

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 75

**ETUDE LA PREVALENCE DE L'INFECTION VHB OCCULTE
CHEZ LES PATIENTS HEMODIALYSES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Mohamed Lamine COULIBALY

Né le 02 Avril 1987 à Bamako

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: VHB – Infection VHB occulte – ADN du VHB – Ag HBs – Hémodialysés.

JURY

Mr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

PRESIDENT

Mr. S. MRANI

Professeur Agrégé de Virologie

RAPPORTEUR

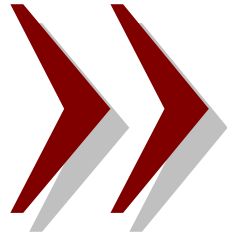
Mr. M. RABHI

Professeur Agrégé de Médecine Interne

JUGES

Mr. A. MASRAR

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم اننا نسألك علما نافعا و قلبا خاشعا و شفاء





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**
- 1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb

Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed

Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam
Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie
Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed
7. Pr. HAMANI Ahmed*
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
9. Pr. SBIHI Ahmed
Pr. TAOBANE Hamid*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie – Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSALID Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- Pr. YAHYAOUUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
- 56. Pr. HACHIM Mohammed*
- 57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha
 59. Pr. MANSOURI Fatima
 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 61. Pr. SEDRATI Omar*
 62. Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia
 64. Pr. ATMANI Mohamed*
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
 70. Pr. BENSOU DA Yahia
 71. Pr. BERRAHO Amina
 72. Pr. BEZZAD Rachid
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi
 74. Pr. CHANA El Houssaine*
 75. Pr. CHERRAH Yahia
 76. Pr. CHOKAIRI Omar
 77. Pr. FAJRI Ahmed*
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 79. Pr. KHATTAB Mohamed
 80. Pr. NEJMI Maati
 81. Pr. OUAALINE Mohammed*
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
 85. Pr. BENOUDA Amina
 86. Pr. BENSOU DA Adil
 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 89. Pr. CHRAIBI Chafiq
 90. Pr. DAOUDI Rajae
 91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 94. Pr. FELLAT Rokaya
 95. Pr. GHAFIR Driss*
 96. Pr. JIDDANE Mohamed
 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 98. Pr. TAGHY Ahmed
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
 101. Pr. AL BAROUDI Saad
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie

103. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
104. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
126. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*	Urologie
146. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 152. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 153. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 154. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed | Urologie |
| 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophthalmologie |
| 157. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia | Ophthalmologie |
| 159. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|--|------------------------------------|
| 162. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 163. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 164. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophthalmologie |
| 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 168. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 169. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 172. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 174. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 175. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 179. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 180. Pr. BOULAICH Mohamed | O.R.L. |
| 181. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 182. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 183. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 184. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 186. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 187. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 188. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 191. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 192. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 193. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 194. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216. Pr. EL FTOUH Mustapha
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218. Pr. EL OTMANYAzzedine
219. Pr. GHANNAM Rachid
220. Pr. HAMMANI Lahcen
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222. Pr. ISMAILI Hassane*
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225. Pr. TACHINANTE Rajae
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUMI Abdelhadi

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBAAH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUIJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*

Urologie

- Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie

338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Nouredine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
 372. Pr. BENYASS Aatif
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374. Pr. BOUKLATA Salwa
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 378. Pr. HAJJI Leila
 379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUCI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*

Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie

386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiassam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussein *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen

Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL

Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

DEDICACES

Je dédie ce travail:

A mes très chers parents

Vous m'avez offert le plus précieux héritage,

A faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.

*Vous avez su inculquer à tous vos enfants le sens de la
responsabilité, de l'honneur, de la dignité et du travail bien
fait.*

*Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes
études.*

Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.

*Je dépose entre vos mains le fruit de votre patience et de vos
innombrables sacrifices, soit-il l'exhaussement de vos vœux
tant formulés et vos prières.*

*En ce jour de grâce, je vous rends à travers ce travail un
vibrant hommage pour tous ce que vous fîtes pour moi.*

Que Dieu vous accorde santé et longévité

Si loin, si près de vous.

A mes très chers frères et sœurs

*BÂ OUMOU, ABDOULAYE, SEKOU, IBRAHIMA,
MOCTAR, KADIDIATOU ET AMINATA*

*En témoignage des profonds liens fraternels qui nous
unissent. Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute
l'affection et tout l'amour que je vous porte.*

*Ce travail est le fruit de votre soutien que Dieu fasse qu'il
soit le perchoir de la solidarité et de l'entente dans la famille.*

A la mémoire de ma défunte belle-mère Fanta DIALLO

*Tu nous as quittés physiquement, mais tu restes pour toute
la famille la personne qui a fait de nous ce que nous sommes
aujourd'hui. Paix à ton âme*

A mes oncles et tantes

*Je vous remercie pour toutes les bénédictions que vous
m'avez offert pendant tout mon parcours.*

A ma cousine Djénéba KONE

J'ai tant de chose à te dire que je n'en dirai qu'une : merci !

A mes autres cousins et cousines

Je dirai un grand merci pour les instants de fous rire qu'on a passés ensemble pour oublier le train-train quotidien.

A Dazan et Sidiky COULIBALY

Votre contribution et votre soutien moral ne m'ont jamais fait défaut

A toute ma famille

Vous avez toujours cru en moi, où que j'aille.

Ce modeste travail ne suffit certes pas à effacer tant de souffrances endurées ; mais j'espère qu'il vous donnera réconfort et fierté.

Trouvez ici l'expression de mon amour et de mon profond attachement.

A mes amis d'enfance

Youba, Mariam, Oumar, Amsétou, Karim,...

En souvenir de toutes ces fidèles et belles années de la jeunesse, 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.

REMERCIEMENTS

*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY,
Monsieur le Professeur Abdelkader BELMEKKI*

Professeur Agrégé d'hématologie

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.

Nous sommes persuadés que votre savoir et votre rigueur

scientifique, conjugués à vos talents didactiques nous

aiderons à trouver une chute bénéfique à notre travail.

Vous nous avez instruits et nous vous sommes

reconnaisants.

D'autant plus qu'aujourd'hui, vous vous surpassez une fois

de plus pour nous témoigner votre humanité. Merci !

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE,
Monsieur le Professeur Saad MRANI*

Professeur agrégé de virologie

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur
de diriger ce travail sans jamais épargner aucun effort pour
nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.*

*Par le truchement de vos compétences scientifiques, 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 !*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,

Monsieur le Professeur Monsef RABHI

Professeur agrégé de médecine interne

*Nous sommes particulièrement reconnaissants pour
l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre
travail.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez
montré à l'encontre de notre travail.*

*Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre
profonde reconnaissance. Merci !*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,
Monsieur le Professeur Azlarab MASRAR*

Professeur agrégé d'hématologie biologique

*Nous ne saurions être plus honorés que de pouvoir vous
compter parmi les membres de notre jury.*

*Aussi, nous vous sommes reconnaissants pour l'amabilité et
le respect que vous nous avez témoigné toutes les fois où
nous avons eu recours à vos lumières.*

*Nous vous prions d'accepter en ces termes, nos
remerciements sincères et l'assurance de notre estime.*

Merci !

Au Professeur Assistant Taoufik DOBLALI,

Vos encouragements et vos conseils ne nous ont jamais fait défaut.

Recevez ici, l'expression de nos sincères remerciements

Au Docteur Hicham EL ANNAZ,

Nous avons été séduits par votre disponibilité et votre grande modestie

Au Docteur Reda TAGAJDID,

Pour tout l'aide que vous m'aviez apporté pour la réussite de ce travail

Au Docteur Bouchra BELFQUIH,

Soyez rassurée vos critiques et suggestions ont porté fruit car la réussite de ce travail est de votre mérite

A l'ensemble du personnel du laboratoire de Virologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) de Rabat

Pour m'avoir si gentiment accueilli et m'avoir sympathiquement apporté leur collaboration.

A Bissan Aboubacar Dit Tiétié, N'Diaye Amadou, Diarra Amadou, Dianka, Touré, Boly, Ongoïba, Mahamadoun, Aïssata, Jeanne Ramatou, Nana Salama, Korotoumou, Binta, Ban.

Vous avez été ma seconde famille dans ma vie étudiante. Si la reconnaissance pouvait s'écrire, je saisisrais alors ces mots pour qu'à travers leur calligraphie, vous soyez remerciés.

A mes compatriotes

Bissan, Aliou, Dramane, Sangaré, Issa, Adam, Ousmane, Konaté, Moussa, Touré, Bagayoko, Sayon, Cheick Abou... J'ai beaucoup appris en vous côtoyant, j'espère que chacun de vous réussit où qu'il soit.

A mes collègues et camarades de promotion

Bissan, Anicet, Serge, Lucien, Karl, Marina, Maïmouna, Suleïman, Aïchatou, Carine, Karen, Fils-Merveille, Prudence, Gilbert, Omar, Simon, Driss, Konaté,...

Ensemble, la route a été longue et souvent difficile, je souhaite pour vous tous bon succès sur cette nouvelle route.

A mes plus anciens compagnons de galère

*Amadou N'Diaye, Kamory Tangara, Abdoulaye Sangaré,
Baïssou Sissoko, Abdoul Karim Camara et Souabou Togo*

A tous ceux

*Qui de loin ou de près ont contribué directement ou
indirectement à la réalisation de ce travail ainsi qu'à tous
ceux qui ont été involontairement omis.*

*A l'Association des Stagiaires, Elèves et Etudiants Maliens
au Maroc (ASEM)*

*Merci pour toutes les leçons apprises au cours de ces années
où vous avez placé votre confiance en ma personne.*

*A l'Ambassade du Mali au Royaume du Maroc
Pour le soutien permanent. Vous faites un bon travail et me
rendez la fierté d'être malien.*

*A l'ensemble de la communauté malienne au Maroc
Je suis très fier d'appartenir à cette communauté
A l'Agence Marocaine de Coopération Internationale
(AMCI)*

*Pour les efforts fournis afin de rendre agréable notre
passage au Maroc.*

*Au Royaume du Maroc
Terre d'accueil et d'hospitalité*

**LISTES DES
ABREVIATIONS,
TABLEAUX ET FIGURES**

LISTE DES ABREVIATIONS

aa : acides aminés

Ac : anticorps

ADN : acide désoxyribonucléique

Ag : antigène

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : acide ribonucléique

cccDNA: *covalently closed circular DNA* - ADN double-brin circulaire

CHC : carcinome hépatocellulaire

ELISA : *enzyme linked immunosorbent assay* - test immunoenzymatique

IFN : interféron

Ig : immunoglobuline

kDa: kiloDalton

ml: millilitres

OMS : organisation mondiale de la santé

ORF : *open reading frame* - phase ouverte de lecture

Pb : paires de bases

PBMC : *peripheral blood mononuclear cells* - cellules mononuclées du sang périphérique

PCR : *polymerase chain reaction* : réaction d'amplification génique

RT : *reverse transcriptase* : transcriptase inverse

TNF : *tumor necrosis factor* : facteur de nécrose tumorale

UI : unité internationale

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Récapitulatif des profils sérologiques les plus communs.....	13
Tableau II : Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée...	39
Tableau III : Prévalence des marqueurs de l'hépatite B dans notre étude.....	41
Tableau IV : Prévalence de l'HVC dans nos centres d'hémodialyse.....	41
Tableau V : Prévalence de l'infection VHB occulte chez les hémodialysés chroniques comparé à notre étude.....	44
Tableau VI : Prévalence de l'HVB chez les hémodialysés chroniques comparé à notre étude.....	49
Tableau VII : Prévalence de l'infection par le VHC chez les hémodialysés comparée à notre étude.....	51

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure des différentes particules du VHB.....	6
Figure 2 : Génome du VHB et principaux mutants.....	7
Figure 3 : Les tests de quantification de la charge virale du VHB : Présentation des seuils et éventails de détection de la charge virale en fonction des tests.....	15
Figure 4 : Dade Behring BEP2000 du laboratoire de virologie de l'HMIMV..	35
Figure 5 : COBAS® TaqMan® du laboratoire de virologie de l'HMIMV.....	35
Figure 6 : Néphropathie initiale chez nos patients.....	39

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	1
II.	RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	4
	A. Le virus de l'hépatite B.....	5
	1. Classification et structure du VHB.....	5
	a. Classification.....	5
	b. Structure du VHB.....	5
	b.1.La particule virale.....	5
	b.2.Organisation génomique du VHB.....	6
	2. Epidémiologie du virus.....	8
	a. Répartition géographique.....	8
	b. Modes de transmission.....	9
	3. Histoire naturelle de l'hépatite B virale.....	10
	4. Diagnostic et dépistage.....	11
	a. Diagnostic sérologique.....	11
	b. Diagnostic moléculaire.....	14
	b.1.Tests de charge virale.....	14
	b.2.Tests d'analyse des séquences du VHB.....	15
	5. Prévention et traitement de l'hépatite B.....	16
	a. Prévention.....	16
	b. Traitements antiviraux.....	17
	B. Infections occultes par le VHB	18
	1. Diagnostic moléculaire des infections VHB occultes.....	19
	a. Détection du VHB occulte.....	20
	b. Quantification de la charge virale.....	21
	2. Prévalence des infections VHB occultes	21
	a. Variations géographiques.....	22
	b. Variations en fonctions du statut clinique.....	22
	3. Mécanismes des infections VHB occultes.....	23
	a. Mutations dans le génome du VHB.....	23
	b. Intégrations de l'ADN du VHB dans le génome de l'hôte.....	24

c.	Infections des cellules mononuclées du sang périphérique.....	24
d.	Réponse immunitaire altérée de l'hôte.....	25
e.	Co-infections.....	26
4.	Implications cliniques des infections VHB occultes.....	27
a.	Transmission de l'infection VHB occulte.....	27
a.1.	Transfusion.....	27
a.2.	Transplantation.....	27
a.3.	Hémodialyse.....	28
b.	Infection VHB occulte et évolution de l'hépatite.....	29
b.1.	Hépatite aiguë et hépatite fulminante.....	29
b.2.	Réactivation.....	29
b.3.	Carcinome hépatocellulaire.....	30
III.	MATERIELS ET METHODES.....	31
A.	Période, lieu et type de l'étude.....	32
B.	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	32
C.	Méthodologie.....	32
D.	Analyse statistique.....	36
IV.	RESULTATS.....	37
A.	Caractéristiques sociodémographiques.....	38
B.	Prévalence des hépatites virales B.....	40
C.	Prévalence des hépatites virales C.....	40
V.	DISCUSSION.....	42
A.	Etudes de l'infection VHB occulte chez les hémodialysés.....	43
B.	Prévalence de l'hépatite virale B chez les hémodialysés.....	48
C.	Prévalence de l'hépatite virale C chez les hémodialysés.....	49
D.	Recommandations.....	51
1.	Prévention des hépatites B virales en hémodialyse.....	51
2.	Diagnostic de l'infection VHB occulte.....	53
VI.	CONCLUSION.....	55
	RESUME.....	58
	ANNEXES.....	62
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	67

INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

I. INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE :

L'hépatite B constitue un véritable problème de santé publique avec plus de 2 milliards de personnes infectées dans le monde et 350 millions de personnes avec une hépatite B chronique dans le monde selon l'OMS¹. La gravité de l'infection réside dans son risque élevé d'évolution vers la chronicité et du développement d'une cirrhose ou d'un hépatocarcinome².

Les infections virales notamment celles dues au virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) et de l'immunodéficience humaine (VIH), sont fréquentes chez les malades soumis à une hémodialyse chronique³⁻⁵.

En plus de ces infections clairement identifiées, il existe une infection à VHB reconnue mondialement sous l'appellation d'infection à VHB occulte (VHBo)⁶. Cette infection est caractérisée par la présence d'ADN du VHB en faible quantité et en l'absence de l'antigène HBs (AgHBs) qui est le marqueur habituel de l'hépatite B. La prévalence de l'infection VHBo varie entre 0 et 26.6% chez les patients hémodialysés⁷.

La plupart des données disponibles sur l'infection occulte par le VHB proviennent d'études effectuées en analysant des échantillons de sang. En outre, les procédures techniques utilisées jusqu'à présent diffèrent grandement d'une étude à l'autre tant sur le plan de la spécificité que de la sensibilité.

A l'heure actuelle, la méthode la plus efficace pour la détection d'une infection occulte par le VHB reste l'analyse d'ADN par la technique de PCR utilisant des

amorces oligonucléotidiques spécifiques d'au moins deux régions différentes du génome du VHB. Avec cette approche, seuls les cas dans lesquels l'ADN du VHB est détecté en utilisant au moins deux amorces peuvent être considérés comme positifs pour une infection occulte par le VHB⁸⁻¹².

L'objectif de notre étude est de déterminer la prévalence de l'infection occulte par le VHB chez les hémodialysés de trois centres d'hémodialyses : l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat (HMIMV), l'hôpital Cheikh Zay (HCZ) de Rabat et le Premier Centre Médicochirurgical d'Agadir (PCMA) ; et de dégager les recommandations pour le diagnostic de l'infection à VHB occulte chez les patients hémodialysés.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES :

A. Le virus de l'hépatite B :

1. Classification et structure du VHB:

a. Classification :

Le VHB est un virus enveloppé à ADN circulaire partiellement double brin appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*, au genre *Orthohépadnavirus*.

b. Structure du VHB :

b.1 La particule virale :

Les particules infectieuses que l'on trouve dans le sérum sont sphériques et mesurent 42 nm de diamètre (Figure 1). Elles sont constituées d'une nucléocapside et d'une enveloppe lipoprotéique qui comporte les 3 protéines virales de surface : S (Small), M (Medium), L (Large) et des lipides membranaires provenant de la membrane des cellules de l'hôte¹³.

On trouve également dans le sérum des personnes infectées par le VHB, des particules vides non infectieuses, sous forme de sphères de 22 nm de diamètre ou de bâtonnets dont le diamètre est de 22 nm et de longueur variable (Figure 1)

¹⁴.

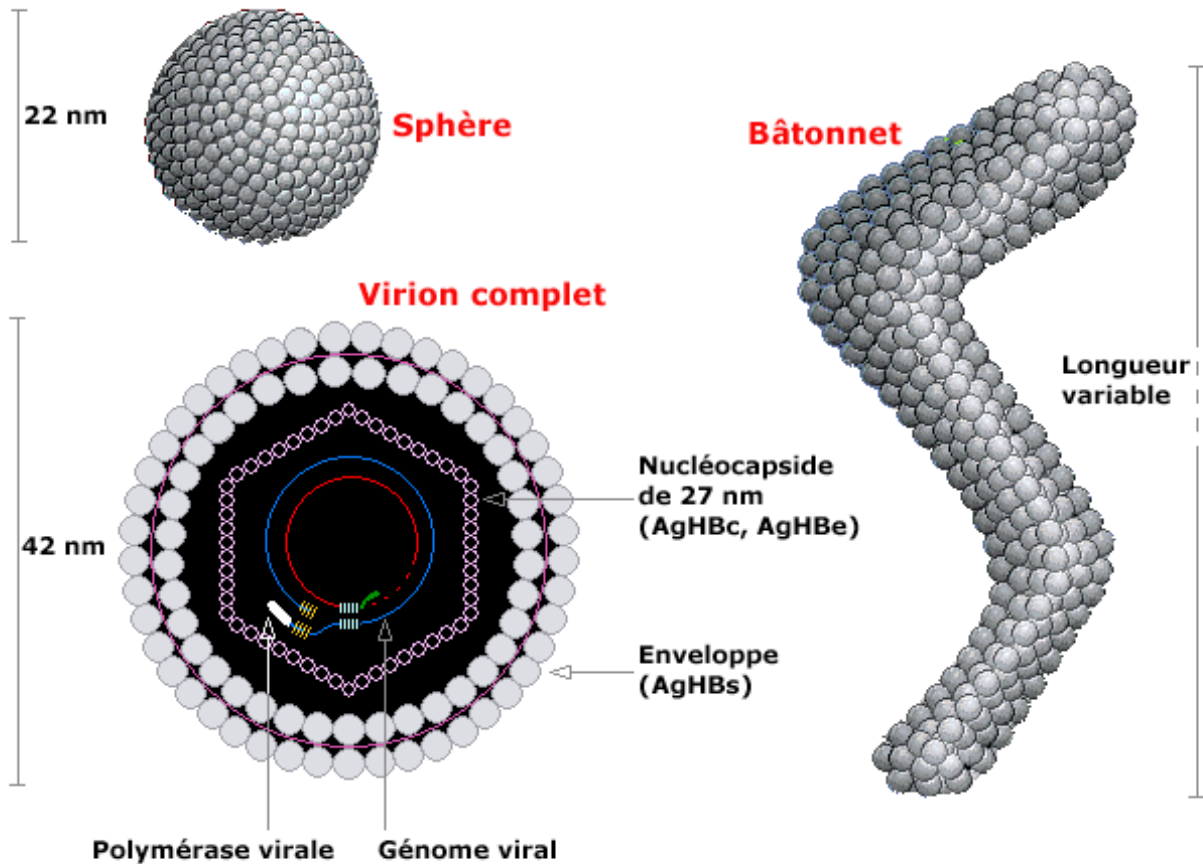


Figure 1 : Structure des différentes particules du VHB¹⁴

b.2 Organisation génomique du VHB :

Le génome du VHB, de structure compacte, est constitué d'un ADN circulaire, d'environ 3,2 kb, partiellement double brin et non fermé de manière covalente (Figure 2)¹⁵. L'ADN comporte un brin de polarité positive de longueur variable (brin S ou brin plus) et un brin complet de polarité négative (brin L) qui contient non seulement la totalité du patrimoine génétique du virus mais également une courte redondance terminale. La polymérase virale est attachée de manière covalente à son extrémité 5'. Le brin plus possède à son extrémité 5' un court oligoribonucléotide. Parmi les virus animaux, cette structure physique du

génomme des hépadnavirus est unique. La réplication virale passe par une étape de transcription inverse.

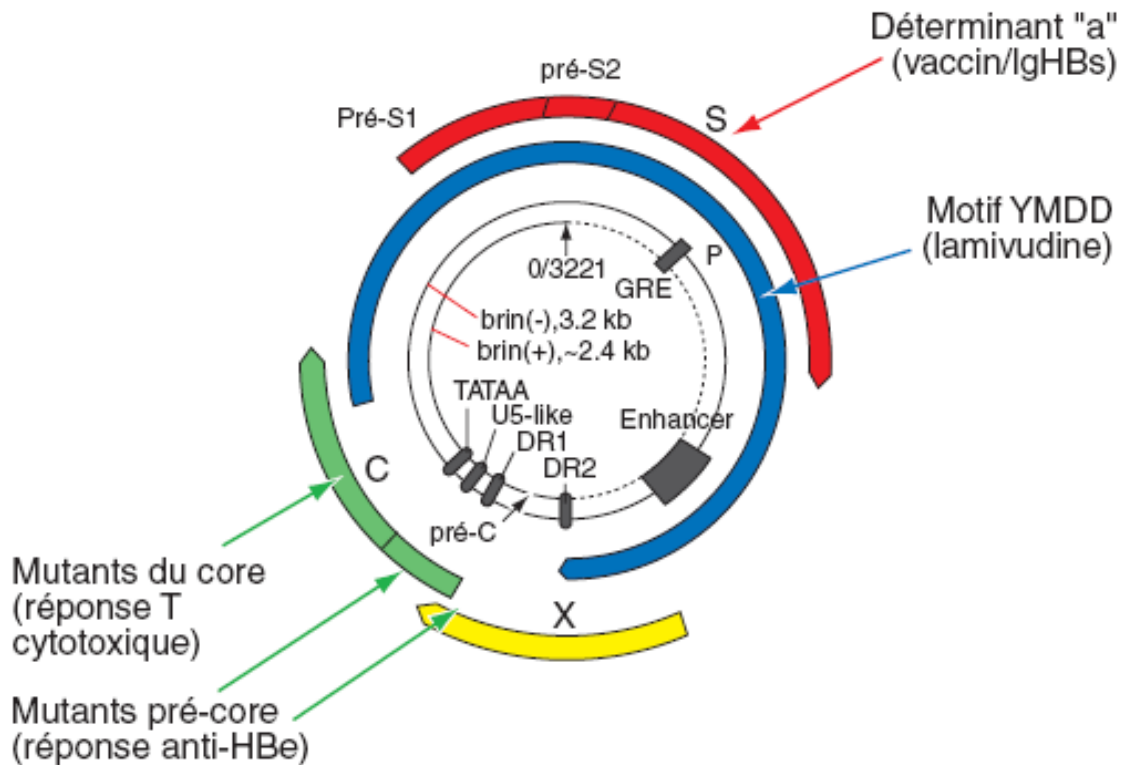


Figure 2 : Génome du VHB et principaux mutants.¹⁵

Le génome du VHB possède 4 cadres ouverts de lecture chevauchants (ORF) :

- l'ORF S code pour les 3 protéines de surface : la petite protéine majeure S (HBs), la protéine moyenne M ou préS2, et la grande protéine large L ou préS1 ;
- l'ORF P code pour un polypeptide de 830 acides aminés dont le produit est l'ADN polymérase permettant la réplication du génome. Cet ADN

polymérase semble être la cible du core du VHC, par la formation d'un complexe, inhibant ainsi la réplication du VHB lors de la co-infection¹⁶ ;

- l'ORF C code pour la protéine de la capsid, l'Ag HBc, mais aussi pour un peptide portant l'antigénicité HBe.
- l'ORF X code pour la protéine X dont le produit est un polypeptide de 152 acides aminés. Cette protéine X semble avoir un rôle transactivateur et 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. D'autre part, l'expression du VHB serait inhibée par la combinaison de la protéine X avec le core du VHC¹⁶.

2. Epidémiologie du virus :

a. Répartition géographique :

Diffusément répartie au niveau mondial, l'infection chronique par le VHB toucherait, selon l'OMS, environ 350 millions de personnes. La mortalité attribuable aux infections par le VHB est de 1 à 2 millions d'individus, chaque année.

L'OMS distingue à la surface du globe trois situations épidémiologiques, évaluées d'après le taux de portage chronique de l'Ag HBs dans la population adulte :

- zone de faible endémie (avec une prévalence d'Ag HBs inférieure à 2 %) : Australie, Amérique du Nord, Europe de l'Ouest,
- zone de moyenne endémie (prévalence de 2 % à 7 % d'Ag HBs) : Europe de l'Est, Union Soviétique, pays méditerranéens et Proche-Orient,

- zone de forte endémie (prévalence de 8 % à 20 % d'Ag HBs) : Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-Est, Chine méridionale.

b. Modes de transmission du virus :

Le virus de l'hépatite B se transmet directement ou indirectement par les liquides biologiques provenant d'individus infectés ; notamment le sang, les sécrétions sexuelles (sperme, sécrétions vaginales). Les principales voies de contamination sont :

- La transfusion sanguine non sécurisée.
- L'injection ou piqûre accidentelle avec du matériel contaminé. Le VHB est très répandu chez les drogués par voie veineuse partageant leurs seringues.
- L'effraction cutanée ou muqueuse même minime (par acupuncture, rasage, tatouage, piercings, pipetage de produits biologiques) en contact avec du sang contaminé par le virus.
- La voie sexuelle : l'infection par le VHB fait partie des infections sexuellement transmissibles (IST).
- La transmission verticale (mère-enfant) est très importante par sa fréquence et sa gravité à long terme entraînant l'endémie de portage chronique propre au Tiers-monde. Les femmes enceintes porteuses chroniques, même asymptomatiques, de l'Ag HBs peuvent transmettre le virus à leur enfant. Elle est accrue lors de la présence de l'Ag HBe dans le sérum (risque de 90% en cas de séropositivité pour l'Ag HBe et 5 à 20% lorsque l'Ag HBe est négatif). La transmission du virus à l'enfant est exceptionnelle en cas d'hépatite B aiguë de la mère au début de grossesse. En revanche l'enfant court un risque d'infection dans 50% des cas

d'hépatite B aiguë durant le troisième trimestre de la grossesse. Sauf exception, la contamination n'est pas intra-utérine, mais prénatale (à J0) et post-natale d'où l'efficacité de la sérovaccination du nouveau-né, à condition d'être commencée dans les 12 premières heures de la vie. Dans les pays de grande endémie, la contamination mère-enfant aboutit très fréquemment à un état de chronicité.

- La transmission par les contacts quotidiens intrafamiliaux.

Le VHB comme le VHC ne se transmet pas par les éternuements, les accolades, la toux, l'eau ou les aliments, l'utilisation commune de la vaisselle ou lors des contacts sociaux ordinaires.

3. Histoire naturelle de l'hépatite B virale :

Après un contage avec le VHB, plus de 90% des sujets adultes non immunodéprimés guérissent et développent des anticorps anti-HBs après une période d'incubation de 50 à 100 jours. Très peu de patients développent une hépatite fulminante. C'est une complication redoutable, elle intervient dans environ 0,1 à 1% des cas¹⁷⁻¹⁸. C'est une indication à la greffe de foie en urgence. Les critères principaux d'une hospitalisation en urgence sont un taux de prothrombine inférieure à 50% et des signes d'encéphalopathie. Elle est plus fréquente en cas de co-infection avec l'hépatite D.

Le portage chronique qui est une infection chronique apparaît chez environ 10% des sujets ayant fait une hépatite aiguë clinique. On distingue 3 cas d'évolution chronique :

- Le portage chronique se fait sans aucune lésion hépatique. Les sujets sont des porteurs « inactifs » dont le sang peut être infectant.

- Le portage chronique s'accompagne de lésions histologiques stables et sans gravité : dans les espaces porte du foie, une infiltration inflammatoire de cellules mononuclées persiste plus de 6 mois, les transaminases sont élevées mais il n'y a pas ou peu de signes cliniques. L'Ag HBs est présent dans le sérum associé une fois sur deux à l'Ag HBe. Ce portage réalise l'hépatite chronique persistante (HCP) ou hépatite chronique faiblement active. Cette forme peut guérir ou se transformer en hépatite chronique active.
- Le portage chronique avec des lésions évolutives importantes menant à la mort soit par hépatite chronique active, soit par cirrhose, soit par cancer primitif du foie. Les signes cliniques sont : une grande fatigue et une hépato-splénomégalie. Les examens biochimiques montrent des transaminases et des gammaglobulines augmentées.

4. Diagnostic et dépistage :

a. Diagnostic sérologique :

Le diagnostic sérologique de l'infection par le VHB est basé sur la détection des différents antigènes et anticorps du virus. Ces marqueurs trouvent leur utilité dans plusieurs circonstances :

- Lors du dépistage du VHB, trois marqueurs doivent être recherchés : l'AgHBs, les Anticorps anti-HBc totaux et les Anticorps anti-HBs ;
- Lors du diagnostic d'une hépatite aiguë ;
- Lors du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique d'une hépatite chronique.

L'hépatite B aiguë se manifeste par la présence dans le sérum d'AgHBe, d'AgHBs et par l'apparition précoce des anticorps non neutralisants de type IgM dirigés contre l'Ag HBc. Une phase de séroconversion AgHBe/anti-AgHBe est ensuite observée. Dans la majorité des cas, l'infection est résolue et les antigènes viraux deviennent indétectables. L'apparition d'anticorps neutralisant anti-HBs indique que les patients ont acquis une immunité durable contre le VHB et confirme la rémission de l'infection.

Lorsque se développe une hépatite chronique, il y a persistance de l'Ag HBs (au-delà de 6 mois) et on peut voir des IgM anti-HBc dans le sérum. Les niveaux d'Ag HBe peuvent aussi être augmentés (Tableau I) ¹⁹.

Tableau I : Récapitulatif des profils sérologiques les plus communs ¹⁹

Interprétation	Ag HBs	Ac Anti-HBs	Ac anti-HBc		Ag HBe	Anti-HBe	ADN VHB
			Ig totaux	Ig M			
Immunité post-vaccinale	-	+	-	(-)	(-)	(-)	(-)
Contact ancien guérison	-	+/-	+	(-)	(-)	(+)	(-)
Hépatite aiguë	+	(-)	(-)	+	(+)	(-)	(+++)
Porteur non répliquant	+	-	+	(-)	-	+	- ^a
Hépatite chronique (virus sauvage)	+	-	+	(-)	+	-	+++
Hépatite chronique (virus mutant)	+	-	+	(-)	-	+	++ ^b

Entre parenthèses : les examens inutiles à demander pour l'interprétation.

^a Un taux inférieur à 10 000 copies par millilitre est non significatif et compatible avec le diagnostic de porteur non répliquant. Le taux des transaminases recherché régulièrement sur six mois est alors normal. Il n'y a pas de maladie hépatique évolutive.

^b Le taux sérique de particules virales peut être faible en cas d'infection par le virus mutant. Ce taux est le plus souvent supérieur à 100 000 copies et le taux des transaminases anormal sur des dosages répétés. L'atteinte hépatique peut évoluer vers une cirrhose.

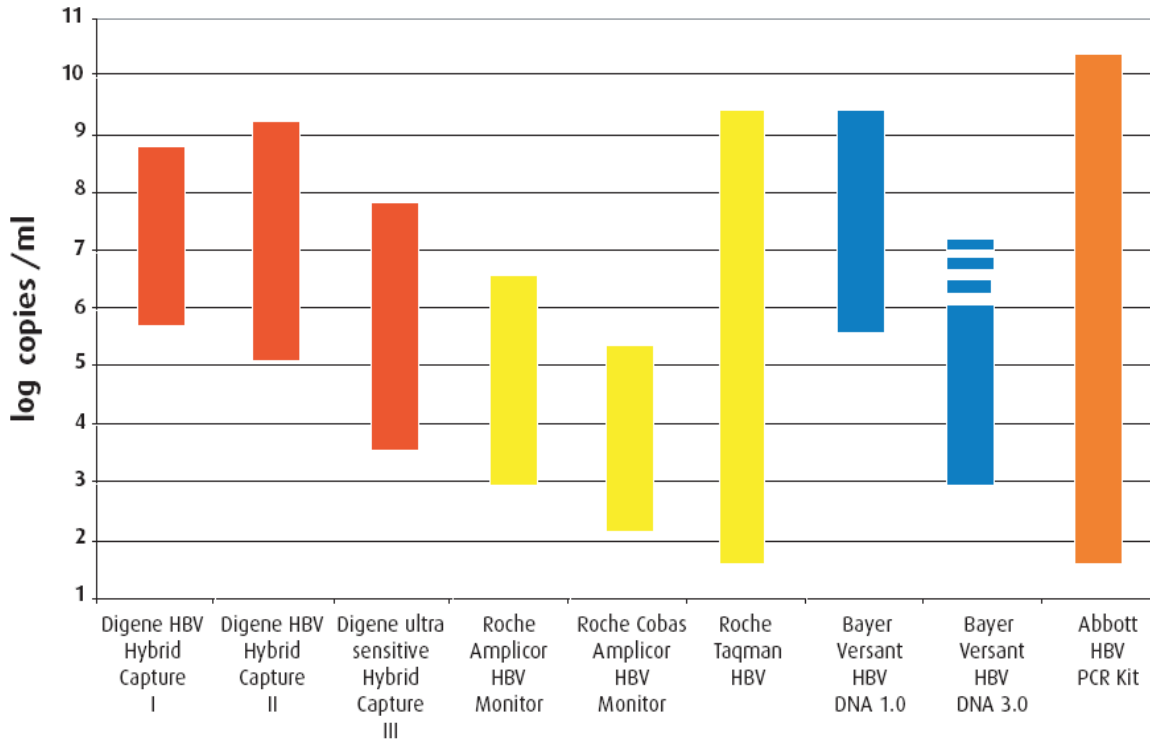
b. Diagnostic moléculaire :

Il est fondé sur les techniques de la biologie moléculaire appliquées à la détection et à la quantification du génome viral, ainsi qu'à l'analyse de ses séquences.

b.1 Tests de charge virale :

Plusieurs types de tests sont actuellement disponibles, reposant soit sur des techniques d'ADN branché, soit sur des techniques de PCR qualitatives et quantitatives, soit sur des techniques de PCR en temps réel.

Il est important de noter que tous les tests n'ont pas les mêmes performances en termes de sensibilité, mais aussi en termes d'éventail de détection (figure 3)²⁰. Ceci est important car certains tests peuvent ne pas quantifier des charges virales très élevées, nécessitant donc une dilution des échantillons sériques pour une détermination précise de celle-ci, si elle est supérieure au seuil supérieur de détection. Les résultats sont rendus en copies d'ADN/ml de sérum ou bien plus récemment en UI/ml. Plusieurs études ont montré qu'il existait une corrélation statistique entre la charge virale et le degré des lésions hépatiques²¹⁻²³.



**Figure 3 : Les tests de quantification de la charge virale du VHB :
Présentation des seuils et éventails de détection de la charge virale en
fonction des tests.²⁰**

La cinétique de la charge virale permet d'assurer le suivi lors du traitement antiviral. Lors de l'utilisation d'analogues de nucléosides, il est recommandé d'obtenir des charges virales inférieures à 10^3 copies/ml pour limiter le risque de développement ultérieur de résistance aux antiviraux^{24, 25}.

b.2 Tests d'analyse des séquences du VHB:

L'analyse des séquences génomiques du VHB permet de déterminer les génotypes viraux et d'identifier et les principaux mutants du VHB. Plusieurs méthodologies sont actuellement disponibles. Le séquençage du génome viral est la technique de référence²⁶⁻²⁸. Il repose sur l'amplification d'une partie du

génomique viral par PCR et l'analyse de séquence des amplicons. Ces méthodologies ont l'avantage de pouvoir détecter toute nouvelle mutation.

A l'instar du virus l'hépatite C, un test de type LiPA a été développé dans le cadre de l'hépatite B. Il s'agit d'une méthodologie reposant sur un principe d'hybridation de produits d'amplifications par PCR sur des bandelettes de nitrocellulose comportant des sondes spécifiques des différents mutants ou des différents génotypes^{25, 28}. Cette technique a l'avantage d'être plus sensible que le séquençage direct et de pouvoir détecter des variants minoritaires, s'ils représentent au moins 5 % de la population virale. Son inconvénient majeur est de ne détecter que les mutations connues.

5. Prévention et traitement de l'hépatite B :

a. Prévention :

La prévention vise d'une part, à réduire les risques de transmission du VHB par le dépistage et les campagnes de sensibilisation ; et d'autre part, à protéger l'individu par la vaccination.

La majorité des vaccins actuellement disponibles porte uniquement les déterminants HBs (Engerix B®, HBV VAX DNA®), sauf le Genhevac B® qui contient HBs et pré S2. L'immunisation active par vaccination nécessite des rappels après 1, 6 et/ou 12 mois. L'efficacité du vaccin est de 95%.

L'immunisation passive est proposée uniquement en cas de contage accidentel chez un sujet non vacciné ou chez le nouveau né de mère porteuse de l'AgHBs. Elle peut être obtenue par l'administration intramusculaire des immunoglobulines anti-HBs dans une proportion de 0,06 ml/kg de poids

corporel. Pour le nouveau né, ces immunoglobulines devraient être administrées dans les 12 heures qui suivent la naissance²⁹.

b. Traitement antiviraux :

L'objectif du traitement est d'éliminer le virus ou du moins réduire la réplication virale et diminuer l'activité hépatique afin de prévenir l'apparition de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire.

Cinq médicaments ont actuellement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'hépatite chronique B: l'interféron, l'interféron pégylé, la lamivudine, l'adéfovir et l'entécavir.

- L'IFN α (pégylé ou non) dont le mode d'action est double, possède une activité antivirale (inhibition des transcrits viraux) et une activité immunomodulatrice (stimulation de la réponse immunitaire). L'interféron est efficace chez une minorité de patients, et est associé à de nombreux effets secondaires qui limitent sa tolérance.
- La lamivudine est un analogue de cytidine avec une forte activité antivirale. Elle a une bonne tolérance mais nécessite une administration prolongée. Cependant son efficacité est limitée par l'émergence de virus mutants résistants¹⁵.
- L'adéfovir est un analogue de nucléotide de l'adénosine monophosphate, qui agit comme un inhibiteur compétitif de la réplication virale. L'adéfovir a été récemment autorisé dans le traitement des hépatites B chroniques.

- L'entécavir est un analogue de déoxyguanosine, qui inhibe potentiellement la polymérase virale en s'attaquant à l'étape d'amorçage et d'élongation de la réplication virale.

Avec ces molécules antivirales on peut distinguer deux stratégies thérapeutiques différentes :

◆ un traitement de durée limitée afin d'obtenir une réponse prolongée après la fin du traitement; c'est la stratégie proposée avec l'IFN- α , qui a 2 mécanismes d'action: un effet antiviral et un effet immunomodulateur.

◆ un traitement de longue durée pour parvenir à une réponse maintenue; c'est la stratégie utilisée avec les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques qui ont un seul mécanisme d'action: un effet antiviral sans effet immunomodulateur. Cette stratégie pose 2 problèmes : le risque de développement d'une résistance avec un phénomène d'échappement et celui de réactivation rapide après l'arrêt du traitement.

L'avenir du traitement de l'hépatite chronique B repose logiquement sur les associations thérapeutiques utilisant de nouvelles molécules dont les mécanismes d'action seraient différents et complémentaires (immunomodulateurs et antiviraux).

B. Infections occultes par le VHB :

L'infection chronique par le VHB est définie par la présence de l'AgHBs dans le sérum des patients pendant une durée au moins égale à 6 mois. La séroconversion AgHBs/Ac anti-HBs a été longtemps considéré comme l'indicateur essentiel de la rémission d'une hépatite B. Néanmoins, des études

ont montré, au début des années 80, la transmission du VHB lors de transfusion en l'absence d'AgHBs^{30, 31}. Par ailleurs des cas avérés d'infections par le VHB ont été décrits chez des transplantés d'organes issus de donneurs non porteurs d'AgHBs et pour lesquels un dépistage du VHB par PCR avait été effectué avec la sensibilité de l'époque^{32, 33}. Le récent essor de la biologie moléculaire et le développement de techniques de PCR très sensibles ont permis de détecter des traces de l'ADN du VHB dans le foie et le sérum de patients en l'absence d'AgHBs. Ainsi, la notion d'infection "occulte, silencieuse ou latente" par le VHB a été introduite, définissant la présence d'ADN du VHB en l'absence de détection de l'AgHBs.

L'existence de ce type d'hépatite, sa fréquence et son importance clinique sont maintenant reconnues suite à de nombreuses publications et revues qui font le point sur ce problème^{6, 8, 34, 35}. En effet, plusieurs études ont rapporté la présence de l'infection VHB occulte dans diverses situations cliniques. Il faut noter que le nombre de publications sur ce sujet pendant les 5 dernières années équivaut au nombre de publications de 1980 à 2000³⁶.

Néanmoins les mécanismes et les conséquences de l'infection VHB occulte restent encore mal élucidés, en particulier dans le cadre de la co-infection avec le VHC.

1. Diagnostic moléculaire des infections VHB occultes :

Les patients ayant une hépatite B occulte n'ont pas, par définition, d'AgHBs, mais certains peuvent avoir des Ac anti-HBc ou parfois des Ac anti-HBs. L'infection occulte est dite alors séropositive lorsqu'il existe un marqueur sérique du virus B (le plus souvent un Ac HBc isolé ou Ac HBs et Ac HBc

positifs), et séronégative lorsqu'aucun marqueur n'est présent. Chez ces patients, les charges virales du VHB sont fluctuantes et faibles contrairement à une infection VHB classique où les charges virales sont supérieures à 10^9 UI/ ml du sérum. Aussi, la recherche du VHB occulte fait appel à des méthodes moléculaires ultrasensibles.

a. Détection du VHB occulte :

L'ADN du VHB a été détecté dans le sérum, le foie mais aussi dans les cellules mononuclées du sang périphérique (Peripheral Blood Mononuclear Cells : *PBMC*).

Du fait de la faible quantité de virus circulants lors de l'hépatite B occulte, la plus part des études ont utilisé des techniques de « PCR nichées », en 2 étapes de manière à augmenter la sensibilité de la détection. Le niveau de sensibilité de ces techniques se situe entre 1 à 10 copies par essai ^{34, 37}. Cette sensibilité varie en fonction du compartiment étudié (foie, sérum, cellules nucléées), des amorces et des modalités des tests de PCR. A ce jour, il n'existe pas de méthode standardisée, ni au niveau de l'extraction des acides nucléiques qui influent sur les résultats des tests, ni au niveau des PCR et le choix des amorces. Dans le sérum, les PCR dans le gène S semblent être plus sensibles selon plusieurs études mais pas toutes ³⁷, alors que dans le foie, la PCR est plus sensible dans le gène X ^{38, 39}. La majorité des études récentes ont combiné plusieurs jeux d'amorces dans les gènes S, X et C du VHB pour optimiser la sensibilité et la spécificité de la technique utilisée.

Enfin, pour augmenter la sensibilité de la méthode, les produits de PCR font l'objet d'un transfert sur membrane et hybridation avec une sonde VHB³⁷.

b. Quantification de la charge virale :

Dans le cadre des infections occultes par le VHB, la charge virale sérique est le plus souvent inférieure à 10^4 copies/ml^{40,41} et elle fluctue dans le temps^{42,43}. En outre, la quantité d'ADN du VHB est habituellement plus élevée dans le foie que dans le sérum^{9,44}. Cependant, dans certains cas, l'ADN du VHB est détectée seulement dans le sérum⁴⁵. Il pourrait être la conséquence d'une localisation extra-hépatique du VHB. Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles pour la quantification de l'ADN VHB⁴⁶.

Cependant, les nouvelles méthodes de PCR en temps réel semblent plus prometteuses en termes de sensibilité et de spécificité pour quantifier les faibles charges d'ADN du VHB retrouvées dans les infections VHB occultes.

2. Prévalence des infections VHB occultes :

Les études consacrées à l'infection VHB occulte montrent une prévalence variable, allant de 20 à 50% de la population étudiée. Cet écart peut être attribué à plusieurs raisons :

- l'endémicité de l'infection VHB dans la région étudiée,
- la population ciblée par l'étude : nombre, personnes à risques (toxicomanes), donneurs de sang, hémodialysés....,
- la performance des techniques utilisées, le choix des amorces et l'interprétation des résultats obtenus par amplification (jeux d'amorces localisées sur 2 ou 3 gènes),
- la nature du prélèvement (sérum ou biopsie de foie),

- le statut clinique des patients et le profil vis-à-vis des Ac anti-HBc isolés.

a. Variations géographiques :

L'existence de l'hépatite B occulte semble plus importante dans les pays d'Asie où l'endémie pour le VHB est forte. Néanmoins, de nombreux cas ont été décrits dans les pays occidentaux à faible endémie⁴⁷⁻⁵⁰. Il est maintenant établi que la prévalence des hépatites occultes se situe entre 20 à 30 % des cas d'hépatites d'étiologies inconnues³⁶.

b. Variations en fonction du statut clinique :

L'ADN du VHB a été observé, à des taux variables, dans le sérum de patients AgHBs négatif dans diverses situations cliniques. Dans la population générale, la prévalence moyenne observée chez les donneurs de sang ou d'organes est inférieure à 20%. Une étude récente menée dans une communauté Inuit au Canada⁵¹ révèle que l'ADN du VHB a été retrouvé chez 8% des individus sans aucun marqueur sérologique du VHB et chez 18% des sujets possédant à la fois des Ac anti-HBc et anti-HBs. Quelque soit le contexte clinique, les infections B occultes sont plus fréquemment retrouvées chez les sujets ayant des Ac anti-HBc isolés^{34,35}. En Europe, 1 à 1,5% de la population générale possède des Ac anti-HBc isolés³⁵. Ce portage est particulièrement fréquent dans certaines populations comme les toxicomanes par voie intraveineuse (54%), les hémodialysés (31%) et les personnes co-infectés par le VIH et/ ou le VHC. En effet, 17 à 42% des sujets co-infectés par le VIH et 20 à 49% des sujets co-infectés par le VHC, ont des Ac anti-HBc^{37, 52}. Chez ces populations la prévalence de l'infection VHB occulte est plus importante. En effet, dans le

cadre de la co-infection avec le VHC, la fréquence des infections VHB occultes est de 33% en Italie et de 87% au Japon ^{9,53}.

3. Mécanismes des infections VHB occultes :

Malgré le grand nombre d'études consacrées aux infections VHB occultes, les mécanismes moléculaires et immunologiques ne sont pas clairement identifiés. En effet, les éléments qui interviennent dans le maintien d'une répllication virale faible mais stable en l'absence d'AgHBs détectable restent à définir. Plusieurs hypothèses ont été proposées.

a. Mutations dans le génome du VHB :

Plusieurs auteurs ont suggéré que la variabilité génétique du VHB pouvait être à l'origine de l'absence de l'AgHBs ⁵⁴⁻⁵⁷. Le déterminant "a", qui est la région de plus forte antigénicité des protéines de surface, est particulièrement affecté par de nombreuses mutations ⁵⁶. En effet, une simple substitution dans cette région peut être à l'origine de modifications importantes au niveau du déterminant "a" qui échappera alors à la reconnaissance des anticorps anti-AgHBs circulants ⁵⁷⁻⁶⁰. Les virus ainsi mutés vont échapper à la réponse immune de l'hôte et aux tests diagnostiques classiques ^{61,62}.

D'autres mutations, dans le gène S et/ ou d'autres gènes, sont susceptibles d'inhiber la synthèse de l'AgHBs ⁵⁷.

Une étude récente a montré que, chez 33 patients anti-HBc positif et AgHBs négatif, la fréquence de mutations au niveau du déterminant "a" est de 22,6 substitutions/1000 acides aminés (aa) alors que, pour les autres régions du gène S la fréquence de mutations est de seulement 9,4 substitutions/1000 aa et ceci en

comparaison avec le groupe contrôle de patients AgHBs positifs (n=36 ; 7,5/1000 aa pour le déterminant "a", 12/1000 aa pour le reste du gène S) ⁵⁶. Bien qu'aucune mutation unique n'ait été identifiée, une fréquence de mutations aussi élevée dans une même région ne peut contribuer qu'à la mise en place d'une infection B occulte.

b. Intégrations de l'ADN du VHB dans le génome de l'hôte :

Le phénomène d'intégration de séquence d'ADN du VHB dans l'ADN chromosomique cellulaire pendant l'infection aiguë et chronique du VHB est connu ⁶³⁻⁶⁵. Lors des infections occultes par le VHB, les formes épisomales et intégrées ont été mises en évidence. Il a été possible dans certaines études d'identifier et de séquencer des génomes entiers du VHB. Cependant, dans certains cas, les différentes régions du génome n'ont pas pu être amplifiées simultanément chez un même patient ⁶⁶. Ceci pourrait être lié à une intégration d'ADN viral partiellement délété ou fragmenté. Lors de l'intégration d'ADN du VHB, un réarrangement de la séquence d'ADN viral est aussi possible altérant alors l'expression de l'AgHBs ⁶⁵.

c. Infections des cellules mononuclées du sang périphérique :

De nombreuses études ont démontré le lymphotropisme du VHB. Certaines études ont pu montrer la présence dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) du VHB et/ ou de formes répliquatives du VHB ⁶⁷⁻⁷⁰. L'ADN du VHB a également été retrouvé dans les PBMC de patients 10 ans après transplantation hépatique post hépatite B et ce malgré l'immunoprophylaxie contre le VHB. Les PBMC pourraient servir donc de réservoirs à une répllication faible mais persistante du VHB.

Le rôle de réservoir joué par le PMBC a été démontré dans des cas de réactivation post-transplantation hépatique ^{71, 72}. En effet, après une transplantation hépatique, l'administration à haute dose d'immunoglobulines anti-HBs devrait permettre de prévenir la récurrence de l'infection par le VHB chez les patients greffés. Cependant, de l'ADN du VHB a été détecté dans les PBMCs de ces patients ⁷¹, et pourrait être à l'origine de la récurrence de l'infection. De plus, les PBMCs favoriseraient la sélection de souches mutantes du VHB lors de la réactivation de l'infection après une greffe du foie. En effet, un cas de réactivation virale après transplantation hépatique a été décrit, et dont l'origine a été attribuée à une population virale VHB mutante qui était minoritaire avant la greffe et détectée seulement dans les PBMCs ⁷².

Les travaux de Michalak et coll. sur la marmotte avaient déjà montré le caractère infectieux des PBMC contenant le VHB ⁷³. En outre, dans une étude récente sur l'infection occulte par le VHB et sa compartimentation, Michalak et coll. ont identifié, dans le modèle de la marmotte, deux formes physiopathologiques d'infection occulte, une forme purement lymphoïde, conséquence d'une infection par un inoculum faible, et une forme hépatique et lymphoïde, secondaire à une hépatite aiguë ⁷⁴.

d. Réponse immunitaire altérée de l'hôte :

L'évolution de l'infection par le VHB dépend des interactions dynamiques entre l'importance de la réplication virale et la réponse immunitaire. Une réponse adéquate et multi-spécifique des cellules T dirigée contre les protéines du VHB permet d'obtenir la résolution de l'infection, tandis qu'une réaction immunitaire insuffisante et inadaptée permettrait la persistance de l'infection par le VHB à

faible réplication et conduirait à l'installation d'une infection B occulte. Les patients ayant guéri d'une hépatite B aiguë peuvent tout de même conserver un taux d'ADN du VHB faible mais détectable dans le sérum, pendant une période variable, malgré la présence d'anticorps anti-VHB et de lymphocyte T cytotoxiques spécifiques du VHB ⁷⁵. Ces résultats montrent donc les limites de la réponse immunitaire dans sa capacité à éliminer le VHB qui maintient sa réplication à un faible niveau.

e. Co-infections :

L'infection VHB occulte a été fréquemment rapportée chez les patients atteints d'hépatites C chroniques ⁹. Des études suggèrent que lors des co-infections, le VHC, par sa protéine de capsid, exerce un effet suppresseur sur la réplication et l'expression du VHB ⁷⁶. Schuttler et coll. ont montré que la protéine de capsid du VHC agit sur la transcription du VHB par inhibition de l'expression des enhancers ⁷⁷. Par la suite, Chen et al, ont démontré, en culture cellulaire, que la protéine de capsid du VHC exerce une forte suppression de la réplication du VHB et de l'expression des gènes viraux ¹⁶. Leurs résultats suggèrent que l'inhibition de la transcription du VHB est due à l'interaction directe de la protéine de capsid du VHC avec la protéine transactivatrice X du VHB. De plus, de nombreuses études ont rapporté l'existence d'une délétion de huit nucléotides dans la région du promoteur du core et du gène X du VHB chez des patients co-infectés par le VHC et par des VHB cryptiques ^{53, 54, 78}. Cette délétion ne semble pas être présente chez les patients mono-infectés par le VHB ⁵³.

4. Implications cliniques des infections à VHB occultes :

Quelle que soit l'origine géographique des patients ou leurs statuts cliniques, la réalité de l'existence des hépatites occultes n'est plus à démontrer. En effet, l'ADN du VHB a été détecté dans le sérum de patients AgHBs négatif dans de nombreuses situations cliniques : dans 30% des hépatites d'étiologies inconnues³⁴, lors d'hépatites chroniques non-A non-G¹⁰, lors d'hépatopathies alcooliques et de CHC⁷⁹, lors de réactivations virales après immunodépression⁸⁰, lors d'hépatites B aiguës⁸¹, lors de transfusions sanguines, de dons d'organes et de dons de cellules souches hématopoïétiques⁸².

a. Transmission de l'infection VHB occulte :

a.1 Transfusion :

Le risque résiduel de transmission sanguine du VHB est supérieur à celui du VHC et du VIH. Ceci est dû aux cas de transmission du VHB via des donneurs de sang ayant un statut AgHBs négatif, et considérés donc comme non contaminants. Le premier cas de transmission du VHB par un donneur AgHBs négatif a été décrit en 1978 lors d'une transfusion sanguine³⁰. Depuis d'autres cas ont été rapportés. Les expériences menées chez le chimpanzé ont confirmé le risque infectieux lié aux hépatites B occultes. En effet, l'ADN du VHB, cloné à partir du sérum de patients ayant une infection B occulte, a été inoculé au chimpanzé, qui a développé une hépatite B typique⁸³.

a.2 Transplantation :

Plusieurs études ont rapporté que certains patients développaient des hépatites B suite à une transplantation de foie ou de rein provenant de donneurs négatifs

pour l'AgHBs^{32, 33, 84-87}. Le risque de contracter une infection à VHB après une greffe de foie varie entre 25 et 94%⁶. Une étude récente a rapporté chez un patient transplanté du foie, une hépatite aiguë juste après greffe de foie d'un donneur sans marqueurs sérologiques d'infection B⁸⁸. L'analyse rétrospective a permis de démontrer que le receveur était porteur d'une infection B occulte, qui s'est réactivée après la transplantation⁸⁸. Ces données montrent le caractère infectieux des infections occultes et le rôle joué par les sites extrahépatiques dans le maintien de cette infection.

Le risque de transmission du VHB lors des greffes de moelle osseuse est faible mais n'est pas exclu. Des cas de réactivation virale conduisant à des hépatites fulminantes ont été rapportés^{89, 90}. Iwai et coll. ont décrit un cas d'hépatite fulminante 22 mois après greffe de moelle osseuse de donneurs ayant une infection B occulte⁹⁰.

a.3 Hémodialyse :

Chez les patients hémodialysés, le risque d'infection virale est prévisible, compte tenu du déficit immunitaire induit par l'insuffisance rénale, de l'utilisation d'un même appareil pour plusieurs malades dont la désinfection totale est impossible, du risque secondaire lié au non-respect des règles d'hygiène et du risque de contamination évalué à 30 % de cause inconnue.

Dans ce groupe, l'infection par le VHB reste l'infection virale le plus souvent transmise par la transfusion sanguine avec un risque de contamination de 1/200 000 poches transfusées du fait de la fenêtre sérologique

La prévalence de l'hépatite B occulte est également importante chez les patients hémodialysés, allant de 14 à 36% ^{51, 91-93}. Cabrerizo et al, ont retrouvé l'ADN du VHB en l'absence d'AgHBs dans 58 % des sérums, et 54% des PMBC de patients hémodialysés ⁹². Une étude plus récente, menée aux Etats-Unis, a montré que 3,8 % des hémodialysés avaient une infection B occulte ⁹⁴.

Les patients hémodialysés chroniques ont un risque infectieux non négligeable au VHB qui augmente avec la durée de l'hémodialyse en raison du nombre élevé de séance de transfusion sanguine, l'accès vasculaire prolongé, et l'exposition à des patients et équipements contaminés.

b. Infection VHB occulte et évolution de l'hépatite :

b.1 Hépatite aiguë et hépatite fulminante :

Au cours des hépatites aiguës de cause indéterminée, on retrouve, à des proportions variables, de l'ADN du VHB en PCR dans le sang ou le foie ⁸. L'infection aiguë générée par le VHB occulte est généralement bénigne ⁹⁵, mais peut être parfois grave et nécessitant un traitement antiviral ⁸⁸.

Dans des cas d'hépatites fulminantes, des études ont montré chez des patients AgHBs négatifs, la présence de l'ADN du VHB à des proportions variant de 0 à 47 % ⁹⁶⁻⁹⁹. La variation de ces prévalences d'infection B occulte peut être attribuée, en partie, à l'endémicité du VHB dans le pays où l'étude a été menée.

b.2 Réactivation :

Plusieurs études ont rapporté la fréquence de l'infection VHB occulte chez les patients exposés à l'immunodépression chimique ou autre. En effet, des cas de réactivation ont été décrits chez patients sous immunosuppresseurs dans le cas

de traitement ou de prophylaxie après transplantation ^{90, 100-102}, alors que ces patients n'avaient pas d'AgHBs. Cela démontre l'intérêt de la recherche de l'infection VHB occulte et de la mise en place d'une chimioprophylaxie antivirale au profit de ces patients avant la transplantation.

b.3 Carcinome hépatocellulaire :

Si l'association entre l'hépatite B chronique active et le CHC a été bien établie, le rôle de l'infection VHB occulte dans le développement du CHC n'est pas non plus négligeable au vu des données préliminaires existantes. En effet, l'estimation de la prévalence du VHB occulte parmi les patients atteints d'hépatocarcinome varie de 5 à 80 % ⁶. Plusieurs observations sont en faveur d'une corrélation entre l'hépatite B occulte et l'évolution vers l'hépatocarcinome ⁸, y compris dans le modèle de l'hépatite B de la Marmotte. En effet, des CHC se développent chez 10 à 20% des marmottes infectées par le WHV mais AgHBs(-). En outre, l'ADN du VHB a été détecté dans certains cas de CHC survenus, en l'absence de cirrhose, chez des jeunes adultes ou enfants AgHBs négatifs. Un risque important de développement de CHC, a été observé chez des patients ayant uniquement des Ac anti-HBs ¹⁰³. Enfin, plusieurs études ont rapporté la fréquence importante des VHB occultes dans les CHC post hépatites C chroniques ^{10, 104, 105}.

MATERIELS ET METHODES

III. MATERIELS ET METHODES :

A. Période, lieu et type de l'étude

Notre enquête est une étude transversale rétro-prospective réalisée sur une période de 06 mois, de Janvier à juin 2010, sur des prélèvements de trois sites d'hémodialyse ; l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIM V) de Rabat, le Premier Centre Médico-chirurgical d'Agadir (PCMA) et l'Hôpital Cheikh Zayd (HCZ).

Au total, ce sont 147 patients qui ont été étudiés (54 patients à l'HMIM V, 43 patients au PCMA et 40 à l'HCZ).

B. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Ont été inclus dans cette enquête les patients des deux sexes ayant une insuffisance rénale chronique recevant un traitement de suppléance par hémodialyse et qui sont suivis dans les centres durant la période de l'étude.

C. Méthodologie

Le recueil des informations a été effectué en remplissant des fiches de renseignement préétablies (données épidémiologiques, les antécédents cliniques et les facteurs de risque) (voir annexes N° 1).

Les prélèvements des centres de Rabat ont été réalisés le jour même de dialyse de chaque patient, ceux d'Agadir, ont été décantés (pour les tubes secs) et congelés à -80°C (sérums et tubes héparinés) pour être ensuite acheminés en totalité dans le carboglace vers le laboratoire de Virologie de l'HMIM V, Rabat.

Les prélèvements ont été codés et analysés. La conservation des sérums s'est faite à -80°C (sérothèque).

Nous avons déterminé les marqueurs sérologiques de l'hépatite B (VHB) par ELISA en utilisant les kits commerciaux (Enzygnost® HBsAg 6.0 Assay; Monolisa® HBs Ag Assay, Monolisa® anti-HBc PLUS Assay, Enzygnost® Anti-HBc Ig M Assay). Elles reposent sur l'utilisation d'un support solide (puits de microplaques). Celui-ci est recouvert soit d'antigènes viraux pour la détection des anticorps, soit d'anticorps monoclonaux pour la détection des antigènes.

Le sérum du patient est mis au contact du support ainsi revêtu. Un complexe antigène-anti corps se forme alors. La révélation de ce complexe est effectuée par la fixation d'une enzyme transformant un substrat spécifique en composé coloré ou émettant un signal. La détection du signal est ensuite assurée par un spectrophotomètre ou un chimioluminomètre, selon le type de signal émis (voir annexes N°2).

Les résultats sont habituellement exprimés par un ratio qui correspond au signal de l'échantillon sur le signal du seuil établi pour chaque trousse utilisée. Le ratio est proportionnel ou inversement proportionnel à la quantité de marqueur présente dans le sérum, selon qu'il s'agit de techniques dites directes ou de techniques par compétition.

Les techniques sont décrites de façon précise dans chaque type de coffret.

L'ADN a été extrait avec le kit High Pure viral Nucleic Acid kit® (Roche®, Germany) conformément aux recommandations du fabricant. L'ADN du VHB a été recherché sur le système de PCR en temps réel Light Cycler 2.0.

Le dépistage de l'hépatite virale C a fait appel de façon systématique d'une part, à la recherche des anticorps anti-VHC par la technique ELISA de 4^{ème} génération (INNOTEST® - Dade Behring BEP2000) (Figure 4) à partir d'un prélèvement de sang réalisé sur tube sec ; et d'autre part, à la recherche de l'ARN du VHC, par la technique de PCR en temps réel quantitative: AmpliPrep/cobas TaqMan HCV ROCHE® (seuil de détection : 15 UI/ml) (Figure 5).



Figure 4 : Dade Behring BEP2000 du laboratoire de virologie de l'HMIMV



Figure 5 : COBAS® TaqMan® du laboratoire de virologie de l'HMIMV

D. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel *SPSS Base pour Windows* version 10.0.

RESULTATS

III. RESULTATS :

A. Caractéristiques sociodémographiques (tableau II) :

Durant la période de l'étude, 147 patients ont été suivis au niveau des centres d'hémodialyse (54 patients à l'HMIM V, 43 patients au PCMA et 40 à l'HCZ). Le Sex-ratio F/H était de 0,8 (62 femmes et 75 hommes).

L'âge moyen était de 52,17 ans avec des extrêmes allant de 14 à 80 ans. La durée moyenne d'hémodialyse était de 57,8 mois (3 – 252 mois).

La néphropathie initiale a été déterminée pour 60 % des cas (88 patients), le diabète était la cause la plus incriminée (Figure 6).

Tableau II : Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée.

Paramètre	Moyenne/ Fréquence
Nombre	147
Sexe féminin	42 %
Sexe masculin	58 %
Age	52,17 ans (14 – 80)
Ancienneté en hémodialyse	57,8 mois (3 – 252)

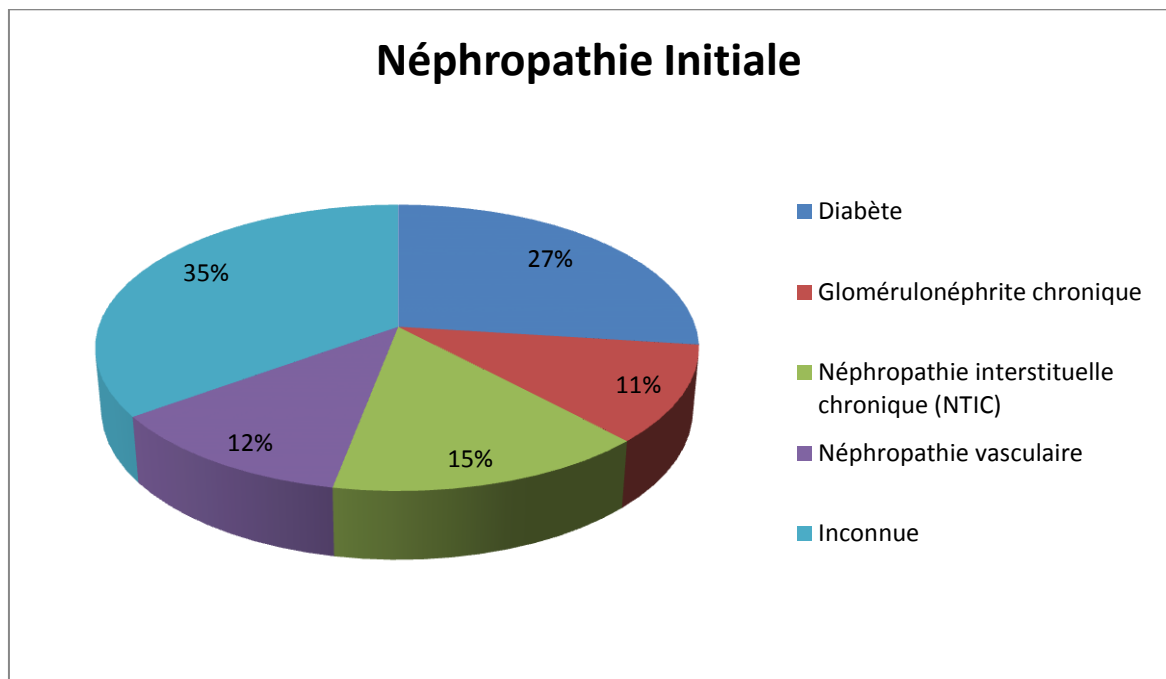


Figure 6 : Néphropathie initiale chez nos patients.

B. Prévalence des hépatites virales B :

Chez les 147 patients inclus dans notre étude, la recherche de l'AgHBs est revenue positive dans 7 cas, soit une séroprévalence de 4,76 %. L'anticorps HBc était positif chez 17 patients (12 %).

La recherche de l'ADN du VHB était positive dans 16 cas soit une prévalence de l'hépatite B de 10.88 %.

Parmi cette population, 9 patients présentaient une infection occulte soit une prévalence générale de 6,80 % dont 6 sont AchHBc+ (soit 35,29% des patients AchHBc+ de l'étude) et 2 sont porteurs d'une hépatite C soit une prévalence de la coinfection VHC-VHB occulte de 1,36%.

Le tableau III résume la prévalence des marqueurs de l'hépatite B chez nos patients hémodialysés.

C. Prévalence des hépatites virales C :

Parmi les 147 patients inclus, la recherche des anticorps anti-VHC par le test ELISA a été positive chez 16 patients (13 à Rabat et 3 à Agadir). Pour un patient, le résultat de la sérologie anti-VHC a été douteux avec un *Ratio DO patient / DO cut-off* proche de 1 à plusieurs reprises, le résultat de la PCR est revenu positif avec une charge virale de 75 000 UI/ml. La séroprévalence est donc estimé à 11%.

La PCR s'est révélée positive chez 15 malades soit une prévalence de 10%, avec une charge virale moyenne de 277 000 UI/ml (Tableau IV). Pour trois malades, nous avons trouvé une discordance des deux tests (ELISA

positive, PCR négative). La prévalence globale du VHC dans cette série (ELISA et/ou PCR positives) est donc estimée à 11%.

Tableau III : Prévalence des marqueurs de l'hépatite B dans notre étude.

Nombre de patients N (%)	
Nombre total	147 (100)
Séroprévalence AgHBs (+)	7 (5)
Prévalence AcHBc (+)	17 (12)
Prévalence ADN VHB (+)	16 (11)
Prévalence AgHBs+/ADN VHB (+)	7 (5)
Prévalence AgHBs-/ADN VHB (+)	9 (7)
Prévalence AcHBc+/ADN VHB (+)	6 (4)
Prévalence AcHBc-/ADN VHB (+)	3 (2)
Prévalence HVC+/ADN VHB (+)	2 (1,36)

Tableau IV : Prévalence de l'HVC dans nos centres d'hémodialyse.

Nombre de patients N (%)	
Nombre total	147
Séroprévalence Ac HVC (+)	16 (11)
Prévalence Ac+/PCR (+)	15 (10)
Prévalence Ac+/PCR (-)	1 (0,6)

DISCUSSION

IV. DISCUSSION :

A. Etudes de l'infection VHB occulte chez les hémodialysés :

Les patients hémodialysés sont un groupe à haut risque de contracter des infections transmises par voie parentérale, non seulement en raison du nombre important de transfusions sanguines reçues, et les procédures invasives qu'elles subissent, mais aussi en raison de leur état d'immunodépression.

Suspectée dans le cadre de la transmission par transfusion sanguine à partir de donneurs ne possédant que des anticorps anti-HBc comme seul marqueur de l'infection, l'existence d'hépatites B occultes a été confirmée grâce à l'avènement des techniques de biologie moléculaire.

La prévalence de l'infection VHB occulte chez les hémodialysés est de 6,12% dans notre série de 147 patients hémodialysés.

Dans la littérature, cette prévalence dans une population sud-coréenne d'hémodialysés a été signalée à 0%¹⁰⁶, comparativement à 5,2% en Egypte¹⁰⁷ (Tableau V). En Italie, Di Stefano et al, ont trouvé une prévalence de 26,6%¹⁰⁸ tandis que les prévalences de la Turquie variaient de 1,25%¹⁰⁹ à 12,4%¹¹⁰.

Tableau V: Prévalence de l'infection VHB occulte chez les hémodialysés chroniques comparé à notre étude

Auteur	Pays	Année de publication	Nombre des hémodialysés	HVB+ N (%)
Yakaryilmaz, F ¹¹¹	Turquie	2006	188	5 (2.7%)
Altindis, M ¹¹⁰	Turquie	2007	153	19 (12.4%)
Jain, P ¹¹²	Inde	2008	102	5 (4.9%)
Gwak GY ¹⁰⁶	Corée du Sud	2008	83	0 (0%)
Ersoy O ¹⁰⁹	Turquie	2008	80	1 (1,25%)
Di Stefano ¹⁰⁸	Italie	2009	128	34 (26,6%)
Mina P ¹¹³	Grèce	2010	366	3 (0,9%)
Hisham I ¹⁰⁷	Egypte	2010	116	6 (5,2%)
Notre étude	Maroc	2011	147	9 (6,12%)

La plupart des données disponibles sur l'infection VHB occulte proviennent d'études effectuées en analysant des échantillons de sang. En outre, les procédures techniques utilisées jusqu'à présent diffèrent grandement d'une étude à l'autre tant sur le plan de la spécificité que de la sensibilité. Par conséquent les résultats obtenus sont contradictoires. Selon Raimondo et al en 2007 ¹¹⁴, les différences de sensibilité des techniques de PCR utilisées et le nombre de prélèvements testés expliquent ces discordances.

A l'heure actuelle, la méthode la plus efficace pour la détection d'une infection occulte par le VHB reste l'analyse d'ADN extrait du foie ainsi que les échantillons de sang par la technique de PCR utilisant des amorces oligonucléotidiques spécifiques d'au moins trois régions différentes du génome du VHB. Avec cette approche, seuls les cas dans lesquels l'ADN du VHB est

déte t  en utilisant au moins deux amorces peuvent être considéré comme positifs pour une infection occulte par le VHB ⁸⁻¹¹.

Pour mettre en évidence l'infection VHB occulte, la plupart des études utilisent des techniques de PCR maison nichées ¹¹⁵⁻¹¹⁹ améliorant ainsi la sensibilité de détection du VHB. Afin de minimiser le risque de contamination au cours des PCR nichées à l'origine de résultats faussement positifs, les auteurs de nombreuses études, considèrent qu'il faut au moins deux PCR positives situées dans deux régions différentes ⁹⁻¹¹ pour confirmer un cas d'infection VHB occulte.

Cependant, les techniques actuelles de PCR temps réel commerciales ont une sensibilité équivalente à celles des PCR nichées. Leur utilisation permet de réduire considérablement, sans le supprimer compl tement, le risque de contamination par rapport aux PCR nichées.

Dans notre série, la recherche d'hépatites B occultes a été réalisée par une technique de PCR temps réel pour réduire le risque de contamination et d'affirmer un diagnostic à l'infection VHB occulte dès la première PCR positive.

Comme on peut le déduire de ces résultats, il est évident que la prévalence de l'infection VHB occulte chez les hémodialysés est influencée par plusieurs facteurs notamment la sensibilité et la spécificité des techniques mises en œuvre pour la recherche du génome du VHB (notamment des amorces utilisées), de la nature du matériel biologique testé, avec une plus grande proportion d'hépatites B occultes quand le génome du virus est recherché dans les hépatocytes ¹²⁰.

Selon Cohen Stuart et al. 2009 ¹²¹, la prévalence des hépatites B occultes dépend essentiellement de la prévalence du VHB dans la population étudiée ainsi que des caractéristiques de la population étudiée.

En étudiant la relation entre l'infection VHB occulte et les marqueurs sérologiques d'infection par le VHB, des auteurs ont rapportés que l'infection VHB occulte était généralement plus élevée chez les patients avec des anti-HBc isolés que ceux positifs pour les anticorps anti-HBs ou pour les deux anticorps anti-HBc et anti-HBs ^{9, 53}. Dans notre étude, la recherche des anticorps anti-HBc isolés montre que 6 cas sur 17 soit 35,29% des patients AcHBc positifs avaient une infection occulte par le VHB. Ces données rejoignent ceux de la littérature rapportées par Cacciola et al. ⁹ sur le fait que la présence de l'infection VHB occulte n'est pas restreinte aux zones à forte endémie pour le VHB.

Grâce à l'usage de techniques de PCR très performantes et sensibles, Cacciola et al. ⁹ publie la première étude de prévalence de la coinfection VHB occulte-VHC. Dans leur étude, l'ADN du VHB a été détecté dans le tissu hépatique chez 66 cas (33%) sur 200 patients infectés par le VHC (parmi eux 46 cas sur 66 patients étaient anti-HBc positifs et 20 cas étaient anti- HBc négatifs) et chez 7 cas (14%) sur 50 patients VHC négatif. La virémie au cours de leur étude était très basse. Bien que l'infection VHB occulte ait été détectée en l'absence de tous marqueurs pour le VHB, sa prévalence a été particulièrement élevée parmi les sujets présentant des anticorps anti-VHB (Anti-HBc et Anti-HBs).

Cette étude a également démontré la corrélation significative entre l'infection VHB occulte et la cirrhose chez les sujets VHC positifs (22 des 66 patients (33%) avec une co-infection par le VHC et le VHB occulte avaient une cirrhose

par rapport 26 des 134 (19%) présentant une infection par le VHC seul). Cela suggère que l'infection VHB occulte peut accélérer l'évolution vers la cirrhose des patients infectés par le VHC.

Bréchet et al. ⁸ ont conclu après avoir revu toutes les études publiées sur la recherche du VHC par PCR sur le sérum et le foie, que quelques 20% -30% et 40% -50% de sérum et le foie, respectivement ont révélé la présence de l'ADN du VHB.

Dans notre étude, nous avons retrouvé une prévalence de la coinfection hépatite virale C -hépatite occulte B de 1,36% (2 cas).

En comparant les patients porteurs chroniques du VHC en fonction ou non de la présence de l'ADN du VHB, des études ont rapporté que la présence d'une infection VHB occulte est associée à des lésions hépatiques plus sévères et à une mauvaise réponse au traitement antiviral⁸. Si toutes ces études s'accordent sur l'existence des infections à VHB occultes chez les patients atteints d'hépatites C chroniques quelle que soit leur origine géographique, elles demeurent controversées quant à leur fréquence, aux conséquences et implications cliniques de cette coinfection.

La plupart des études sur la co-infection VHC/VHB occulte ont concerné un nombre réduit de patient et ont utilisé des PCR dont les seuils de détection ne sont pas toujours clairement établis.

A la lumière de ces données, il apparaît que la prévalence de l'infection VHB occulte parmi les hépatites C chroniques n'est pas négligeable bien que le Maroc soit une zone de moyenne endémie pour le VHB.

La fréquence et les conséquences de ce phénomène doivent nous inciter à développer de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques pour améliorer la prise en charge et le suivi de ces patients.

B. Prévalence de l'hépatite B chez les hémodialysés :

Différentes séries montrent une prévalence de l'hépatite virale B chez les hémodialysés de 1,63 % à 15% selon les centres¹²². Dans notre étude, 11% de nos patients sont porteurs de l'ADN du VHB. Malgré la vaccination systématique de tous les hémodialysés chroniques, cette prévalence est nettement au dessus de la plupart des études récentes à l'instar de celle de Boulaajaj et al.¹²² qui font état d'une prévalence de 2% de l'antigène AgHBs, ce qui rejoint celle de la population générale au Maroc qui serait de 1 à 3%¹²³ et des donneurs de sang marocains (2,01%)¹²⁴.

Elle est cependant comparable à la prévalence de 13,3% retrouvée en Turquie par sur une cohorte de 188 patients¹¹⁰ (Tableau VI).

Tableau VI : Prévalence de l’HVB chez les hémodialysés chroniques comparé à notre étude

Auteur	Pays	Année de publication	Nombre des hémodialysés	HVB+ N (%)
Boulaajaj K ¹²²	Maroc (Casa)	2005	186	4 (2)
Reddy GA ¹²⁵	Inde	2005	134	2 (1,4)
Yakaryilmaz, F ¹¹⁰	Turquie	2006	188	25 (13,3)
Kheradpezhoh M ¹²⁶	Iran	2007	324	15 (4,6)
Thanachartwet V ¹²⁷	Thaïlande	2007	5179	326 (6,3)
Mansour-Ghanaei F ¹²⁸	Iran	2009	163	5 (3,06)
Lioussfi Z ¹²⁹	Maroc (Rabat)	2010	67	3 (6)
Notre étude	Maroc (Rabat-Agadir)	2011	147	16 (11)

C. Prévalence de l’hépatite C chez les hémodialysés :

La prévalence de l’infection à VHC est très variable chez les patients dialysés d’un centre à l’autre ou d’un pays à l’autre et est beaucoup plus importante que dans la population générale.

La prévalence de l’infection par le VHC chez les patients hémodialysés est plus élevée dans les pays émergents comme le témoigne une méta-analyse publiée en 2008¹³⁰ et regroupant toutes les études qui ont rapporté la prévalence du VHC chez les hémodialysés chroniques depuis 1966 dans MEDLINE, et depuis 1980 jusqu’à Mai 2007 dans EMBASE. Certaines de ces études sont non

représentatives de la séroprévalence de l'HCV du pays en raison d'un nombre très réduit de centres de dialyse avec un faible effectif.

Dans notre étude, la prévalence des anticorps anti-VHC chez les hémodialysés est de 11%. Cette prévalence est nettement supérieure à celle rapportée dans les études de Harmankaya O *et al.* (4,7% en Turquie)¹³¹, Reddy GA *et al.* (5,9% en Inde)¹²⁵, Thanachartwet V *et al.* (6,5% en Thaïlande)¹²⁷, Otedo AE *et al.* (5% au Kenya)¹³² mais proche de celle de Mansour-Ghanaei F *et al.* (10,42% en Iran)¹²⁸.

Par ailleurs, elle reste faible par rapport à la plupart des données de la littérature notamment celle de Boulaajaj K *et al.* (76% au Maroc)¹²², Carneiro MA *et al.* (39% au Brésil)¹³³, Yakaryilmaz F *et al.* (20,2% en Turquie)¹¹¹, Kheradpezhoh M *et al.* (20,4% en Iran)¹²⁶. Le tableau VII résume la prévalence de l'infection par le VHC chez les hémodialysés comparée à notre étude.

Elle est également élevée par rapport à la prévalence notée chez la population générale du Maroc qui est de 1,93%¹³⁴ et chez la population de donneurs de sang qui est de 1,08%¹²⁴.

Cette prévalence peut être influencée par divers facteurs notamment :

- les modalités de dialyse : ainsi, les patients les plus à risque sont les patients hémodialysés en centre, suivis des patients hémodialysés à domicile, suivis des patients traités par dialyse péritonéale.
- La durée de dialyse : plus la durée de traitement est longue, plus le risque d'infection est élevé.
- La prévalence de l'infection dans l'unité de dialyse.

- Si le patient a bénéficié de transfusions sanguines ou d'une transplantation rénale avant 1992, il est également à risque accru d'infection à VHC.

Tableau VII : Prévalence de l'infection par le VHC chez les hémodialysés comparée à notre étude

Etude	Année de l'étude	Nombre de patients inclus	Prévalence
Carneiro MA <i>et al.</i> (Brésil) ¹³³	2001	428	39%
Harmankaya O <i>et al.</i> (Turquie) 131	2002	168	4.7%
Otedo AE <i>et al.</i> (Kenya) ¹³²	2003	100	5%
Boulaajaj K <i>et al.</i> (Maroc) ¹²²	2005	199	76%
Reddy GA <i>et al.</i> (Inde) ¹²⁵	2005	134	5.9%
Yakaryilmaz F <i>et al.</i> (Turquie) 111	2006	188	20.2%
Thanachartwet V <i>et al.</i> (Thaïlande) ¹²⁷	2007	5179	6.5%
Kheradpezhoh M <i>et al.</i> (Iran) 126	2007	324	20.4%
Mansour-Ghanaei F <i>et al.</i> (Iran) 128	2008	163	10.42%
Notre étude	2010	149	11%

D. Recommandations:

1. Prévention des hépatites B virales en hémodialyse :

Chez les patients hémodialysés, le risque d'infection virale est prévisible, compte tenu du déficit immunitaire induit par l'insuffisance rénale, de l'utilisation d'un même appareil pour plusieurs malades dont la désinfection totale est impossible, du risque secondaire au non-respect des règles d'hygiène

et du risque de contamination évalué à 30 % de cause inconnue. Les malades hémodialysés chroniques ont un risque infectieux non négligeable qui augmente avec la durée de l'hémodialyse.

La prévention se situe à plusieurs niveaux, celui du patient et des gestes de soins dont il est tributaire dans le cadre de son traitement et du matériel de dialyse. Il faut donc s'acharner à encadrer les mesures préventives dans toutes ces directions.

Le VHB est transmis principalement par l'intermédiaire du matériel de soins ou par les mains du personnel. Des surfaces ou du matériel peuvent être contaminés même en l'absence de sang visible. L'infection par le VHB reste l'infection virale le plus souvent transmise par la transfusion sanguine avec un risque de contamination de 1/200 000 poches transfusées du fait de la fenêtre sérologique. L'érythropoïétine devrait donc remplacer les transfusions sanguines mais son coût élevé en restreint la prescription, et ce particulièrement au Maroc¹³⁵.

La vaccination est efficace et sera proposée à tous les sujets développant une insuffisance rénale. Même si tout déficit immunitaire, incluant l'insuffisance rénale, un âge supérieur à 40 ans ou le sexe masculin, diminuent l'immunogénicité de la vaccination, son indication est maintenue (quatre injections intradéltoïdiennes en primovaccination, un rappel à un an) car elle permet la protection de 70 % des hémodialysés.

Aucun cas d'infection chronique par le VHB n'a été rapporté après vaccination, même chez les malades non répondeurs, suggérant que malgré l'absence de réponse anti-HBs efficace, une protection du risque d'infection chronique soit

possible¹³⁶. Le rappel vaccinal des patients transplantés rénaux permet d'obtenir une protection efficace dans 85 % des cas et justifie des rappels réguliers¹³⁶.

2. Diagnostic de l'infection VHB occulte :

- L'ADN du VHB est le seul marqueur fiable de diagnostic de l'infection occulte par le VHB.
- Les tests de diagnostic de l'infection B occulte ne doivent être effectués que sur des échantillons collectés et stockés dans les conditions les plus appropriées pour les techniques de PCR, en y accordant une attention particulière pour éviter la contamination croisée.
- Si la recherche de l'ADN du VHB n'est pas réalisable avec des tests très sensibles, l'anti-HBc doit être utilisé comme marqueur de substitution moins idéal pour identifier les potentiels individus séropositifs à infection VHB occulte en cas de don de sang, tissu ou organe et quand un traitement immunosuppresseur doit être administré. Dans ce contexte, il convient de souligner que tous les individus anti-HBc positifs se trouvent être positifs pour l'ADN du VHB et mais les tests anti-HBc peuvent fournir des résultats faussement positifs ^{7, 11, 114}.
- Il n'existe pas encore de méthode validée et standardisée de détection de l'infection B occulte dans le tissu hépatique. Au contraire, il existe dans le commerce des techniques de PCR en temps réel pour la détection de l'ADN du VHB dans le sérum (ou plasma) qui sont suffisamment sensibles pour détecter de nombreux cas d'infection occulte par le VHB.
- La méthode la plus efficace pour le diagnostic d'hépatite B occulte est l'analyse d'extrait d'ADN (à partir du foie ainsi que des échantillons de sang) amplifié en deux tours successifs par la PCR "nichée" ou "en temps

réel" (limite de détection de moins de 10 copies par réaction) et l'utilisation d'amorces oligonucléotidiques spécifiques d'au moins trois régions différentes du génome du VHB et des séquences nucléotidiques complémentaires hautement conservées.

- L'ADN doit être isolé en utilisant le procédé d'extraction le plus efficace. Il est obligatoire d'inclure des contrôles appropriés de spécificité, de sensibilité et de contamination dans chaque série de tests. Par ailleurs, l'analyse par séquençage des amplicons est recommandée.
- Considérant que le statut d'infection B occulte est synonyme de la persistance à long terme des génomes viraux dans les hépatocytes, l'analyse des extraits d'ADN du foie (mieux à partir de tissus congelés que fixés par la formaline) est la plus appropriée pour la détection de l'infection occulte par le VHB. Afin de minimiser les variations de la quantité de matières entrantes utilisée dans la PCR, la quantification spectrophotométrique précise de l'ADN cellulaire ou dans le cas de la PCR en temps réel, la normalisation par l'utilisation d'un gène de la cellule hôte (bêta-globine) devrait toujours être effectuée.
- Étant donné que les échantillons de foie ne sont disponibles que dans une minorité de cas, l'analyse d'échantillons de sérum est l'approche la plus commune pour identifier les cas d'infection B occulte. Dans ce contexte, afin d'améliorer la sensibilité du test, il est fortement suggéré que l'ADN soit extrait à partir d'au moins 1 ml de sérum et que les échantillons à tester soient prélevés en série.

CONCLUSION

VI. CONCLUSION :

Bien que de nombreuses études aient été menées sur la prévalence de l'infection B occulte dans différentes régions du monde et dans différentes catégories d'individus, le manque de standardisation des techniques de laboratoire et les différences dans les critères de sélection des sujets ne permettent pas des comparaisons significatives.

Toutefois, la prévalence de l'infection occulte par le VHB semble être plus élevée chez les sujets à risque élevé (tel que les patients hémodialysés) d'infection par le VHB, le VHC ou présentant une maladie hépatique que dans la population générale.

Dans notre étude chez les hémodialysés des centres de l'HMIMV, l'HCZ de Rabat et du PCMA d'Agadir, la prévalence de l'infection occulte par le VHB de 6,12%. La prévalence de l'infection par le VHB est de 11%, celle de l'infection par le VHC de 11%, et la coinfection VHC-VHB occulte retrouvée est de 1,36%. Malgré la vaccination systématique de tous les hémodialysés chroniques, la prévalence des infections par le VHB demeurent nettement au dessus de la plupart des études récentes.

La fréquence et la nécessité de la prise en charge de ces hépatites B occultes doit nous inciter à mieux les rechercher et les identifier en utilisant des techniques de PCR ultrasensibles pour détecter l'ADN du VHB dans le sérum et les extraits du foie en particulier chez les patients hémodialysés, infectés par le VHC ou présentant des anticorps anti-HBc isolés. Une telle approche pourrait

effectivement aider à diminuer l'incidence et la prévalence du VHB dans les centres d'hémodialyse.

Afin de réduire la fréquence des hépatites virales dont les traitements spécifiques sont difficilement accessibles au Maroc compte tenu de leurs coûts élevés, la prévention nous semble le meilleur moyen. Elle se situe à plusieurs niveaux, celui du patient et des gestes de soins dont il est tributaire du cadre de son traitement et du matériel de dialyse. Il faut donc s'acharner à encadrer les mesures préventives dans toutes ces directions. Il faudrait de ce fait instaurer et renforcer le dépistage systématique des donneurs de sang et d'organes, l'utilisation d'érythropoïétine pour remplacer la transfusion sanguine, le respect des mesures d'hygiène universelles ainsi que la vaccination systématique contre le VHB de tous les sujets développant une insuffisance rénale.

RESUME

RESUME

Etude de la prévalence de l'infection VHB occulte chez les patients hémodialysés

Mots clés : VHB, infection B occulte, ADN du VHB, Ag HBs, hémodialysés.

Auteur : COULIBALY Mohamed Lamine

Introduction :

Les hépatites B occultes sont définies par la présence d'ADN du virus de l'hépatite B en l'absence d'antigène HBs détectable. L'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence de l'hépatite B occulte chez une population d'hémodialysés et de dégager les recommandations pour son diagnostic.

Patients et Méthodes :

Une étude transversale rétro-prospective fut réalisée de Janvier à juin 2010 dans trois centres d'hémodialyse à Rabat et Agadir incluant 147 patients hémodialysés. Les marqueurs sérologiques du VHB ont été déterminés par ELISA avec des kits commerciales. L'ADN du VHB a été extrait avec le kit High Pure viral Nucleic Acid kit® (de Roche®, Germany) et recherché sur le système de PCR en temps réel Light Cycler 2.0. Le dépistage du VHC a été réalisé systématiquement par ELISA 4^{ème} Génération et par PCR en temps réel.

Résultats :

Chez les 147 patients inclus dans l'étude, la recherche de l'AgHBs est revenue positive dans 7 cas (4,76 %). L'anticorps AcHBc était positif chez 17 patients (12%). La recherche de l'ADN du VHB était positive dans 16 cas soit une prévalence de l'hépatite B de 11 %. Parmi cette population, 09 patients présentaient une infection B occulte soit une prévalence générale de 7 % parmi eux 6 (4%) étaient AcHBc+ et 2 (1,36%) étaient porteurs d'une hépatite C soit une prévalence de la coinfection VHC-VHB occulte de 1,36%. La prévalence du VHC dans cette série (ELISA et/ou PCR positives) est donc estimée à 11%.

Conclusion :

Compte tenu de la prévalence de l'infection VHB occulte et ses conséquences chez les hémodialysés, le plus souvent multi tarés, il devient nécessaire de rechercher, en plus des marqueurs sérologiques classiques de l'hépatite B, l'ADN VHB pour une meilleure prise en charge. La vaccination anti-VHB demeure un moyen indispensable pour prévenir le risque d'infection potentiel encouru par les dialyses.

ABSTRACT

Analysis of the prevalence of the occult HBV infection in hemodialysis patients.

Keys words: VHB, occult infection B, HBV DNA, HBs Ag, Hemodialysis

Author: COULIBALY Mohamed Lamine

Introduction:

Occult Hepatitis B is defined by the presence of the DNA of the Hepatitis B virus in the absence of the detectable HBs antigen. The aim of this analysis is to determine the prevalence of the occult hepatitis B within a hemodialytic population and also to disengage the recommendations for its diagnosis.

Patients and Methods:

A retro-prospective transversal analysis was made from January to June 2010 within 3 hemodialysis centers in Rabat and Agadir comprising 147 hemodialytic patients. The serologic markers of VHB were observed by ELISA with commercial kits. HBV DNA was extracted with the High Pure viral Nucleic Acid kit® (from Roche®, Germany) and researched on the PCR system in real time Light Cycler 2.0. The detection of HCV was systematically done by ELISA 4th Generation and by real time PCR.

Results:

Of the 147 patients included in this analysis, the research on the HBs Ag was positive in 7 cases (4, 76%). The HBc Ac antibody was positive in 17 patients (12%). The research on HBV DNA was positive in 16 cases very well a prevalence of 11% in hepatitis B. Among this population, 9 patients presented cases of the occult HBV infection very well a general prevalence of 7 % among them 6(4%) were HBc Ac+ and 2(1,36%) were carriers of hepatitis C very well a prevalence of the occult HBV-HCV coinfection of 1,36%. The prevalence of the HCV in this series (ELISA and/or PCR positive) is estimated at 11%.

Conclusion:

In view of the prevalence of the occult HBV infection and its consequences in hemodialytic patients, mainly multi defected, it's necessary to research, in addition to the classical serologic markers of hepatitis B, the HBV DNA for a better care. The anti-VHB vaccination remains an indispensable means of preventing a potential infectious risk encountered in dialysis.

ملخص:

العنوان: دراسة انتشار الالتهاب الكبدي الوبائي صنف "ب" الخفي لدى مرض الديلال الدموي

الكلمات الرئيسية: الالتهاب الوبائي الخفي صنف "ب" الحمض الريبي ناقص الأكسجين لفيروس الكبد "ب" (VHB) مضاد الجينات 'HBs' مرض الديلال الدموي .

مقدمة: يعرف الكبد "ب" الخفي بوجود فيروس الكبد "ب" في غياب الكشف عن مضادات الجينات HBs. إن هدف هذه الدراسة هو تحديد انتشار الكبد "ب" الخفي لدى شريحة من مرض الديلال الدموي وكذا استخلاص توصيات لتشخيص هذا المرض.

المرضى والوسائل: يتعلق الأمر بدراسة عرضية رجعية – مستقبلية تم القيام بها من شهر يناير إلى يونيو 2010 في ثلاثة مراكز للديلال الدموي بالرباط و أكادير وقد ضمت هذه لدراسة 147 مريضا. تم تحديد الوصمات المصلية لحمى الالتهاب الكبدي "ب" بواسطة تقنيات ELISA بمجموعات تركيبية تجارية. وتم استخلاص الحمض النووي بواسطة المجموعة التركيبية Hight pure viral Nucleic Acid من طرف مختبر روش الألماني (Reche®).

أما البحث فقد تم بتقنيات التفاعل التسلسلي للبوليميراز في زمن حقيقي (Light Cucle 2.0) وبترتيب تم تقصي حمى الالتهاب الكبدي C بواسطة الجيل الرابع اتقنيات ELISA والتفاعل التسلسلي للبوليميراز في زمن حقيقي

النتائج: لدى 147 مريضا مدرجا في الدراسة، كان البحث اجابيا في مضاد الجينات HB5 لسبع حالات (4,76%) . وكان مضاد الأجسام HBC اجابيا لدى 17 مريض (12%) . البحث عن الحمض النووي لحمى الالتهاب الكبدي "ب" كان اجابيا في 16 حالة أي ما يعاد (11%) لإنتشار المرض.

9 اشخاص كانوا مصابين بالتهاب الكبدي الوبائي الخفي "ب" أي ما يعادل انتشارا عاما ب 7% من بينهم 6 (4%) كانوا AC HBC+ و 2 أي (36,1%) كانوا حاملين للالتهاب الكبدي C مما يعدل انتشار العدوى المشتركة VHC-VHB الخفي ب (36,1%). يقدر إذا حمى انتشار حمى الالتهاب الكبدي C لهذه العينة ب (11%) .

الخاتمة: اعتبارا لانتشار العدوى الالتهاب الكبدي "ب" الخفي وكذا نتائجه على مرضى الديلال الدموي والذين تختلف معايير اختيارهم، فإنه يصبح من الضروري البحث بالإضافة إلى الوصمات المصلية لكلاسيكية لكبد B عن الحمض النووي ل VHB بغية علاج أفضل.

يبقى التلقيح المضاد ل VHB وسيلة ضرورية من أجل الوقاية من خطر الالتهاب الحاد خلال الديلال الدموي.

ANNEXES

ANNEXE N° 1: FICHE D'EXPLOITATION

Profil épidémiologique des hépatites virales B et C chez les hémodialysés chroniques

Données épidémiologiques :

Nom et Prénom :		NIP :
Sexe :	Age :	Niveau scolaire :
Profession :	Origine :	Groupe sanguin :
Co-morbidités : Diabète	HTA	Tuberculose
Autres :		
Actes chirurgicaux :		Soins dentaires :
Habitudes toxiques :		Tatouages :
Transfusion :	Désire de greffe :	Injections :
IST :	Saignée :	Points de feu :

Données cliniques :

Néphropathie initiale :	
Hépatite aiguë ictérique :	Prurit :
Hépatomégalie :	Hypertension portale :
Asthénie :	Syndrome hémorragique :

Déroulement des séances :

Voie d'abord vx :	
1 ^{ère} FAV : type	
Nombre de FAV :	
KT : jugulaire	fémoral
Date de la 1 ^{ère} dialyse :	Durée en HD :

Nombre de Séances/Sem : Durée des séances :

Nombre de centres fréquentés :

Nombre total de culots transfusés :

Pourcentage de réduction de l'urée (PRU) :

Examens biologiques :

HVB : Négative

Positive : Ag HBs	Ac HBc	Ac HBs	PCR
HVB maladie	Sujet immunisé/maladie	Sujet immunisé/vaccin	

HIV : Négative

Positive : Ac HIV

HVC : Négative

Positive : Ac HVC	PCR	Génotype
Maladie	Sujet immunisé	

Séroconversion HCV le :

Transaminases : GOT	GPT	GGT	PAL
---------------------	-----	-----	-----

NFS : GB	Hb	PLT
----------	----	-----

Ferritine	CRP	α FP
-----------	-----	-------------

Echographie abdominale :

PBF	FOGD	Autres
-----	------	--------

Traitements actuels :

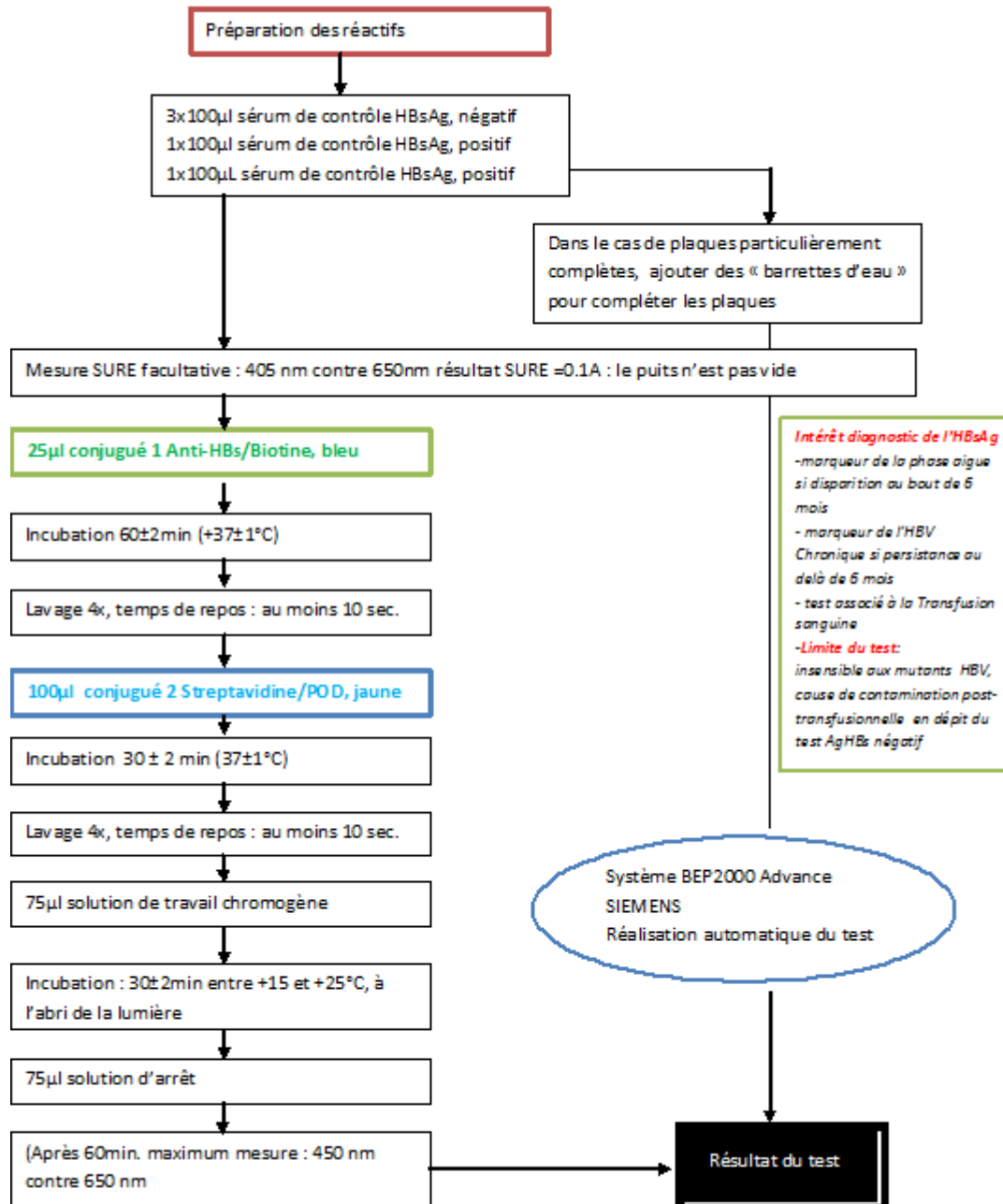
TTT martial :

TTT par EPO

Interféron α

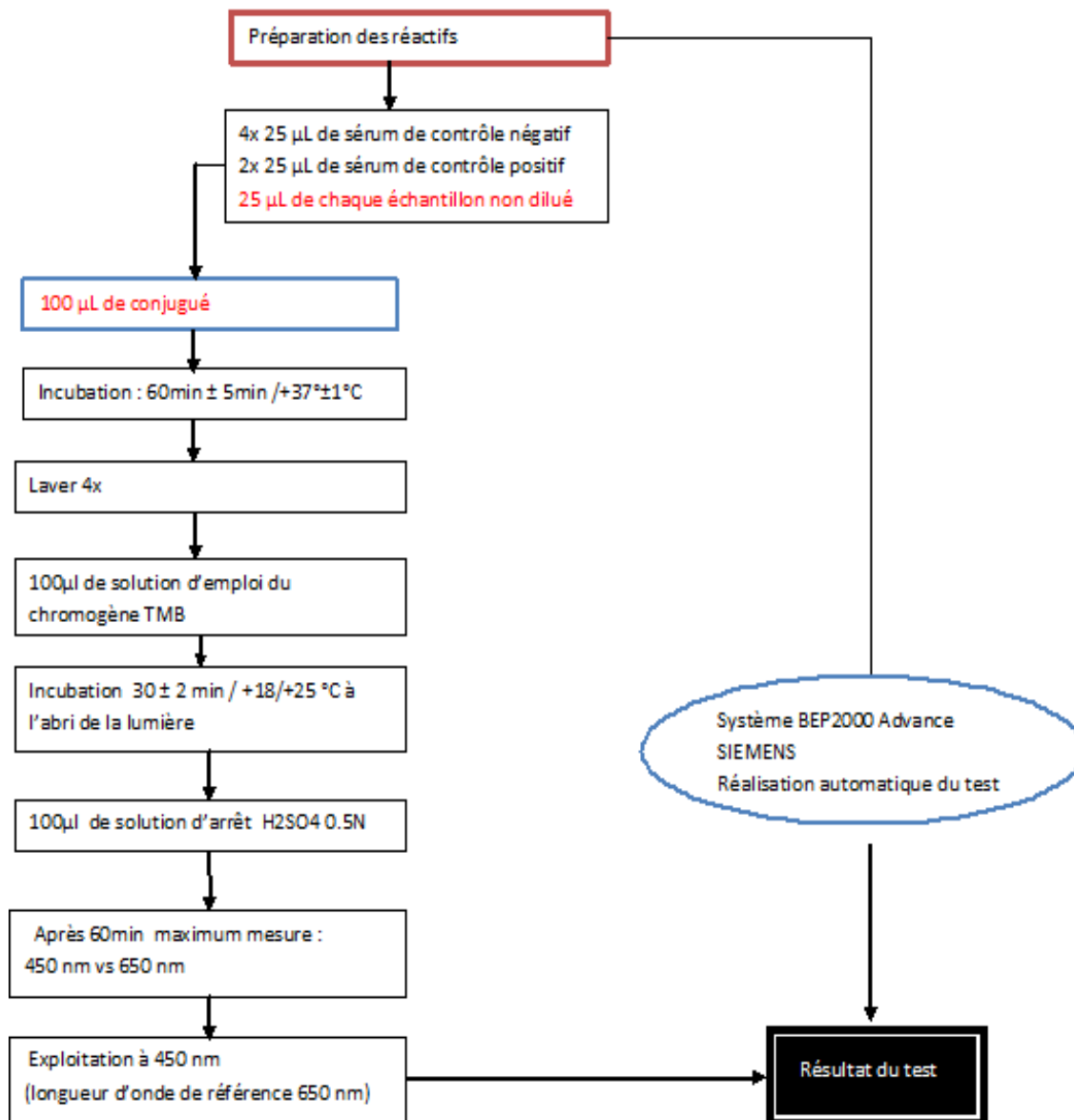
Autres

ANNEXE N° 2: PROCESS ELISA

Enzygnost® HBsAg 6.0 ELISA en 2 temps (par ajout d'un 2ème Conjugué)

Enzygnost® Anti-HBc monoclonal

Immuno-compétition

**Intérêt diagnostique de l'Ac Anti-HBc monoclonal**

- 1^{er} Ac anti-HBV à apparaître après les AgHBs et HBe

-Anti-HBc persiste toute la vie

Indication du test :

-Surveillance de l'évolution de l'hépatite à HBV

- Le diagnostic différentiel des hépatites A, B, C

- Le dépistage, intéresse 10% des infections qui ne sont détectables que par le dosage Anti-HBc

- La détermination de l'état immunitaire avant la conduite de la vaccination

- Séroprévalence épidémiologique

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **WHO. World Health Organization, Department of communicable Disease Surveillance and response.** Hepatitis B. 2002; 1-76.
- [2] **Fabrizi F, Poordad FF, Martin P.** Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology*.2002; **36**(1): 3-10.
- [3] **Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele De Strihou C, UCL Collaborative group.** Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in haemodialysis. A prospective study. *Kidney Int* 1993; 44: 1322–6.
- [4] **Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D.** Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 629–34.
- [5] **Poignet JL, Desassis JF, Chanton N, et al.** Prévalence de l'infection VIH chez les patients dialysés : résultats d'une enquête multicentrique nationale. *Néphrologie* 1999; 20: 159–63.
- [6] **Hu KQ.** Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepatitis* 2002; 9 (4): 243-257.
- [7] **Hollinger FB, Habibollahi P, Daneshmand A, Moayed Alavian S.** Occult Hepatitis B Infection in Chronic Hemodialysis Patients: Current Concepts and Strategy. *Hepat Mon* 2010; 10(3): 199-204.
- [8] **Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P.** Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? *Hepatology (Baltimore MD)* 2001; 34 (1): 194–203.
-

- [9] **Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G.** Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999; 341(1): 22–26.
- [10] **Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Cacciola I, Raffa G, Crax A, et al.** Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004; 126 (1):102–110.
- [11] **Torbenson M, Thomas DL.** Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 479–486.
- [12] **Conjeevaram HS, Lok AS.** Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology (Baltimore MD)* 2001; 34: 204–206.
- [13] **Nicoll AJ, Angus PW, Chou ST, Luscombe CA, Smallwood RA, Locarnini SA.** Demonstration of duck hepatitis B virus in bile duct epithelial cells: implications for pathogenesis and persistent infection. *Hepatology*, 1997; 25(2): 463-9.
- [14] **Tiollais P, Pourcel C, Dejean A.** The hepatitis B virus. *Nature* 1985; 317 (6037): 489-95.
- [15] **Zoulim, F.** Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Res*, 2004; **64**(1): 1-15.
- [16] **Chen SY, Kao CF, Chen CM, Shih CM, Hsu MJ, Chao CH, et al.** Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem*, 2003; **278**(1): 591-607.
-

- [17] **EASL (The EASL Jury)**. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (Short version). *Hepatology* 2003; 38: 533-40.
- [18] **Boni C, Fisicaro P, Valdatta C, Amadei B, Di Vincenzo P, Giuberti T and al**. Characterization of Hepatitis B Virus (HBV)-Specific T-Cell Dysfunction in Chronic HBV Infection. *J Virol* 2007; 81: 4215-4225.
- [19] **Bernard PH**. Sérologie des hépatites B et C : interprétation et conséquences pratiques chez la femme. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2005; 33: 423–428.
- [20] **Zoulim F**. [New virologic tests and their application in management of chronic hepatitis B]. *Presse Med*, 2006; **35**(2 Pt 2): 317-26.
- [21] **Lindh M, Horal P, Dhillon AP, Norkrans G**. Hepatitis B virus DNA levels, precore mutations, genotypes and histological activity in chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis* 2000; **7** (4): 258–267.
- [22] **Chu CJ, Hussain M, Lok ASF**. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002; **36** (6): 1408–1415.
- [23] **Gish RG, Locarnini SA**. Chronic hepatitis B: current testing strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; **4**(6): 666-76.
- [24] **Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F**. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: Analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003; **37** (6): 1309–1319.
-

- [25] **Ahmed SNS, Tavan D, Pichoud C, Berby F, Stuyver L, Johnson M, et al.** Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; **32** (5): 1078–1088.
- [26] **Niesters HG, Pas S, de Man RA.** Detection of hepatitis B virus genotypes and mutants: current status. *J Clin Virol*, 2005; **34 Suppl 1**: S4-8.
- [27] **Seignères B, Pichoud C, Ahmed SI, Hantz O, Trépo C, Zoulim F.** Evolution of hepatitis B virus polymerase gene sequence during famciclovir therapy for chronic hepatitis B. *J Infect Dis*, 2000; **181**(4): 1221-33.
- [28] **Lok ASF, Zoulim F, Locarnini S, Mangia A, Niro G, Decraemer H, et al.** Monitoring drug resistance in chronic hepatitis B virus (HBV)-infected patients during lamivudine therapy: evaluation of performance of INNO-LiPA HBV DR assay. *J Clin Microbiol*, 2002; **40**(10): 3729-34.
- [29] **Ayoola EA, Johnson AOK.** Hepatitis B vaccine in pregnancy: immunogenicity, safety and transfer of antibodies to infants. *Int J Gynaecol Obstet*, 1987; **25**(4): 297-301.
- [30] **Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ.** Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med*, 1978; **298**(25): 1379-83.
- [31] **Tabor E, Gerety RJ.** Transmission of hepatitis B by immune serum globulin. *Lancet*, 1979; **2**(8155): 1293.
- [32] **Chazouilleres O, Mamish D, Kim M, Carey K, Ferrell L, Roberts JP, et al.** "Occult" hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients. *Lancet*, 1994; **343**(8890): 142-6.
-

- [33] **Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, et al.** The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation*, 1995; **59**(2): 230-4.
- [34] **Chemin I, Zoulim F, Merle P, Arkhis A, Chevallier M, Kay A, et al.** High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol*, 2001; **34**(3): 447-54.
- [35] **Grob P, Jilg W, Bornhak H, Gerken G, Gerlich W, Günther S, et al.** Serological pattern "anti-HBc alone": report on a workshop. *J Med Virol*, 2000; **62**(4): 450-5.
- [36] **Chemin I, Trepo C.** Clinical impact of occult HBV infections. *J Clin Virol*, 2005; **34 Suppl 1**: S15-21.
- [37] **Kazemi-Shirazi L, Petermann D, Muller C.** Hepatitis B virus DNA in sera and liver tissue of HBsAg negative patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2000; **33**(5): 785-90.
- [38] **Koike K, Kobayashi M, Gondo M, Hayashi I, Osuga T, Takada S.** Hepatitis B virus DNA is frequently found in liver biopsy samples from hepatitis C virus-infected chronic hepatitis patients. *J Med Virol*, 1998; **54**(4): 249-55.
- [39] **Takeuchi M, Fujimoto J, Niwamoto H, Yamamoto Y, Okamoto E.** Frequent detection of hepatitis B virus X-gene DNA in hepatocellular carcinoma and adjacent liver tissue in hepatitis B surface antigen-negative patients. *Dig Dis Sci*, 1997; **42**(11): 2264-9.
-

- [40] **Gomes SA, Yoshida CF, Niel C.** Detection of hepatitis B virus DNA in hepatitis B surface antigen-negative serum by polymerase chain reaction: evaluation of different primer pairs and conditions. *Acta Virol*, 1996; **40**(3): 133-8.
- [41] **Jilg W, Sieger E, Zchoval R, Schätzl H.** Individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. *J Hepatol*, 1995; **23**(1): 14-20.
- [42] **Khattab E, Chemin I, Vuillermoz I, Vieux C, Mrani S, Guillaud O, et al.** Analysis of HCV co-infection with occult hepatitis B virus in patients undergoing IFN therapy. *J Clin Virol*, 2005; **33**(2): 150-7.
- [43] **Zhang YY, Hansson BG, Kuo LS, Widell A, Nordenfelt E.** Hepatitis B virus DNA in serum and liver is commonly found in Chinese patients with chronic liver disease despite the presence of antibodies to HBsAg. *Hepatology*, 1993; **17**(4): 538-44.
- [44] **Rodríguez-Iñigo E, Mariscal L, Bartolomé J, Castillo I, Navacerrada C, Ortiz-Movilla N, et al.** Distribution of hepatitis B virus in the liver of chronic hepatitis C patients with occult hepatitis B virus infection. *J Med Virol*, 2003; **70**(4): 571-80.
- [45] **Loriot MA, Marcellin P, Bismuth E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Degott C, et al.** Demonstration of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spontaneous or therapeutically induced HBeAg to anti-HBe or HBsAg to anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 1992; **15**(1): 32-6.
-

- [46] **Gilbert N, Corden S, Ijaz S, Grant PR, Tedder RS, Boxall EH.** Comparison of commercial assays for the quantification of HBV DNA load in health care workers: calibration differences. *J Virol Methods*, 2002; **100**(1-2): 37-47.
- [47] **Chemin I, Jeantet D, Kay A, Trépo C.** Role of silent hepatitis B virus in chronic hepatitis B surface antigen(-) liver disease. *Antiviral Res*, 2001; **52**(2): 117-23.
- [48] **Baginski I, Chemin I, Hantz O, Pichoud C, Jullien A, Chevre J, et al.** Transmission of serologically silent hepatitis B virus along with hepatitis C virus in two cases of posttransfusion hepatitis. *Transfusion*, 1992; **32**(3): 215-20.
- [49] **Kannangai R, Molmenti E, Arrazola L, Klein A, Choti M, Thomas DL, et al.** Occult hepatitis B viral DNA in liver carcinomas from a region with a low prevalence of chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat*, 2004; **11**(4): 297-301.
- [50] **Paterlini P, Gerken G, Nakajima E, Terre S, D'Errico A, Grigioni W, et al.** Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med*, 1990; **323**(2): 80-5.
- [51] **Minuk GY, Sun DF, Uhanova J, Zhang M, Caouette s, Nicolle LE, et al.** Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J Hepatol*, 2005; **42**(4): 480-5.
- [52] **Piroth L, Binquet C, Vergne M, Minello A, Livry C, Bour JB, et al.** The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. *J Hepatol*, 2002; **36**(5): 681-6.
-

- [53] **Uchida T, Kaneita Y, Gotoh K, Kanagawa H, Kouyama H, Kawanishi T et al.** Hepatitis C virus is frequently coinfecting with serum marker-negative hepatitis B virus: probable replication promotion of the former by the latter as demonstrated by in vitro cotransfection. *J Med Virol*, 1997. **52**(4): 399-405.
- [54] **Fukuda R, Ishimura N, Niigaki M, Hamamoto S, Satoh S, Tanaka S, et al.** Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease: clinical and virological significance. *J Med Virol*, 1999; **58**(3): 201-7.
- [55] **Murakami Y, Minami M, Daimon Y, Okanoue T.** Hepatitis B virus DNA in liver, serum, and peripheral blood mononuclear cells after the clearance of serum hepatitis B virus surface antigen. *J Med Virol*, 2004; **72**(2): 203-14.
- [56] **Weinberger KM, Bauer T, Böhm S, Jilg W.** High genetic variability of the group-specific a-determinant of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum. *J Gen Virol*, 2000; **81**(Pt 5): 1165-74.
- [57] **Cabrerizo M, Bartolomé J, Caramelo C, Barril G, Carreño V.** Molecular analysis of hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B surface antigen-negative cases. *Hepatology*, 2000; **32**(1): 116-23.
- [58] **Carman WF.** The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J Viral Hepat*, 1997; **4 Suppl 1**: 11-20.
- [59] **Hou J, Karayiannis P, Waters J, Luo K, Liang C, Thomas HC.** A unique insertion in the S gene of surface antigen--negative hepatitis B virus Chinese carriers. *Hepatology*, 1995; **21**(2): 273-8.
-

- [60] **Yamamoto K, Horikita M, Tsuda F, Itoh K, Akahane Y, Yotsumoto S, et al.** Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. *J Virol*, 1994; **68**(4): 2671-6.
- [61] **Jeantet D, Chemin I, Mandrand B, Tran A, Zoulim F, Merle P, et al.** Cloning and expression of surface antigens from occult chronic hepatitis B virus infections and their recognition by commercial detection assays. *J Med Virol*, 2004; **73**(4): 508-15.
- [62] **Hou J, Wang Z, Cheng J, Lin Y, Lau GKK, Sun J, et al.** Prevalence of naturally occurring surface gene variants of hepatitis B virus in nonimmunized surface antigen-negative Chinese carriers. *Hepatology*, 2001; **34**(5): 1027-34.
- [63] **Bréchet C, Degos F, Lugassy C, Thiers V, Zafrani S, Franco D, et al.** Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med*, 1985; **312**(5): 270-6.
- [64] **Bréchet C, Scotto J, Charnay P, Hadchouel M, Degos F, Trépo C, et al.** Detection of hepatitis B virus DNA in liver and serum: a direct appraisal of the chronic carrier state. *Lancet*, 1981; **2**(8250): 765-8.
- [65] **Lai MY, Chen PJ, Yang PM, Sheu JC, Sung JL, Chen DS.** Identification and characterization of intrahepatic hepatitis B virus DNA in HBsAg-seronegative patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Hepatology*, 1990; **12**(3 Pt 1): 575-81.
- [66] **Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, et al.** Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology*, 2000; **31**(2): 488-95.
-

[67] **Torii N, Hasegawa K, Joh R, Hayashi N.** Configuration and replication competence of hepatitis B virus DNA in peripheral blood mononuclear cells from chronic hepatitis B patients and patients who have recovered from acute self-limited hepatitis. *Hepatol Res*, 2003; **25**(3): 234-243.

[68] **Pasquinelli C, Laure F, Chatenaud L, Beaurin G, Gazengel C, Bismuth H, et al.** Hepatitis B virus DNA in mononuclear blood cells. A frequent event in hepatitis B surface antigen-positive and -negative patients with acute and chronic liver disease. *J Hepatol*, 1986; **3**(1): 95-103.

[69] **Mason A, Yoffe B, Noonan C, Mearns M, Campbell C, Kelley A, et al.** Hepatitis B virus DNA in peripheral-blood mononuclear cells in chronic hepatitis B after HBsAg clearance. *Hepatology*, 1992; **16**(1): 36-41.

[70] **Chemin I, Vermot-Desroches C, Baginski I, Lamelin JP, Hantz O, Jacquet C, et al.** Monitoring of early events of experimental woodchuck hepatitis infection: studies of peripheral blood mononuclear cells by cytofluorometry and PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 1993; **7**(3): 241-9.

[71] **Féray C, Zignego AL, Samuel D, Bismuth A, Reynes M, Tiollais P, et al.** Persistent hepatitis B virus infection of mononuclear blood cells without concomitant liver infection. The liver transplantation model. *Transplantation*, 1990; **49**(6): 1155-8.

[72] **Brind A, Jiang J, Samuel D, Gigou M, Féray C, Bréchet C, et al.** Evidence for selection of hepatitis B mutants after liver transplantation through peripheral blood mononuclear cell infection. *J Hepatol*, 1997; **26**(2): 228-35.

[73] **Michalak TI, Pardoe IU, Coffin CS, Churchill ND, Freake DS, Smith P, et al.** Occult lifelong persistence of infectious hepadnavirus and residual liver

inflammation in woodchucks convalescent from acute viral hepatitis. *Hepatology* 1999; 29: 928-938.

[74] **Michalak TI, Mulrooney-Cousins PM, Coffin CS, Pham TNQ, Gujar SA.** Primary and secondary occult hepadnaviral infections: identification and differential characteristics. *J Clin Virol*, 2006; **36**: Suppl 2:S5.

[75] **Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV.** The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med*, 1996; **2**(10): 1104-8.

[76] **Shih CM, Lo SJ, Miyamura T, Chen SY, Lee YH.** Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells. *J Virol*, 1993; 67(10): 5823-32.

[77] **Schuttler CG, Fiedler N, Schmidt K, Repp R, Gerlich WH, Schaefer S.** Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein. *J Hepatol*, 2002; **37**(6): 855-62.

[78] **Fukuda R, Ishimura N, Kushiya Y, Moriyama N, Ishihara S, Chowdhury A, et al.** Hepatitis B virus with X gene mutation is associated with the majority of serologically "silent" non-b, non-c chronic hepatitis. *Microbiol Immunol*, 1996; **40**(7): 481-8.

[79] **Chaudhuri V, Tayal R, Nayak B, Acharya SK, Panda SK.** Occult hepatitis B virus infection in chronic liver disease: full-length genome and analysis of mutant surface promoter. *Gastroenterology*, 2004; **127**(5): 1356-71.

- [80] **Hass M, Hannoun C, Kalinina T, Sommer G, Manegold C, Günther S.** Functional analysis of hepatitis B virus reactivating in hepatitis B surface antigen-negative individuals. *Hepatology*, 2005; **42**(1): 93-103.
- [81] **Weber B, Muhlbacher A, Melchior W.** Detection of an acute asymptomatic HBsAg negative hepatitis B virus infection in a blood donor by HBV DNA testing. *J Clin Virol*, 2005; **32**(1): 67-70.
- [82] **Hui CK, Sun J, Au WY, Lie AKW, Yueng YH, Zhang HY, et al.** Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol*, 2005; **42**(6): 813-9.
- [83] **Thiers V, Kremsdorf D, Schellekens H, Goudeau A, Sninsky J, Nakajima E, et al.** Transmission of hepatitis B from hepatitis-B-seronegative subjects. *Lancet*, 1988; **2**(8623): 1273-6.
- [84] **Degos F, Lugassy C, Degott C, Debure A, Carnot F, Thiers V, et al.** Hepatitis B virus and hepatitis B-related viral infection in renal transplant recipients. A prospective study of 90 patients. *Gastroenterology*, 1988; **94**(1): 151-6.
- [85] **Dodson SF, Issa S, Araya V, Gayowski T, Pinna A, Ehgtesad B, et al.** Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation*, 1997; **64**(11): 1582-4.
- [86] **Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, Inomata Y, Asonuma K, Egawa H, et al.** Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation*, 1998; **65**(4): 494-9.
-

- [87] **Crespo J, Fábrega E, Casafont F, Rivero M, de las Heras G, de la Peña J, et al.** Severe clinical course of de novo hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*, 1999; **5**(3): 175-83.
- [88] **Zöllner B, Feucht HH, Sterneck M, Schäfer H, Rogiers X, and Fischer L.** Clinical reactivation after liver transplantation with an unusual minor strain of hepatitis B virus in an occult carrier. *Liver Transpl*, 2006; **12**(8): 1283-9.
- [89] **Pariente EA, Goudeau A, Dubois F, Degott C, Gluckman E, Devergie A, et al.** Fulminant hepatitis due to reactivation of chronic hepatitis B virus infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Dig Dis Sci*, 1988, **33**(9): 1185-91.
- [90] **Iwai K, Tashima M, Itoh M, Okazaki T, Yamamoto K, Ohno H, et al.** Fulminant hepatitis B following bone marrow transplantation in an HBsAg-negative, HBsAb-positive recipient; reactivation of dormant virus during the immunosuppressive period. *Bone Marrow Transplant*, 2000; **25**(1): 105-8.
- [91] **Dueymes JM, Bodénès-Dueymes M, Mahé JL, Herman B.** Detection of hepatitis B viral DNA by polymerase chain reaction in dialysis patients. *Kidney Int Suppl*, 1993; **41**: S161-6.
- [92] **Cabrerizo M, Bartolome J, De Sequera P, Caramelo C, Carreno V.** Hepatitis B virus DNA in serum and blood cells of hepatitis B surface antigen-negative hemodialysis patients and staff. *J Am Soc Nephrol*, 1997; **8**(9): 1443-7.
- [93] **Besisik F, Karaca C, Akyüz F, Horosanli S, Önel D, Badur S, et al.** Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Hepatol*, 2003; **38**(4): 506-10.
-

- [94] **Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, Zhang M, Hawkins K, Uhanova J, et al.** Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology*, 2004; **40**(5): 1072-7.
- [95] **Blackberg J, Kidd-Ljunggren K.** Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without sequence variation. *J Hepatol*, 2000; **33**(6): 992-7.
- [96] **Wright TL, Mamish D, Combs C, Kim M, Wright TL, Mamish D, et al.** Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet*, 1992; **339**(8799): 952-5.
- [97] **Féray C, Gigou M, Samuel D, Reyes G, Bernuau J, Reynes M, et al.** Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology*, 1993; **104**(2): 549-55.
- [98] **Mutimer D, Shaw J, Neuberger J, Skidmore S, Martin B, Hubscher S, et al.** Failure to incriminate hepatitis B, hepatitis C, and hepatitis E viruses in the aetiology of fulminant non-A non-B hepatitis. *Gut*, 1995; **36**(3): 433-6.
- [99] **Teo EK, Ostapowicz G, Hussain M, Lee WM, Fontana RJ, and Lok ASF.** Hepatitis B infection in patients with acute liver failure in the United States. *Hepatology*, 2001; **33**(4): 972-6.
- [100] **Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, Wong KL, Chan TK, Todd D.** Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*, 1991; **100**(1): 182-8.
- [101] **Orlando R, Tosone G, Tiseo D, Piazza M, Portella G, Ciancia R, et al.** Severe reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with hairy cell
-

leukemia: Should lamivudine prophylaxis be recommended to HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients? *Infection*, 2006; **34**(5): 282-4.

[102] **Romand F, Michallet M, Pichoud C, Trépo C, Zoulim F.** Hepatitis B virus reactivation after allogeneic bone marrow transplantation in a patient previously cured of hepatitis B. *Gastroenterol Clin Biol*, 1999; **23**(6-7): 770-4.

[103] **Yu FL, Liu HJ, Lee JW, Liao MH, Shih WL.** Hepatitis B virus X protein promotes cell migration by inducing matrix metalloproteinase-3. *J Hepatol*, 2005; **42**(4): 520-7.

[104] **Fuster J, García-Valdecasas JC, Grande L, Tabet J, Bruix J, Anglada T, et al.** Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in a European series. *Ann Surg*, 1996; **223**(3): 297-302.

[105] **Sugawara Y, Makuuchi M, Takada K.** Detection of hepatitis B virus DNA in tissues of hepatocellular carcinomas related to hepatitis C virus which are negative for hepatitis B virus surface antigen. *Scand J Gastroenterol*, 1999; **34**(9): 934-8.

[106] **Gwak GY, Huh W, Lee DH, Min BH, Koh KC, Kim JJ et al.** Occult hepatitis B virus infection in chronic hemodialysis patients in Korea. *Hepatogastroenterology*. 2008 Sep-Oct; **55**(86-87):1721-4.

[107] **Hisham I, Mohamed S, Nahed I.** Occult hepatitis B virus infection in Egyptian hemodialysis patients with or without hepatitis C virus infection. *Pathology and Laboratory Medicine International* 2010; 2: 113–120.

[108] **Di Stefano M, Volpe A, Stallone G, et al.** Occult HBV infection in hemodialysis setting is marked by presence of isolated antibodies to HBcAg and HCV. *J Nephrol* 2009; **22**(3):381-6.

- [109] **Ersoy O, Yilmaz R, Arici M, Turgan C, Bayraktar Y.** Prevalence of Occult Hepatitis B Infection in Hemodialysis Patients. *Dialysis & Transplantation* 2008; 1-4.
- [110] **Altindis M, Uslan I, Cetinkaya Z, et al.** Investigation of hemodialysis patients in terms of the presence of occult hepatitis B. *Mikrobiyol Bul* 2007; **41(2):227-33.**
- [111] **Yakaryilmaz F, Gurbuz OA, Guliter S, et al.** Prevalence of occult hepatitis B and hepatitis C virus infections in Turkish hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2006; **28(8):729-35.**
- [112] **Jain P, Nijhawan S.** Occult hepatitis C virus infection is more common than hepatitis B infection in maintenance hemodialysis patients. *World J Gastroenterol* 2008; **14(14):2288-9.**
- [113] **Mina P, Georgiadou SP, Rizos C, Dalekos GN, Rigopoulou EI.** Prevalence of occult hepatitis B virus infection in haemodialysis patients from central Greece. *World J Gastroenterol* 2010; **16(2): 225-231.**
- [114] **Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G.** Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; **46:160–70.**
- [115] **Mphahlele MJ, Lukhwareni A, Burnett RJ, Moropeng LM, Ngobeni JM.** High risk of occult hepatitis B virus infection in HIV-positive patients from South Africa. *J Clin Virol* 2006; **35:14–20.**
- [116] **Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Luthy R, Opravil M.** Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; **17:6–13.**
-

[117] **Goncales Jr FL, Pereira JS, Da Silva C, Thomaz GR, Pavan MH, Fais VC, et al.** Hepatitis B virus DNA in sera of blood donors and of patients infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10:718–20.

[118] **Torres-Baranda R, Bastidas-Ramirez BE, Maldonado-Gonzalez M, Sanchez-Orozco LV, Vazquez-Vals E, Rodriguez-Noriega E, et al.** Occult hepatitis B in Mexican patients with HIV, an analysis using nested polymerase chain reaction. *Ann Hepatol* 2006; 5:34–40.

[119] **Wagner AA, Denis F, Weinbreck P, Loustaud V, Autofage F, Rogez S, et al.** Serological pattern “anti-hepatitis B core alone” in HIV or hepatitis C virus infected patients is not fully explained by hepatitis B surface antigen mutants. *AIDS* 2004; 18:569–71.

[120] **Mariscal LF, Rodriguez-Inigo E, Bartolome J, Castillo I, Ortiz-Movilla N, Navacerrada C, et al.** Hepatitis B infection of the liver in chronic hepatitis C without detectable hepatitis B virus DNA in serum. *J Med Virol* 2004; 73:177–86.

[121] **Cohen Stuart JW, Velema M, Schuurman R, Boucher CA, Hoepelman AI.** Occult hepatitis B in persons infected with HIV is associated with low CD4 counts and resolves during antiretroviral therapy. *J Med Virol* 2009; 81: 441–5.

[122] **Boulaajaj K, Elomari Y, Elmaliki B, Madkouri B, Zaid D, Benchemsi N.** Prevalence of hepatitis C, hepatitis B and HIV infection among hemodialysis

patients in Ibn-Rochd university hospital, Casablanca. *Nephrol Ther.* 2005; **1**(5): 274-84.

[123] **Filali Baba A.** Maladies au Maroc, un tour d'horizon général. *L'évènement médical* 2002; 6: 1-2.

[124] **Centre régional de transfusion sanguine de Casablanca (CRTS). Statistiques 2002 (remises par le CRTS).**

[125] **Reddy GA, Dakshinamurthy KV, Neelaprasad P, Gangadhar T, Lakshmi V.** Prevalence of HBV and HCV dual infection in patients on hemodialysis. *Indian J Med Microbiol.* 2005; **23**(1):41-3.

[126] **Kheradpezhoh M, Taremi M, Gachkar L, Aghabozorgi S, Khoshbaten M.** Presence and significance of transfusion transmitted virus infection in Iranian patients on maintenance hemodialysis. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; **40**(2):106.

[127] **Thanachartwet V, Phumratanaprapin W, Desakorn V, et al.** Viral hepatitis infections among dialysis patients: Thailand registry report. *Nephrology (Carlton)* 2007; **12**(4): 399-405.

[128] **Mansour-Ghanaei F, Sadeghi A, Mashhour MY, Joukar F, Besharati, S, Roshan ZA, Khosh-Sorur M.** Prevalence of Hepatitis B and C Infection in Hemodialysis Patients of Rasht (Center of Guilan Province, Northern Part of Iran). *Hepatitis Monthly* 2009; **9** (1): 45-49.

[129] **Lioussfi Zineb.** Prévalence de l'hépatite virale C chez les dialysés chroniques traités au CHU de Rabat : étude descriptive en hémodialyse et en

dialyse péritonéale. Thèse de Doctorat en Médecine. Rabat : Université Mohamed V, 2010, 50 p.

[130] **Rahnavardi M, Moghaddam SMH, Alavian SM.** Hepatitis C in Hemodialysis Patients: Current Global Magnitude, Natural History, Diagnostic Difficulties, and Preventive Measures. *Am J Nephrol* 2008; 28:628–640.

[131] **Harmankaya O, Cetin B, Obek A, Seber E.** Low prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis units: effect of isolation? *Ren Fail.* 2002; **24**(5):639-44.

[132] **Otedo AE, Mc'Ligeyo SO, Okoth FA, Kayima JK.** Seroprevalence of hepatitis B and C in maintenance dialysis in a public hospital in a developing country. *S Afr Med J.* 2003; **93**(5):380-4.

[133] **Carneiro MA, Martins RM, Teles SA, et al.** Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in Central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001; **96**(6): 765-9.

[134] **Benouda A, Ahid S, Abouqal R, Adnaoui M.** Prevalence de l'infection par le virus de l'hépatite C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie. *Pathologie et biologie* 2009 ; 57 : 368-72.

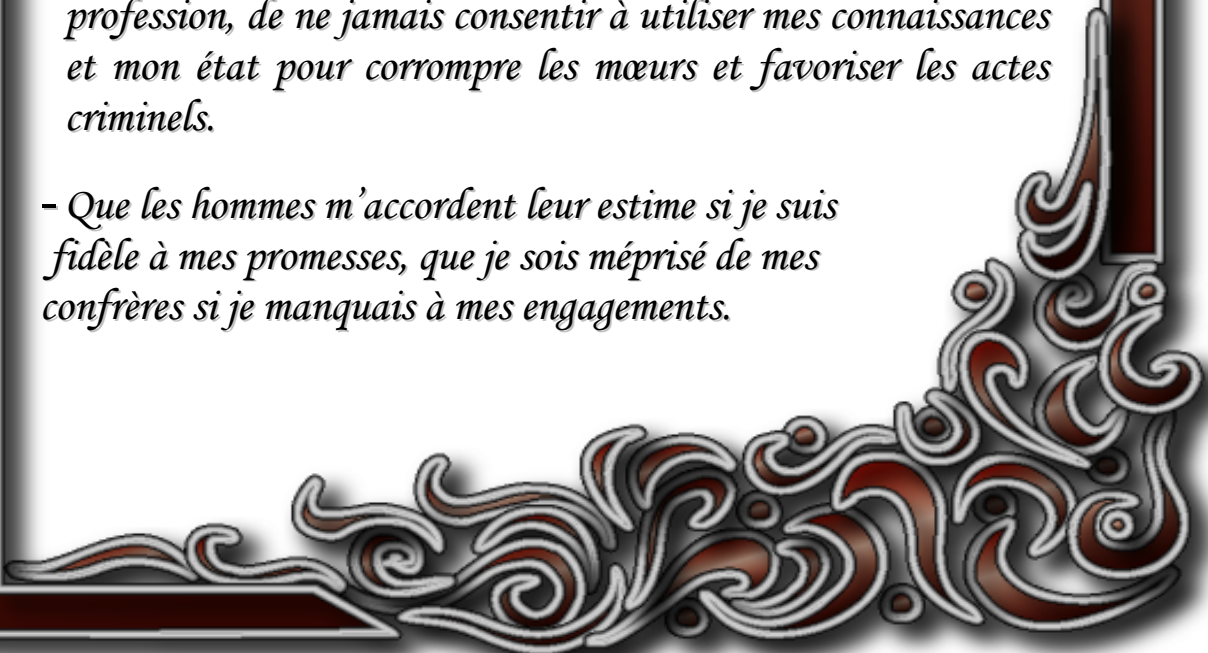
[135] **Fontaine H, Pol S.** Prévention et traitement des hépatites virales dans les situations d'insuffisance rénale. *Néphrologie* 2001; **22**(7):339–47.

[136] **Pol S.** Hépatites B, hémodialyse et transplantation rénale : prévention et traitements. 5e Journée d'actualités en hépato-gastroentérologie Paris 1999.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

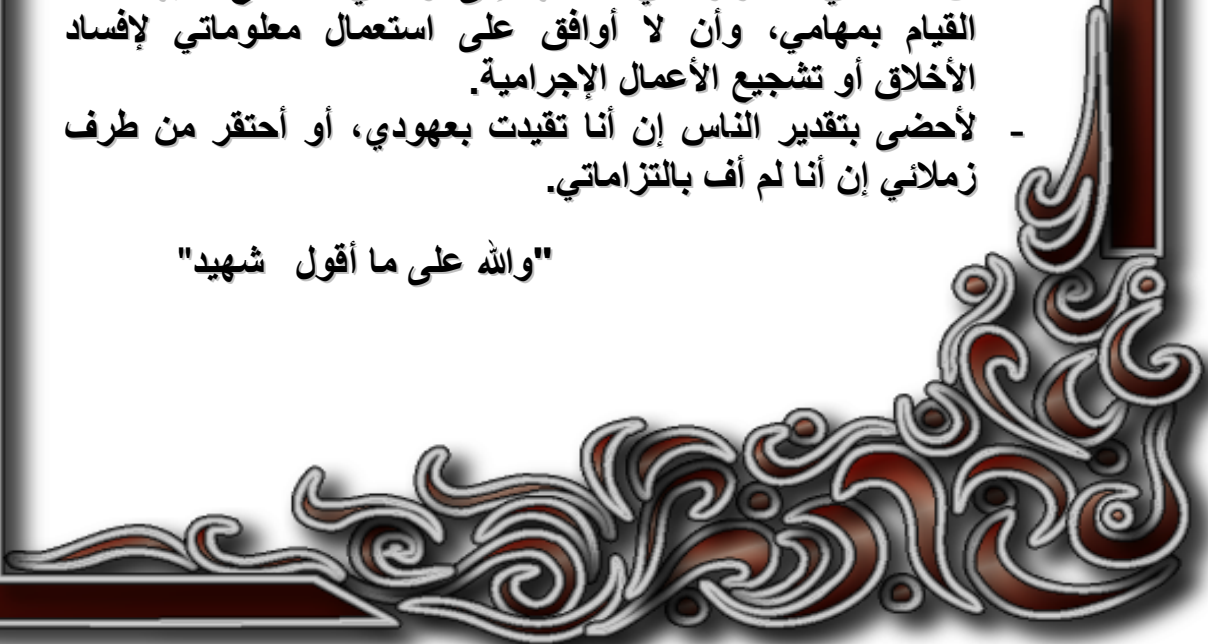
قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



أطروحة رقم: 75

سنة : 2011

دراسة انتشار الالتهاب الكبدي الوبائي صنف "ب"
الخفي لدى مرض الديال الدموي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيد: محمد لامين كوليباري
المزاد في: 02 أبريل 1987 بيمكو

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الإلتهاب الوبائي الخفي صنف "ب" – الحمض الريبي ناقص الأكسجين لفيروس الكبد "ب" –
(VHB) مضاد الجينات – HBs – مرض الديال الدموي.
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم

مشرف

السيد: سعد مراني

أستاذ مبرز في علم الفيروسات

السيد: منصف راجي

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

أعضاء

{