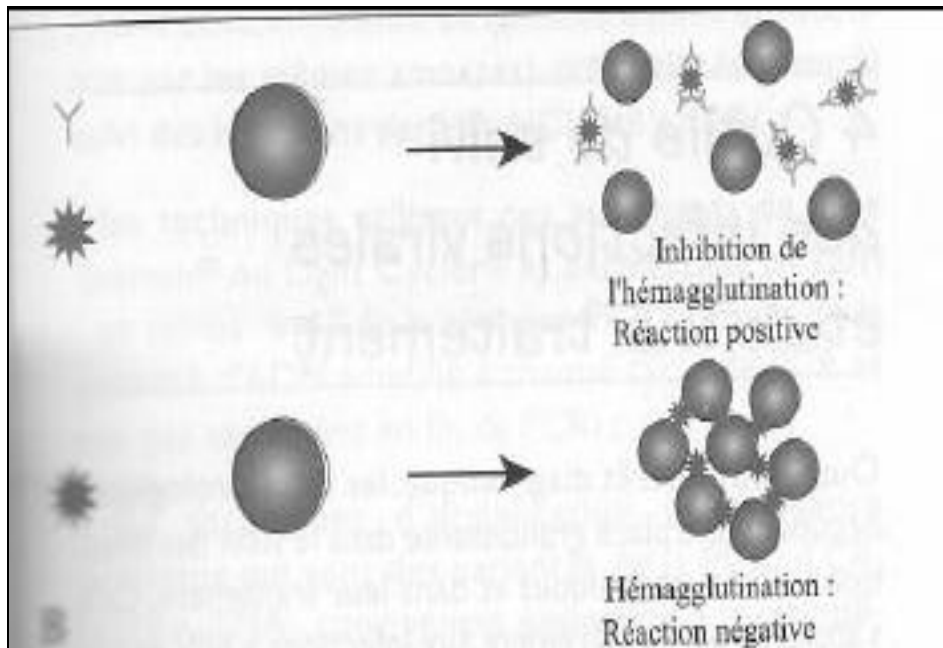


Fig .8. Réaction d'inhibition de l'hémagglutination (Agnès, 2004).

3.2.3. Les techniques immunoenzymatique :

ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay)

Elle est semblable dans son principe au radio-immunodosage (RIA) mais dépend d'une enzyme et non pas d'un marqueur radioactif. Une enzyme conjuguée à un anticorps réagit avec un substrat incolore pour donner un produit de réaction coloré. Un tel substrat est appelé "substrat chromogène". De nombreuses enzymes ont été employées pour l' ELISA, y compris la phosphatase alcaline, la peroxydase de raifort et la β -galactosidase. Ces dosages approchent la sensibilité des RIA et ont l'avantage de ne pas utiliser la radioactivité et d' être moins coûteux.

De nombreuses variantes d' ELISA ont été développées, permettant la détection qualitative ou la mesure quantitative d'un antigène ou d'un anticorps. chaque type d' ELISA peut être utilisé qualitativement pour détecter la présence d'un anticorps ou d'un antigène. De façon alternative, une courbe standard fondée sur des concentrations connues d'anticorps ou d'antigène est préparée, à partir de cette dernière, la concentration inconnue d'un échantillon peut être déterminée (Kindt et al., 2008).

3.2.3.1. Essai indirect :

Un anticorps peut être détecté ou dosé, le sérum ou tout autre échantillon, contenant un anticorps primaire (Ac_1) est déposé dans un puits d'une plaque de microtitration où est adsorbé l'antigène; Ac_1 réagit alors avec ce dernier. Après que l' Ac_1 a été éliminé par lavage, la présence

de l'anticorps lié à l'antigène est détectée en ajoutant un anticorps secondaire (Ac_2) anti-isotype conjugué à une enzyme; cet anticorps se lie à l'anticorps primaire. L' Ac_2 libre est éliminé par lavage et un substrat de l' enzyme est ajouté. La quantité de produit coloré de la réaction qui se forme est mesurée par un lecteur de plaque spectrophotométrique approprié, qui peut mesurer l'absorbance de tous les puits d'une plaque de 96 puits en moins de quelques secondes (Kindt et al., 2008).

3.2.3.2. Essai de Sandwich :

Un antigène peut être détecté ou mesuré par un ELISA Sandwich. Dans cette technique, l'anticorps (et non pas l'antigène) est immobilisé dans un puits de microtitration. Un échantillon contenant l'antigène est ajouté; il réagit avec l'anticorps immobilisé. Après que le puits ait été lavé, un second anticorps lié à une enzyme, spécifique d'un épitope différent de l'antigène, est ajouté; il réagit avec l'antigène lié. Après que le second anticorps libre ait été éliminé par lavage le substrat est ajouté et le produit de la réaction coloré est mesuré (Fig 9) (Kindt et al., 2008).

3.2.3.3. Essai de compétition :

Une autre variante de mesure de quantité d'antigène est l' ELISA compétitif. Dans cette technique l'anticorps est tout d'abord incubé en solution avec un échantillon contenant l'antigène. Le mélange antigène – anticorps est en suite déposé dans un puits de microtitration où est adsorbé l' antigène. Plus il y ' a d'antigène présent dans l' échantillon, moins d'anticorps libre sera disponible pour se lier au puits où est adsorbé l' antigène.

L' addition d'un anticorps secondaire conjugué à une enzyme (Ac_2), spécifique de l' isotype de l'anticorps primaire, peut être utilisée pour déterminer la quantité d'anticorps primaire liée au puits, comme dans l' ELISA indirect. Cependant, dans le dosage compétitif, plus la concentration de l'antigène est élevée dans l'échantillon original, plus l'absorbance est faible (Kindt et al., 2008).

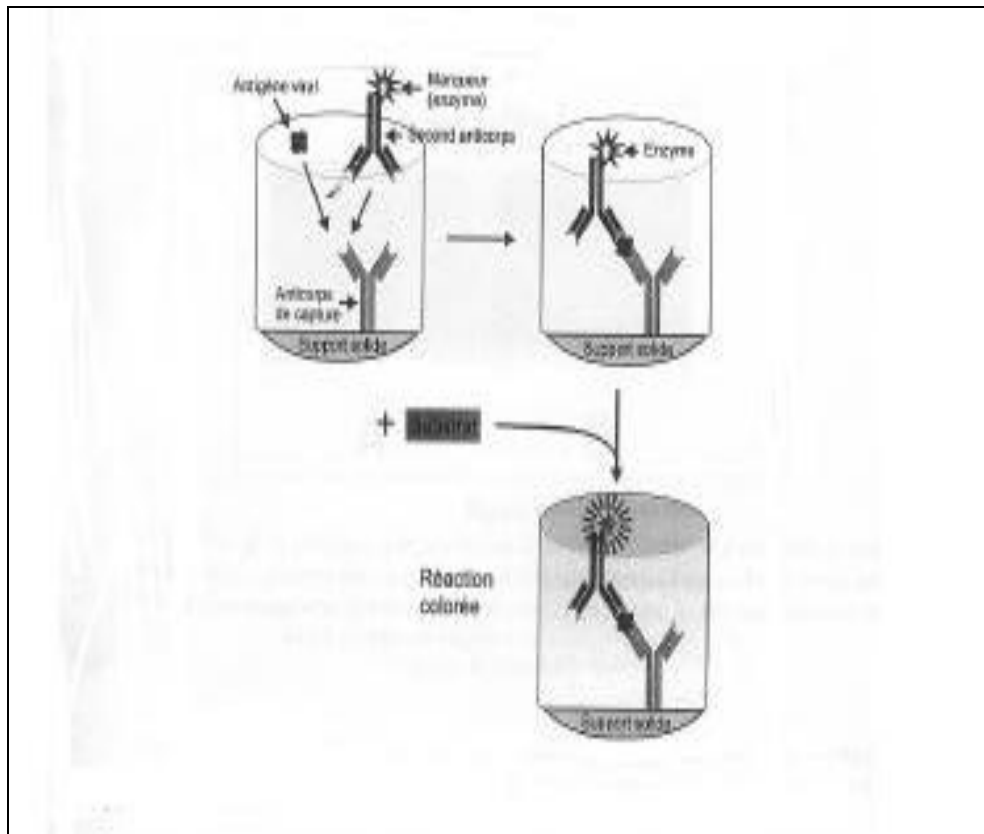


Fig .9. Principe de la réaction ELISA Sandwich (Agnès, 2004)

3.2.4. Immunoempreinte (immunoblot) :

La réaction d'immunoblot est une technique qui permet de rechercher dans le sérum sanguin des protéines antigéniques et tout particulièrement des protéines issues d'un virus ou encore des anticorps dirigés contre ces protéines.

Cette technique se déroule en trois étapes. La première étape consiste à isoler les protéines contenues dans le sang grâce à une électrophorèse. La deuxième étape consiste à accrocher les molécules ainsi séparées sur une membrane de nitrocellulose. La troisième étape est destinée à mettre en évidence les protéines grâce au dépôt d'anticorps mariés à une enzyme qui elle même a été radio – marquée sur la membrane. La mise en évidence des protéines est possible grâce à la fixation de ces enzymes marquées sur les protéines précédemment individualisées (Kindt et al., 2008).

3.2.5. Immunoprécipitation :

Elle fait intervenir des antigènes et des anticorps en solution. Les antigènes porteurs de plusieurs sites antigéniques mélangés aux anticorps correspondants ayant au moins 2 sites (les Fab ne sont jamais précipitant) peuvent former un réseau tridimensionnel qui précipite. La quantité de précipité varie avec les proportions relatives des réactifs. En excès d' Ag, il n' y a pas de précipité. Dans certains systèmes, il y a également absence de précipitation en excès d' anticorps.

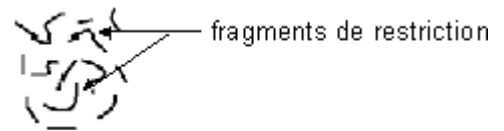
Dans des conditions expérimentales particulières, il n' y a pas de précipitation bien que l' Ag et l' Ac soient multivalents. Il peut s' agir d' Ac de faible avidité dont les deux sites Ac (ou plus) ne sont pas fixés en même temps sur des molécules d'Ag différentes (le réseau est alors instable) soit au contraire d'Ac de forte avidité dont les deux sites d' Ac sont fixés sur 2 sites antigéniques voisins de la même molécule d' Ag : liaison monogame (la formation du réseau est alors impossible) (Kindt et al., 2008).

3.3.6. Détection de génome viral par hybridation moléculaire :

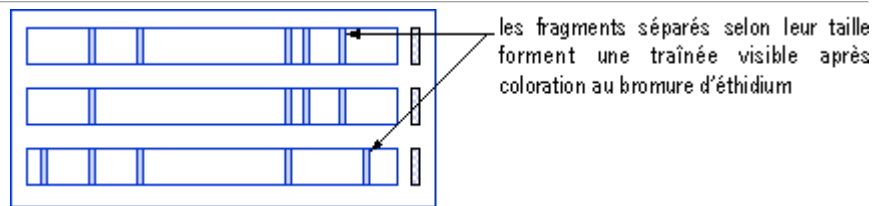
(Southern blot)

Dans cette technique, appelée Southern blot, l' ADN est coupé par des enzymes de restriction et les fragments sont séparés en fonction de leur taille par électrophorèse sur un gel d' agarose. Le gel est ensuite mis en contact de sonde pour dénaturer l' ADN double brin et les fragments résultants d' ADN simple brin sont transférés sur une membrane de nitrocellulose ou de nylon par capillarité. Après que le transfert ait été effectué, le filtre est incubé avec une sonde radio marquée appropriée spécifique du gène à étudier. La sonde s' hybride avec le fragment d' ADN simple brin contenant le gène à étudier et la position de la bande contenant ces fragments hybridés est déterminée par autoradiographie (Fig 10). L'analyse par Southern blotting a joué un rôle essentiel dans le déchiffrement du mécanisme par lequel est créée la diversité des anticorps et des récepteurs des cellules T (Kindt et al., 2008).

1-
cliva
ge
enzy
mati
que
de
restr
ictio



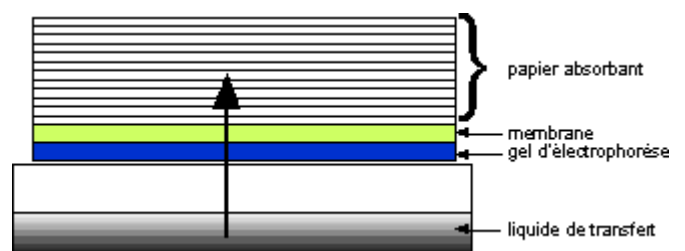
2-
élect
roph
orès
e
sur
gel
d'ag
aros
e



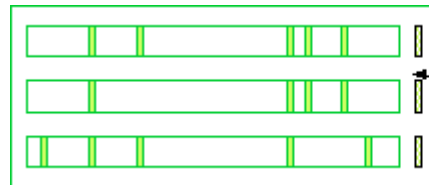
3-
dén
atur
atio
n
dan
s le
gel
des
frag
men
ts
de
restr
ictio
n



4-
tran
sfert
sur
sup
port
solid
e
(me
mbr
ane
de
nylo
n ou



nitro
cellu
lose
) par
capil
larit
é
(buv
arda
ge)
5-
fixati
on
de
l'AD
N
sur
la
me
mbr
ane
par
cuis
son
(mb.
nitro
cellu
lose
) ou
exp
ositi
on
U.V
(mb.
nylo
n)



membrane, réplique exacte du gel
d'agarose

6-
hybr
idati
on
avec
une
son
de
mar
qué
e
dén
atur
ée



7-
lava
ges

8-
auto
radi
ogra
phie

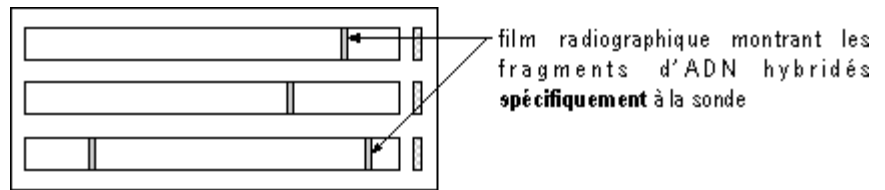


Fig .10. Principe de Southern blot (Agnès, 2004).

3.3.7. La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) :

La PCR (de polymerase chain reaction, c'est – à – dire réaction de polymérisation en chaîne) est une puissante technique pour amplifier des séquences spécifiques d' ADN même lorsqu' elles sont présentes à des taux extrêmement faibles dans un mélange complexe. Le processus nécessite que les séquences d' ADN qui flanquent la séquence d' ADN recherchée soient connues, de telle façon que de courtes amorces (primers) oligonucléotidiques puissent être synthétisées.

Le mélange d' ADN est dénaturé en simples brins par un bref traitement par la chaleur. L' ADN ensuite refroidi en présence d' un excès d' amorces nucléotidiques qui s' hybride avec l'ADN sb complémentaire. Une ADN polymérase résistante à la chaleur (appelée Taq polymérase) est ensuite ajoutée en même temps que les quatre désoxyribonucléotides triphosphate et chaque brin est coupé. Le duplex de l' ADN nouvellement synthétisé est dénaturé par chauffage et le cycle est répété (Fig 11). Dans chaque cycle, il y a un doublement de la séquence d' ADN désirée.

En seulement 25 cycles, la séquence d' ADN désirée peut être amplifiée un million de fois environ (Kindt et al., 2008).

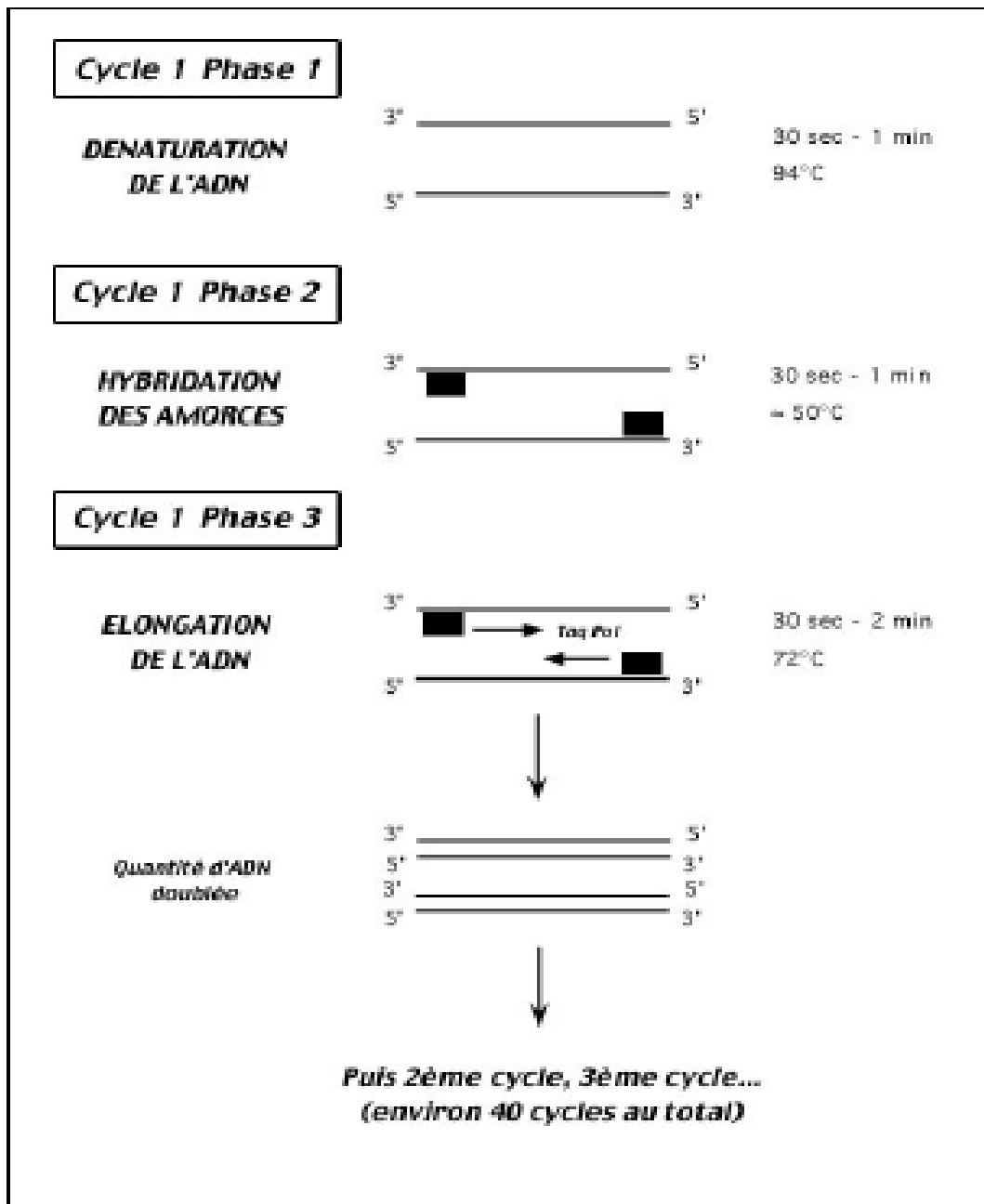


Fig .11. Principe de la méthode PCR (Bogard et al., 1998)

CHAPITRE 4



Traitement et vaccination

4.1. Traitement curatif :

Le traitement a pour but d'influer sur l'histoire naturelle de l'hépatite B en raccourcissant sa durée. Il permet dans certains cas d'éviter l'évolution vers la cirrhose et donc éviter la survenue du carcinome hépatocellulaire. Le traitement interrompt la réplication du VHB et donc, avance le moment de la séroconversion. Bien qu'aucun des médicaments disponibles ne soit capable d'éliminer l'infection, certaines molécules peuvent arrêter la réplication du virus, et prévenir les atteintes du foie comme la cirrhose et le cancer du foie. Les traitements utilisés sont des médicaments antiviraux tel que la lamivudine et les modulateurs du système immunitaire tel que l'interféron alpha (α) (Trépo et al., 2006).

- **L'interféron alpha (IFN) :**

L'interféron alpha est une cytokine naturellement produite par le système immunitaire. Il a un effet antiviral sur l'infection par le VHB via deux mécanismes. L'interféron alpha a un effet antiviral direct et rapide en inhibant les ARN viraux et en activant des enzymes ayant une activité antivirale, la 2' 5' oligoadénylate synthétase et une protéine Kinase.

De plus, l'interféron alpha augmente l'efficacité de la réponse immunitaire vis-à-vis des cellules hépatiques infectées, en augmentant l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe 1 (Trépo et al., 2006).

- **L'interféron pégylé :**

Il existe actuellement deux types d'interférons pégylés : l'interféron pégylé alpha – 2a et l'interféron pégylé – 2b. Il s'agit d'interféron alpha aux quels on a attaché un groupement polyéthylène glycol permettant d'allonger la demi – vie de la molécule. En effet, cette modification chimique augmente le poids moléculaire de la molécule, diminuant ainsi sa clearance rénale. L'activité antiviral de l'interféron pégylé est identique à celle de l'interféron alpha (Trépo et al., 2006).

- **Lamivudine :**

Lamivudine est un analogue nucléosidique de cytidine de synthèse, de la classe des L- nucléosides, qui inhibe la transcriptase inverse du VHB en se fixant avec une grande affinité sur le domaine catalytique de l'enzyme. Cela inhibe la fixation des nucléotides naturels et provoque la terminaison prématurée de l'élongation de la chaîne d'ADN et donc l'arrêt de la réplication virale (Ratziu et al., 2002).

- **Adéfovir dipivoxil :**

L'Adéfovir dipivoxil est un analogue nucléosidique. Son mode d'action est le même que celui de la lamivudine, à savoir l' inhibition de l'activité transcriptase inverse de l' ADN polymérase du VHB. In vitro, l' adéfovir a démontré son activité contre le VHB de souche sauvage, de souche mutée pré – core, ainsi que contre les variants du VHB résistants à la lamivudine (Rizetto et al., 2002).

- **Ténofovir disoproxil fumarate :**

Ténofovir est un analogue nucléotidique indiqué à la dose de 300 mg / jours (Rizetto et al., 2002).

Il inhibe la polymérase du VHB et VIH, même dans les formes résistantes à la lamivudine (Trépo et al., 2006).

- **Famciclovir :**

Famciclovir est la prodrogue du penciclovir. Le penciclovir est un nucléoside analogue de la désoxyguanosine. Après absorption orale, le Famciclovir est transformé en penciclovir par des enzymes hépatiques et digestives (Trépo et al., 2006).

D'une manière générale, les traitements à base d' analogues nucléosidiques peuvent provoquer des nausées, maux de tête, vomissements, diarrhées et étourdissements (Trépo et al., 2006).

4.2. Traitement préventif : Vaccination

Le vaccin contre l' hépatite B ne guérit pas les porteurs chroniques, mais il est efficace de 90 – 95 % pour prévenir l' apparition de cet état. Le vaccin anti – VHB est aussi le premier vaccin contre une infection sexuellement transmissible et peut être considéré comme le premier vaccin contre un cancer (Trépo et al., 2006).

Les vaccins contre l' hépatite B sont des préparations hautement purifiées de particules sphériques de 22 nm d' Ag HBs, obtenues soit à partir du plasma de porteurs chroniques du VHB (vaccins dérivés du plasma), soit par génie génétique dans des cellules de levures ou de mammifères (vaccins recombinants à ADN). Les deux types de vaccins contiennent des sels d' aluminium comme adjuvant et du thymérosal comme conservateur.

Grâce aux actions de l' OMS (organisation mondiale de la santé), depuis quelques années, beaucoup de pays ont ajouté le vaccin contre l' hépatite B à leur programme national de vaccination (Kane, 2002).

Les vaccins contre l' hépatite B ne sont pas génériques et le nombre de microgrammes (μg) par injection varie d' un vaccin à l' autre, en fonction de l' âge et du statut immunitaire du receveur (Kane, 2002).

Le schéma de vaccination actuellement recommandé est le suivant :

- Deux injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourissons), la deuxième injection se fait un mois après la première.
- Rappels 6 mois après la première injection.
- Pour les personnes vaccinées avant l' âge de 25 ans et non exposées professionnellement , aucun rappel ultérieur ni aucun contrôle sérologique n' est préconisé (Trépo et al., 2006).

Conclusion

L' hépatite B est l' une des maladies contagieuses humaines les plus fréquentes due à une infection par un virus à ADN. Elle se caractérise par une nécrose hépatocytaire accompagnée d' un infiltrat inflammatoire.

La réponse immunitaire hépatocellulaire est responsable à la fois des lésions hépatiques et de l' élimination du virus.

Malgré la disponibilité d' un vaccin efficace, il faut toujours prendre en considération les précautions de prévention afin d' éviter l' attente.

Références bibliographiques

- Agnès . B. Diagnostic des maladies virales, 2004 ; pp 20 – 28.
- Benhamou . J , Bircher . J , Mchntyrc . N , Rizetto . M et Rodès . J . Hépatologie clinique, 2^{ème} édition , 2002 ; 1800p.
- Bogard . M , Lamoril . J . Analyse quantitative des acides nucleiques, 1998 ; p32.
- Degos . F . Le virus de l' hépatite B et la grossesse, 2003 ; pp 2 – 3.
- Dupeyron . C . Diagnostic et suivi de l' évolution, 1997 ; pp 3 – 13, Biologiste, Hôpital Albert Chenevier , France.
- Gaw . A , Murphy . M , Stewart , M , Shepherd . J .Biochimie clinique, 2004 ; pp 52 – 53.
- Huraux . J . Structure et réplication du virus de l' hépatite B, 2001 ; pp1 – 7 , Service de virologie , Groupe hospitalière , Paris – France .
- Kindt .T , Goldsby . R , Osborne . B .Immunologie 6^{ème} edition Dunod, Paris, 2008 ; 673p.
- Labayle . D .Hépto – gastro 4^{ème} édition Lamarre, 2000 ; pp121 – 122.
- Lefrère . J . Les virus transmissibles par le sang , 1996 ; pp 2 – 5.
- Maurin . J . Virologie médicale , 1985 ; pp:776.
- Pasquier . C , Bertagnoli . S , Messud . F , Izopet . J . Virlogie humaine et animale, Dunod, Paris , 2006 ; pp6 – 29.
- Son . H . Principes de médecine interne 15^{ème} édition , Paris , 2002 ; p1724.
- Trépo . C , Merle . P , Zoulim . F . Hépatites B et C , 2006 ; pp 3 – 20.
- William . M . Biochimie médicale , 2005 ; p83.

Sites internet

- 1- www2.ac-lyon.fr/enseigne/biologie/spip.php?article196 - 28k - .
- 2- nte-serveur.univ-lyon1.fr/immuno/LePoly/Chap.IV/text4.htm - 71k - .
- 3- www.lesjta.com/article.php?ar_id=523 - 23k .
- 4- www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/elisa-1640.html - 19k .
- 5- [fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l'hépatite_B](http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l'h%C3%A9patite_B) -35K- .
- 6- www.springerlink.com/index/N6650188L8188077.pdf - .
- 7- <http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10912.htm> .
- 8- [http://www.inrp.fr /Acces/biotic/biomol/techgen/html/schemtec.htm](http://www.inrp.fr/Access/biotic/biomol/techgen/html/schemtec.htm)

Consultez le 13 / 04 / 2009.

Résumé

L' infection par l' hépatite B demeure une maladie importante de dimension mondiale. Elle est bénigne, avec guérison complète et spontanée. Ainsi , le passage à la chronicité ne s' observant que dans 3 – 5 % des cas.

Le diagnostic de l' hépatite B repose sur le dosage des protéines plasmatiques et des enzymes telles que les transaminases, témoignant de la destruction des hépatocytes, et sur la détection de l' Ag HBs par des techniques immuno – enzymatiques.

Mots clés : Hépatite B, techniques immuno – enzymatiques, protéines, diagnostic .

Abstract

The infection with B hepatitis remain a an important disease for worldwide dimension. It is benign , with complete and spontaneous recovery. This way, the passage to the chronicity does not observed only in 3 – 5 % of cases.

The diagnostic of B hepatitis is based on measuring out plasmatic priteins and enzymes such as the transaminases, witness of hepatocytes destruction , and on Ag HBs detection by immuno– enzymatics.

Key words : B Hepatitis, immuno – enzymatics technicals, proteins, diagnostic.

المخلص

تعد الإصابة بفيروس التهاب الكبد من نوع " ب " من الامراض الهامة ذات البعد العالمي . هو مرض حميد مع احتمال شفاء كامل و تلقائي . المرور الى حالة الازمان لا تلاحظ إلا بين 3 - 5 % من الحالات .

تشخيص التهاب الكبد الفيروسي من نوع " ب " يعتمد على معايرة البروتينات البلازمية و الانزيمات التي تدل على التخراب الخلوي لخلايا الكبد ، و ايضا يعتمد التشخيص على كشف وجود مولد الضد الموجود على السطح بواسطة تقنيات مناعية انزيمية .

كلمات مفتاحية : التهاب الكبد الفيروسي ب، تقنيات مناعية انزيمية، بروتينات، تشخيص.