



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 149/17

PLACE DU TRAITEMENT ANTIVIRAL (ENTÉCAVIR) DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA CIRRHOSE DÉCOMPENSÉE POST HÉPATITE B

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/07/2017

PAR
Mlle. CHOUHAL RAJAE
Née le 02 septembre 1989 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cirrhose décompensée - Virus de l'hépatite b, Analogues nucléos(t)idiques - Entécavir - Efficacité

JURY

M. MOUDDEN MOHAMED KARIM	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. EL KARTOUTI ABDESLAM.....	} JUGES
Professeur de Pharmacie clinique	
M. ZIADI TARIK.....	
Professeur agrégé de Radiologie	
M. HACHIMI MOULAY AHMED.....	
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
M. LAMSI AH TAOUFIK.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Gastro-entérologie	

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Evolution de l'infection à VHB selon l'âge
- Tableau 2 : Changements au niveau de l'indélectabilité d'ADN du VHB et la fonction hépatique après un recul de 12 à 31 mois.
- Tableau 3 : Changements au niveau du score de MELD après un recul de 12 à 31 mois.
- Tableau 4 : Traitements de l'hépatite chronique B : Molécule et nom commercial
- Tableau 5 : Posologie recommandée d'Entécavir chez les patients insuffisants rénaux.
- Tableau 6 : comparaison des données épidémiologiques et virologiques des patients cirrhotiques atteints d'HVB traités par Entécavir des séries de la littérature avec notre série.
- Tableau 7 : Comparaison des données épidémiologiques et biologiques des séries de la littérature avec notre série.
- Tableau 8 : Comparaison des taux de réduction des scores Child et MELD des séries de la littérature avec notre série.
- Tableau 9 : Comparaison du nombre de patients développant un CHC, de l'incidence annuelle et l'incidence cumulée de 5ans des séries de la littérature avec notre série.
- Tableau 10 : Comparaison de la survie à 1an des séries de la littérature avec notre série.

LISTES DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Répartition de nos patients selon la tranche d'âge.

Graphique 2 : Répartition des cas selon le sexe

Graphique 3 : Répartition des signes cliniques selon les malades

Graphique 4 : Répartition en fonction des examens biochimiques

Graphique 5 : Répartition selon la charge virale initiale

Graphique 6 : Répartition des malades selon le stade des VO

Graphique 7 : Répartition des patients selon le score de Child et Pugh

Graphique 8 : Répartition des patients selon le score de MELD et le risque de mortalité de 3 mois

Graphique 9 : Répartition des patients selon l'amélioration des VO au court du suivie.

Graphique 10: Progression de la charge virale selon chaque patient au cours du traitement.

Graphique 11: Amélioration des paramètres biologiques après un an sous traitement

Graphique 12 : Diminution du score de Child par 2 points ou plus au bout d'une année sous Entécavir.

Graphique 13 : Amélioration des classes de Child après un an de traitement.

Graphique 14 : Taux de réduction du score de MELD après 1 an de traitement.

Graphique 15 : Amélioration du score de MELD et du risque de mortalité de 03 mois à 1an de traitement.

LISTE DES IMAGES

Figure 1 : Face diaphragmatique du foie

Figure 2 : Face viscérale du foie

Figure 3 : Vue postérieure du foie et des ligaments associés

Figure 4 : Vascularisation du foie

Figure 5 : Représentation schématique des aspects du virus de l'hépatite B observés en microscopie électronique

Figure 6 : Organisation du génome du VHB

Figure 7 : Evolution potentielle de l'infection par le virus de l'hépatite B.

Figure 8 : Histoire naturelle de l'hépatite virale B chronique

Figure 9 : Foie, aspect histologique normal. Illustration d'un lobule hépatique centré par une veine Centro-lobulaire et délimité par les espaces porte

Figure 10 : Foie, aspect histologique normal. Parenchyme hépatique au moyen grossissement avec mise en évidence des travées hépatocytaires et des sinusoides

Figure 11 : Désorganisation de l'architecture normale du foie

Figure 12 : 1= Nodules de régénération 2= Bande de fibrose mutilante

Figure 13 : Comparaison des classes du score Child au début de notre étude avec ceux d'une série Chinoise.

Figure 14: Cycle de réplication virale et site d'action des analogues nucléos(t)idiques

Figure 15 : Structure biochimique de l'Entécavir

Figure 16 : Classification des différents analogues en fonction de leur puissance antivirale et leur barrière génétique

Figure 17 : changements dans les scores de Child et MELD au bout de 60 mois

Figure 18 : changements dans les classes de Child à la 96eme et 240eme semaine sous traitement

Figure 19 : Changements dans le score de MELD et les classes de Child

Figure 20: comparaison des changements des scores Child et MELD avant et après le traitement

Figure 21: Variations de l'incidence cumulée du CHC en fonction de la charge virale

Figure 22: Comparaison entre la positivité et la négativité de l'Ag HBe avec l'augmentation du risque de CHC

Figure 23: Incidence annuelle du CHC chez les patients cirrhotiques traités par ETV pendant 4-6 ans

Figure 24: comparaison entre la survie sous ETV et LAM durant le suivi

Figure 25: Régression des VO sous ETV

Figure 26: Taux de patients Ag HBe négatif naïfs, ayant toléré l'Entécavir au bout de 3-5 ans de traitement

Figure 27: Taux cumulatif des résistances aux analogues

Figure 28: Structure biochimique du Ténofovir

Figure 29: Structure biochimique de la Lamivudine

Figure 30: Structure biochimique de l'Adéfovir

Figure 31: structure biochimique de la Telbivudine

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADO : Antidiabétique oraux
- AFP : Alpha-fœtoprotéine
- ALAT : Alanine aminotransférase
- ALB : Albumine
- ASAT : Aspartame aminotransférase
- ATCD : Antécédents
- BT : Bilirubine totale
- CHC : Carcinome hépatocellulaire
- CREAT : Créatinine
- CV : Charge virale
- CVC : Circulation veineuse collatérale
- EH : Encéphalopathie hépatique
- ETV : Entécavir
- FOGD : Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
- GAJ : Glycémie à jeun
- GPH : Gradient de pression hépatique.
- HB : Hémoglobine
- HBIG : Hépatite B Immune Globulin
- HTP : Hypertension portale
- HVB : Hépatite virale B
- IHC : Insuffisance hépatocellulaire.
- IMC : Indice de masse corporel
- INR : International Normalized Ratio
- ISLA : Infection spontanée du liquide d'ascite

MELD : Model for End stage Liver Disease

Na⁺ : Sodium

PEC : Prise en charge

PLQ : Plaquette

TH : Transplantation Hépatique

TIPS : Transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

TP : Temps de prothrombine

TRT : Traitement

VHB : Virus de l'hépatite B

VO : Varices oesophagiennes

SOMMAIRE

INTRODUCTION	10
RAPPEL	13
I- Rappel anatomique	14
1) Anatomie descriptive.....	14
2) Anatomie fonctionnelle	16
II- Rappel virologique	19
1) Virologie	19
2) Mode de transmission	22
3) Histoire naturelle de l'infection par VHB	23
III- Physiologie hépatique	26
IV- Histologie du foie.....	28
V- Rappel physiopathologique	30
VI- Rappel anatomopathologique	32
1) Aspect macroscopique	32
2) Aspect microscopique	32
MATERIEL ET METHODES	34
I. Les observations cliniques.....	36
II. Résultats	48
DISCUSSION	67
I- Epidémiologie	68
1) Age	68
2) Sexe	68
II- Paramètres cliniques et paracliniques	69
1) Circonstances de découverte et signes cliniques.....	69

2) Paraclinique	69
Biologie	69
Imagerie radiologique	70
Endoscopie	71
La PBH	72
III- Evolution et pronostic	74
1) Le score de Child-Pugh	74
2) Le score de MELD	76
IV- Complications et leur prise en charge	77
1) Ascite.....	77
2) L'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes	80
3) L'encéphalopathie hépatique	82
4) Carcinome hépatocellulaire	85
V- Prise en charge thérapeutique de la cirrhose :.....	88
A. But du traitement	88
B. PEC étiologique	88
a. Les objectifs du traitement	88
b. Moyens thérapeutique	88
à Les antiviraux.....	88
1) Traitement par Interféron	88
2) Les analogues de nucléos(t)ide	89
2.1. Entécavir	91
2.1.1. Structure et mode d'action.....	91
2.1.2. Pharmacocinétique.....	92
2.1.3. Posologie, indication, durée et administration	93
2.1.4. Effet secondaire	94

2.1.5. Efficacité du traitement par Entécavir dans la cirrhose décompensée	
post HVB	95
Ä Réponse virologique	95
Ä Réponse biologique	98
Ä Effets sur la fonction hépatique.....	99
Ä Risque de CHC.....	104
Ä Impact sur la transplantation hépatique	110
Ä Impact sur la survie	112
Ä Effets sur les varices œsophagiennes (VO) :	115
Ä Tolérance thérapeutique	118
Ä Résistance à l'Entécavir	120
2.2. Ténofovir	122
2.3. Lamivudine	124
2.4. Adéfovir.....	125
2.5. Telbivudine	127
CONCLUSION.....	128
RESUMES	130
BIBLIOGRAPHIE	137

INTRODUCTION

La cirrhose du foie est définie histologiquement par une désorganisation de l'architecture hépatique avec des nodules de régénération entourée d'une fibrose péri-nodulaire ; elle peut être compensée de découverte fortuite ou à l'occasion d'un examen systématique ou lors de la surveillance d'une hépatopathie chronique, comme elle peut être décompensée et révélée par une complication à un stade avancé [1,2]

La survenue d'une complication représente un tournant dans l'histoire naturelle de la maladie menaçant significativement le pronostic vital. Les étiologies sont multiples, dominées par les hépatites virales B.

Dans le monde, on compte deux milliards de personnes infectées par l'hépatite B et 350 millions de porteurs chroniques. Il y a environ 500 000 nouveaux cas d'hépatite chronique chaque année, dans plusieurs régions à travers le globe, notamment en Afrique où le virus B est responsable de 30% de cirrhoses du foie et de 53% de carcinomes hépatocellulaires. On dénombre chaque année, un million de décès par cirrhose virale B et l'hépatite B constitue à elle seule 5 à 10% des causes de transplantation hépatique dans le monde. Au Maroc, l'hépatite B constitue un problème de santé majeur. La prévalence chez les donneurs de sang est estimée en moyenne entre 1,5 à 3 %. [3]

Le traitement anti-VHB a comme principal objectif la suppression de la réplication virale permettant de prévenir la progression de la maladie. En cas de cirrhose, la négativation de la virémie diminue le risque de complications et peut même faire régresser la fibrose [116].

En cas de cirrhose décompensée le traitement antiviral, surtout par les analogues nucléos(t)idiques, s'est montré bénéfique en améliorant la fonction hépatique et en diminuant le risque d'hépatocarcinome [74,75].

L'avènement des analogues nucléo(t)idiques, qui grâce à leur action au niveau du cycle de réplication virale, ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de cette maladie par la rapidité et la puissance de leur effet antiviral [38], et ont permis d'entrevoir une perspective d'amélioration de la fonction hépatique avec un traitement oral efficace, et une meilleure tolérance notamment l'Entécavir.

L'Entécavir est parmi les analogues les plus efficaces avec une barrière génétique de résistance très élevée, et doit être préféré aux autres analogues [126].

Ce travail s'est articulé autour d'un matériel d'étude colligé au service de Gastro-entérologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Une série de 05 cas atteints de cirrhose décompensée post hépatite virale B chronique naïfs ont reçu un traitement par Entécavir en 1^{er} intention.

L'objectif de ce travail étant surtout de :

- Evaluer la réponse virologique et la fonction hépatique sous Entécavir en cas de cirrhose décompensée post hépatite B.
- Evaluer le pronostic et la survie à un an.
- Décrire les complications et l'impact de l'Entécavir dans leur prise en charge.
- Comparer l'efficacité de l'Entécavir avec celle des autres analogues dans la cirrhose virale B décompensée.

RAPPELS

I-Rappel anatomique : [4, 5, 6,7]

1) Anatomie descriptive

a- Morphologie externe :

Le foie occupe l'étage sus-mésocolique, dans l'hypochondre droit et une partie de l'épigastre, il est de couleur rouge-brun, homogène et de consistance ferme discrètement élastique. Il est constitué d'un parenchyme friable entouré d'une mince capsule fibreuse : la capsule de Glisson.

Son poids est de 1400 à 1600 g. Ses dimensions chez l'adulte sont d'environ 28 cm de longueur sur 15 cm dans le sens antéropostérieur et 8 cm d'épaisseur.

La surface du foie est subdivisée en trois faces :

Ø Face diaphragmatique (figure 1) : convexe, lisse épousant la forme du diaphragme, présente l'insertion du ligament falciforme qui sépare la glande en deux lobes : droit et gauche

Ø Face viscérale (figure 2) : Parcourue par 3 sillons : transversal correspondant au hile hépatique, antéropostérieur droit correspondant au lit de la vésicule biliaire, antéropostérieur gauche contient le ligament rond du foie et le reliquat fibreux du canal veineux d'Arantius. Ces 3 sillons divisent la face inférieure du foie en 4 lobes.

Ø Face postérieure (figure 3) : se moule sur la face antérieure de la veine cave inférieure, elle présente 2 sillons verticaux: le sillon de la veine cave inférieure et le sillon du canal d'Arantius.

Ces trois faces sont séparées par trois bords :

Ø Bord antérieur : aigu, circonscrit le foie en avant, à droite et à gauche, et s'étend en arrière jusqu'aux extrémités de la face postérieure.

Ø Bord postéro-inférieur : passe de droite à gauche en arrière de l'empreinte rénale, au dessous de l'empreinte surrénale et du sillon de la veine cave inférieure.

Ø Bord postéro-supérieur : mousse dans toute son étendue, passe au-dessus des sillons verticaux de la face postérieure.

Le foie est fixé d'une part par son amarrage à ses pédicules vasculaires, principalement la veine cave inférieure, et d'autre part par les différentes formations péritonéales qui le relie à la paroi:

- l'adhérence à la veine cave inférieure à laquelle le foie est uni par les courtes veines sus-hépatiques, qui représente le moyen de fixité principal ;
- le ligament phréno-hépatique, zone d'adhérence très lâche de la face postérieure du foie à la partie verticale du diaphragme ;
- les ligaments péritonéaux représentés par : le ligament falciforme ou ligament suspenseur du foie, le ligament coronaire, le petit épiploon ou épiploon gastro-duodéno-hépatique.

b- Vascularisation :

L'apport sanguin est réalisé par l'artère hépatique qui naît habituellement du tronc cœliaque et par la veine porte constitué par la réunion de la veine mésentérique inférieure et de la veine splénique.

Le sang de ces deux vaisseaux se mélange dans les sinusoides hépatiques qui cheminent entre les travées d'hépatocytes pour se réunir dans une veine centrolobulaire. Le retour veineux du foie s'effectue par les veines hépatiques, également appelées veines sus-hépatiques, qui se jettent dans la veine cave inférieure.

2) Anatomie fonctionnelle

Systématisation fonctionnelle vasculaire

Cette systématisation fonctionnelle est fondée sur l'organisation de la plus petite unité fonctionnelle hépatique : l'acinus selon Rappaport. Il s'agit d'une structure parenchymateuse hépatique dont le centre est l'espace porte et la périphérie une veine Centro lobulaire.

Les hépatocytes sont disposés en sinusoides qui convergent vers la veine Centro lobulaire. Les veines Centro lobulaires, en convergeant, forment les veines sus- hépatiques. Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique, avec leur canal biliaire correspondant, se divisent ensemble au fur et à mesure de leur cheminement dans le parenchyme hépatique jusqu'au lobule.

Segmentation hépatique

Cette division du parenchyme hépatique permet de distinguer huit portions indépendantes appelées segments. La numérotation de ces segments a été déterminée par Couinaud, en partant du centre vers la périphérie:

- le segment I correspond au lobe de Spiegel;
- le segment II correspond au secteur latéral gauche;
- le segment III et IV constituent le secteur paramédian gauche;
- le segment V inférieur et le segment VIII supérieur forme le secteur antérieur droit
- le segment VI inférieur et le segment VII supérieur constituent le secteur postérieur droit.

Ainsi le foie gauche est composé des segments IV, III et II et le foie droit des segments VIII, VII, VI, V.

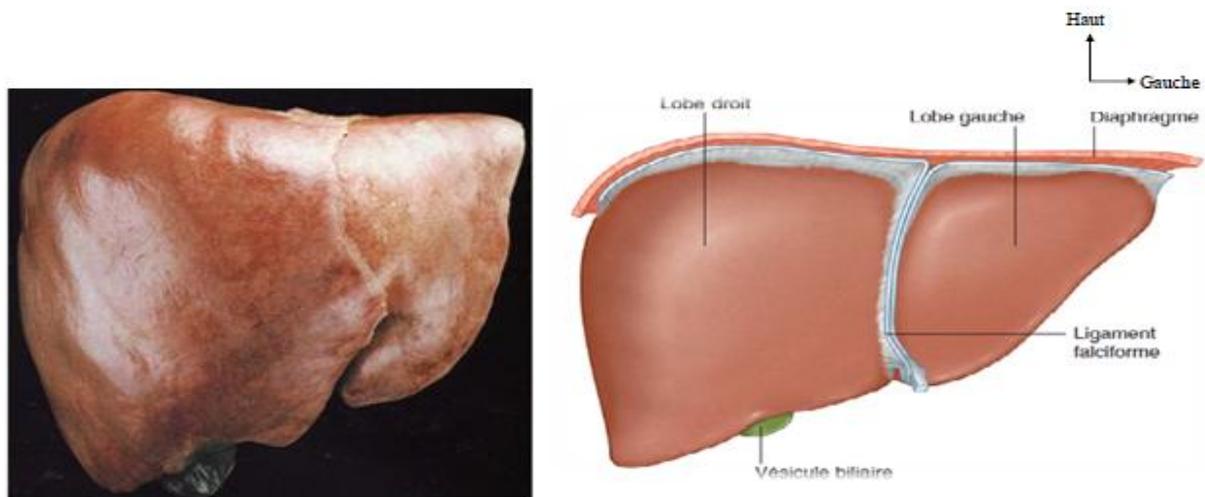


Figure 1 : Face diaphragmatique du foie [8,9]

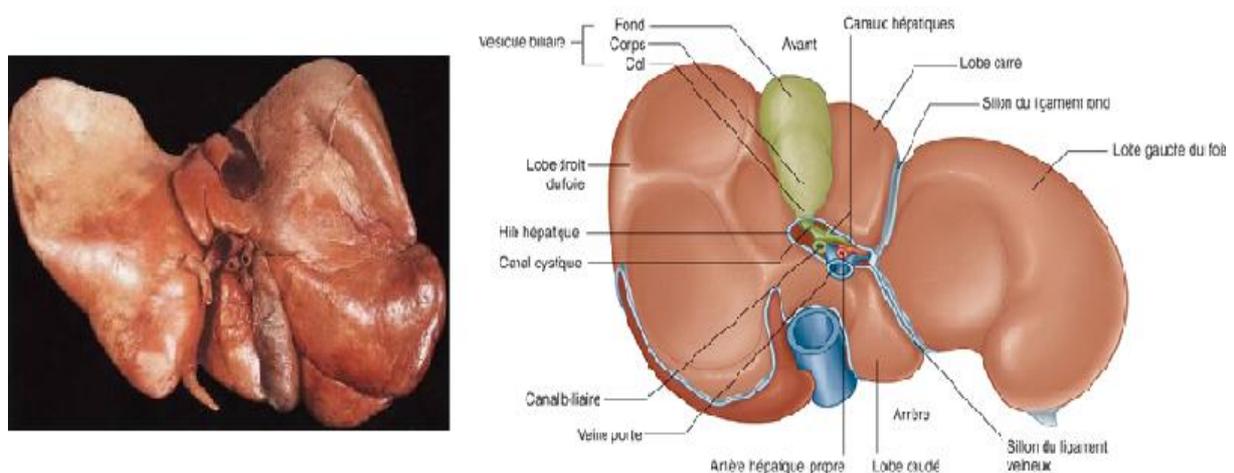


Figure 2 : Face viscérale du foie [8,9]

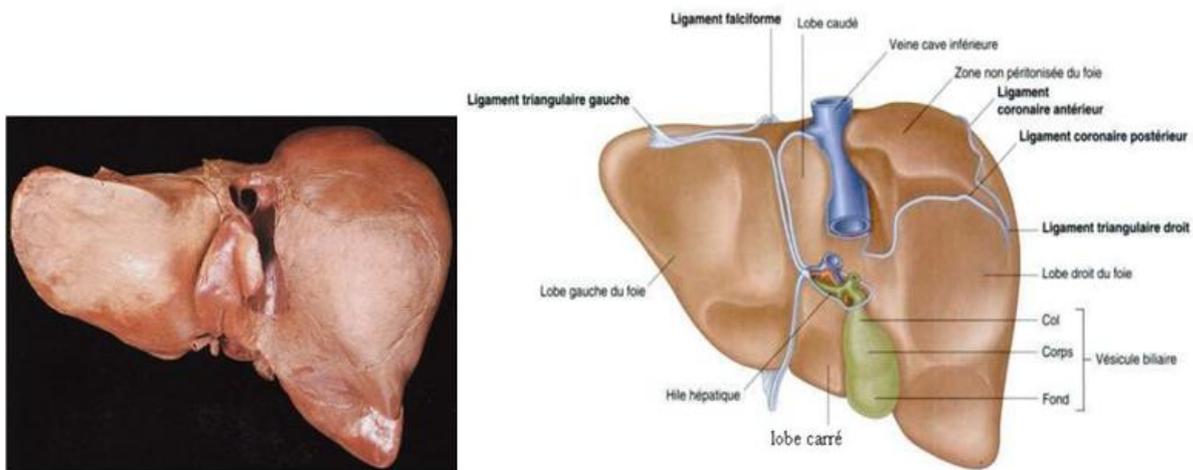


Figure 3 : Vue postérieure du foie et des ligaments associés [8,9]

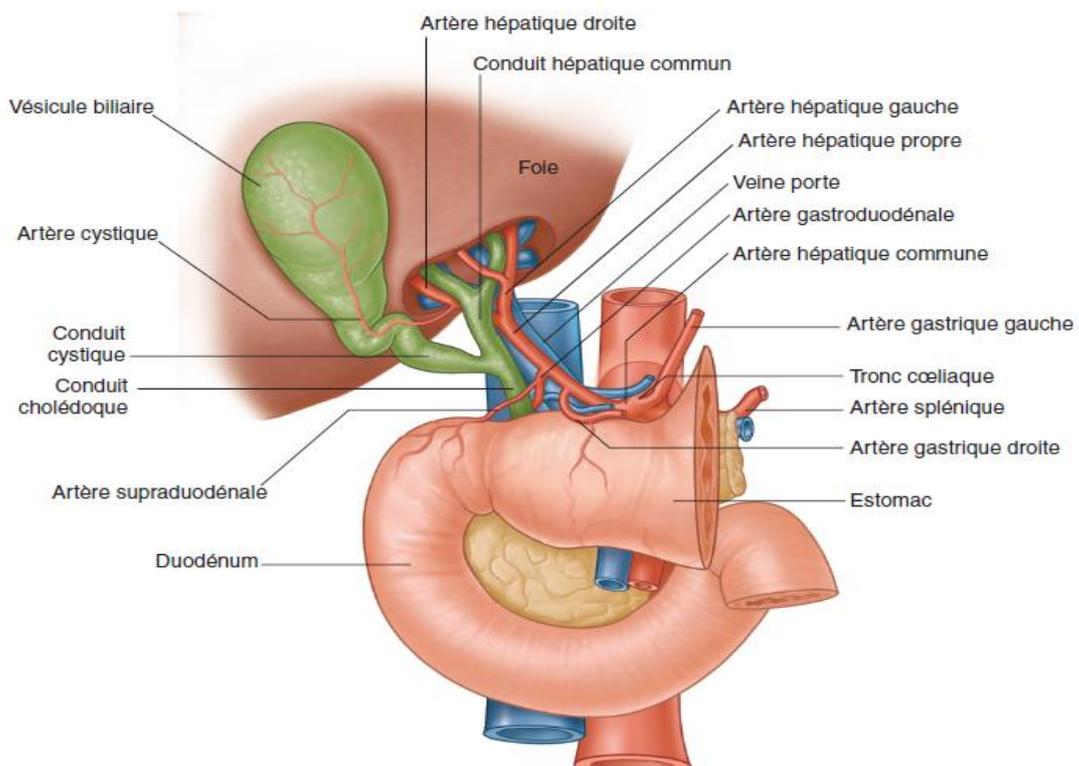


Figure 4 : Vascularisation du foie

II- Rappel virologique sur le VHB

1) Virologie : [13, 14,15]

a- Le virus :

Le virus de l'hépatite B (VHB) appartient à la famille des Hepadnaviridae.

C'est une particule sphérique de 42 nm de diamètre appelée particule de Dane, composée d'une nucléocapside, renfermant l'ADN et la polymérase, et d'une enveloppe, bicouche lipidique dans laquelle sont insérées des protéines de surface. Sont également observées dans le sérum des malades, des particules non infectieuses de 22 nm de diamètre, qui prennent la forme de sphères ou de bâtonnets et qui correspondent à un excès d'enveloppes vides.

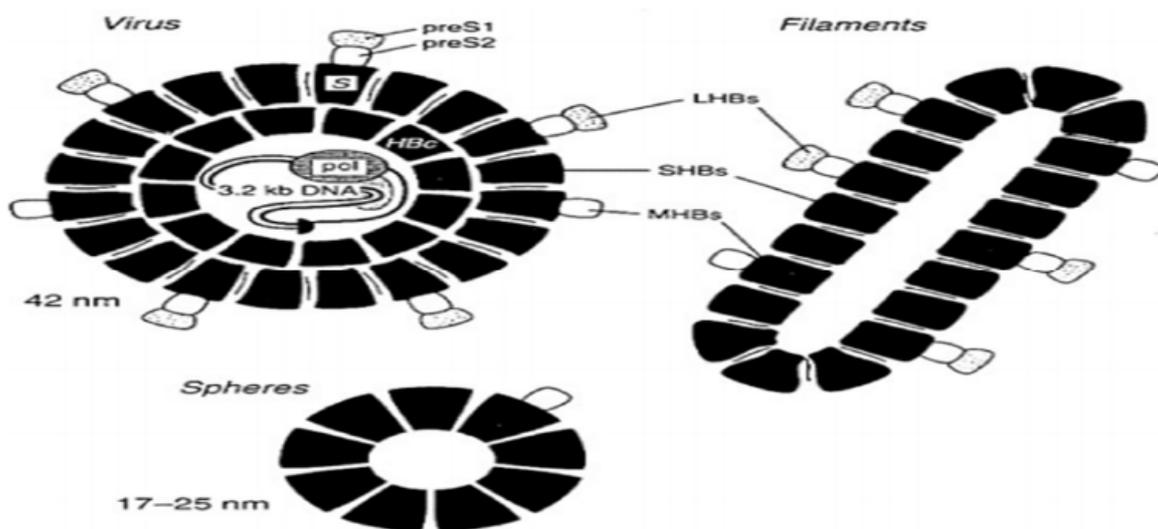


Figure 5 : Représentation schématique des aspects du virus de l'hépatite B observés en microscopie électronique [12].

b- Le génome :

C'est un acide désoxyribonucléique (ADN) dont la structure est le résultat de la réplication virale. Il est circulaire, partiellement double brin et non fermé de manière covalente. Il comporte un brin complet (brin moins) qui contient la totalité du patrimoine génétique du virus et un brin incomplet (brin plus) non codant. Il

contient 4 cadres ouverts de lecture chevauchants (ORF, pour « open reading frame») répartis sur le brin (-) (figure 6) :

- L'ORF P couvre près de 80 % du génome, contient le gène de la polymérase virale ;
- L'ORF préS1/préS2/S contient les gènes des 3 protéines : préS1, préS2 et la protéine de surface majeure (AgHBs) qui porte le déterminant "a" (acides aminés 124-147), cible majeur des anticorps neutralisants.
- L'ORF préC/C contient les gènes de la protéine "précore" (AgHBe) et la protéine "core" (protéine de capsid ou AgHBc)
- L'ORF X, qui est le plus petit, contient le gène de la protéine X.

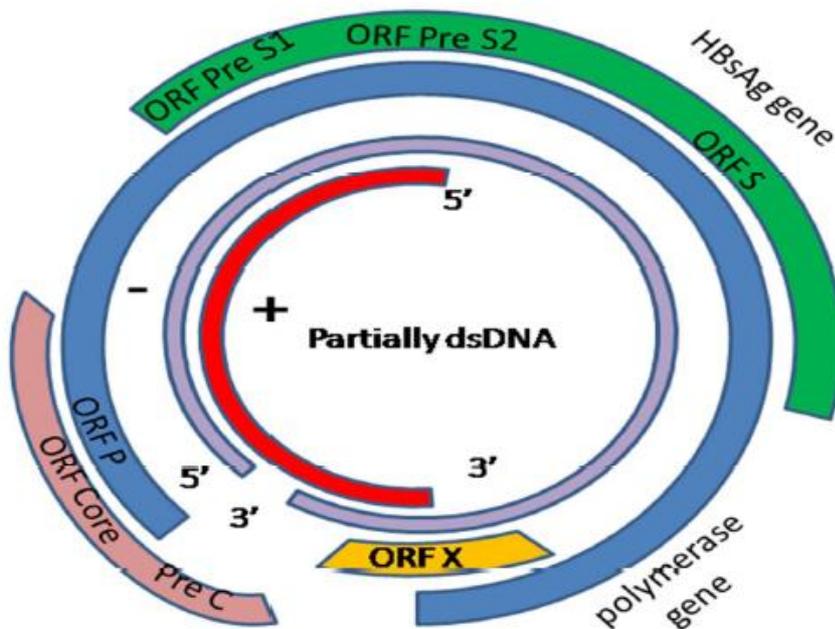


Figure 6 : Organisation du génome du VHB

Le VHB réplique son ADN génomique par une étape de transcription inverse et le taux d'erreurs spontanées de la transcriptase inverse conduit à la production de mutations qui peuvent soit s'accumuler, soit être sélectionnées au cours de l'infection.

La diversité du génome viral qui permet actuellement de distinguer 8 génotypes du VHB, de A à H pourrait être responsable de la sélection de mutants échappant à une réponse immune anti-HBe (tels que les mutants de la région pré-C), à une réponse anti-HBs (tels que les mutants du gène de surface), à une réponse T cellulaire dirigée contre la capsid (tels que les mutants du gène C codant la capsid).

c- Viabilité et résistance physico-chimique :

- A l'extérieur de l'hôte, le VHB survit dans le sang pendant plusieurs semaines, et sur les surfaces au moins 7 jours à 25°C.
- Sensible à de nombreux désinfectants : l'hypochlorite de sodium à 0.5%, à l'éthanol à 70 %, au glutaraldéhyde à 2 %, et au formaldéhyde.
- Stable à 37°C pendant 60 min et à -70°C pendant des années. Il est détruit à une température supérieure ou égale à 60°C.
- L'exposition de produits sanguins aux U.V ne détruit pas l'Ag HBs.

d- Contagiosité :

- La dose infectieuse est inconnue et la virémie peut être importante jusqu'à 10^8 particules infectieuses par ml de sérum.
- La contagiosité est maximale entre 1 et 3 mois après la contamination et persiste tant que l'ADN du VHB est détectable (contagiosité faible si la charge virale $< 10^4$ UI/mL).

e- Incubation :

Durée habituelle de 24 à 180 jours (moyenne de 60 à 90 jours), cette période varie selon la quantité de virus dans l'inoculum et le mode de transmission, avec apparition de l'AgHBs en moyenne 2 semaines après le contage.

2) Mode de transmission :

Le VHB est 10 fois plus infectieux que le VHC et 100 fois plus que le VIH.

Il peut se transmettre de quatre façons différentes :

a- Transmission sexuelle :

Le VHB se transmet très facilement par des rapports non protégés avec une personne porteuse de l'Ag HBs du VHB. Le risque augmente avec le nombre de partenaires sexuels, les années d'activité sexuelle, les autres IST, et le type de rapport notamment les rapports anaux réceptifs [16].

b- Transmission parentérale :

Le virus de l'hépatite B peut être transmis par transfusion de sang ou de produits sanguins provenant de porteurs de VHB ou par du matériel souillé : toxicomanie, tatouage, acupuncture, matériel mal stérilisé.

Le risque professionnel : ce mode de transmission peut toucher le personnel soignant, lors d'accident d'exposition au sang.

c- Transmission horizontale : [16]

Elle résulte le plus souvent du contact de lésions cutanées ou muqueuses avec du sang contaminé, ou le partage d'objets tels que brosse à dents, rasoir, etc...

d- Transmission périnatale :

Elle se produit habituellement au moment de l'accouchement. La transmission in utéro est relativement rare et représente moins de 2% des infections périnatales dans la plupart des études. Rien n'indique que le VHB se transmet par l'allaitement maternel [17].

3) Histoire naturelle de l'infection par le VHB :

Lors de l'infection virale B aiguë, près de 75% des patients sont asymptomatiques ou pauci symptomatiques. Seulement 1% développent une hépatite fulminante, tandis que 90 à 95% guérissent sans séquelles et 5 à 10% évoluent vers la chronicité [18].

Par ailleurs le taux de passage à la chronicité est bien plus élevé lorsque la contamination a lieu pendant l'enfance, même si la maladie initiale est cliniquement asymptomatique.

On explique ce risque élevé par le fait que, à la naissance, le système immunitaire n'est pas suffisamment mature pour être capable de développer une immunité antivirale. Les données du tableau n°1 montrent que l'âge au moment de la contamination est le facteur essentiel déterminant le risque de portage chronique du virus.

Tableau 1 : Evolution de l'infection à VHB selon l'âge [25].

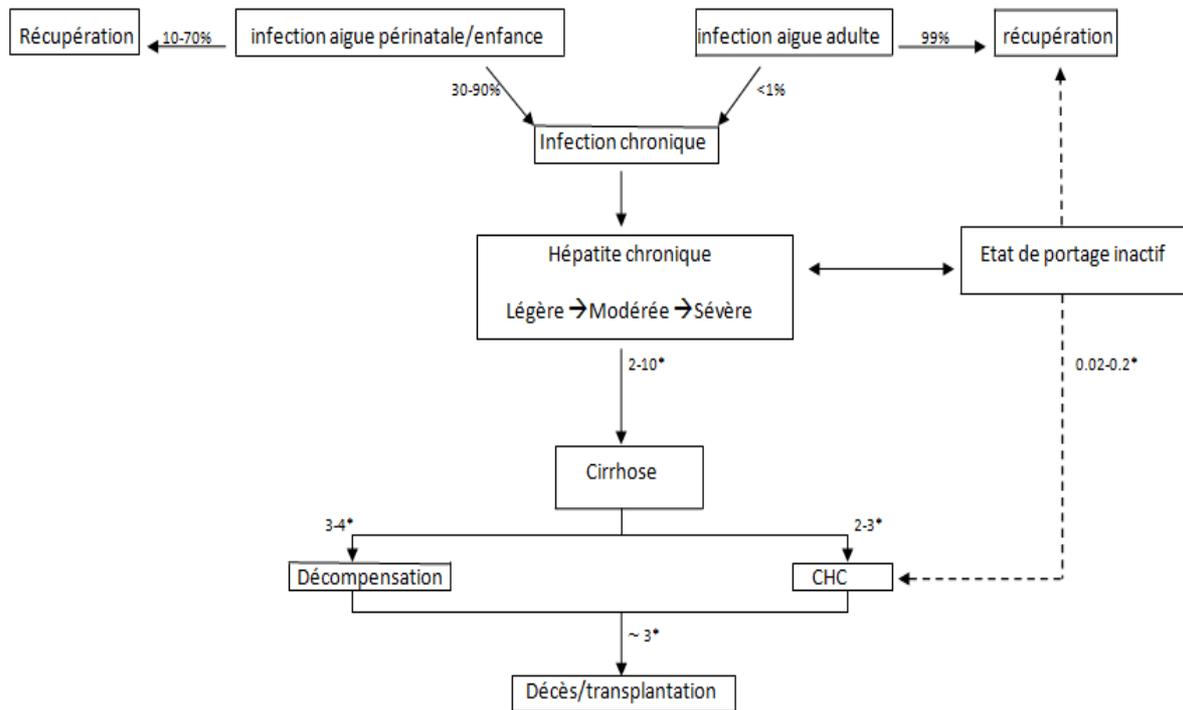
Age	Pourcentage de formes symptomatiques	Pourcentage de passage à la chronicité
Naissance	0	90
0 - 6 mois	0	80
7 - 12 mois	0	50
1 - 4 ans	10	30
> 5 ans	30 à 50	5 à 10

L'évolution clinique et le pronostic de l'infection par le VHB sont donc fortement influencés par l'âge au moment de la contamination, le taux de réplication du VHB et le statut immunitaire de l'hôte.

L'hépatite B chronique est définie par l'association d'une infection virale B chronique et une atteinte histologique nécrotico-inflammatoire et fibrosante [18].

Trois étapes caractérisent classiquement l'évolution de la maladie [19]:

- Ø Une première phase : dite d'immunotolérance (le virus est toléré par l'organisme), caractérisée par une réplication intense du virus, les malades sont positifs pour l'antigène "e" du VHB (Ag HBe) et ils ont des transaminases normales ou très légèrement augmentés et des lésions histologiques hépatiques de nécrose et d'inflammation absentes ou minimales (dure 1 -15ans) indiquant l'absence de réponse immunitaire ou une réponse minimale de l'hôte vis-à-vis des hépatocytes infectés. Après une période de positivité pour l'Ag HBe de durée variable selon l'âge au moment de la contamination, la tolérance immunitaire au virus est perdue et les malades entrent alors dans la phase immunoactive.
- Ø Une seconde phase : dite de «clairance immunitaire» ou «immunoactive» caractérisée par une réplication moins importante du virus mais des lésions histologiques importantes, actives, s'accompagnant d'une élévation importante et chronique des transaminases.
- Ø Une troisième phase : dite «faible réplication» correspond au statut de «porteur inactif de l'Ag HBs». Elle se détermine par la présence de l'Ag HBs, et par la survenue d'une rémission spontanée avec une réplication virale faible ou absente suivie dans le cas du virus «sauvage» de la perte de l'AgHBe, de l'apparition de l'anti-HBe et de la normalisation des transaminases, aboutissant à un portage inactif du virus avec des lésions histologiques caractérisées le plus souvent par une cirrhose non active.



* Incidence pour 100 personne-années

Figure 7 : Evolution potentielle de l'infection par le virus de l'hépatite B. [20]

Le CHC se développe principalement sur des lésions de cirrhose, bien qu'une simple hépatite chronique non cirrhotique et peu agressive puisse en favoriser le développement [21].

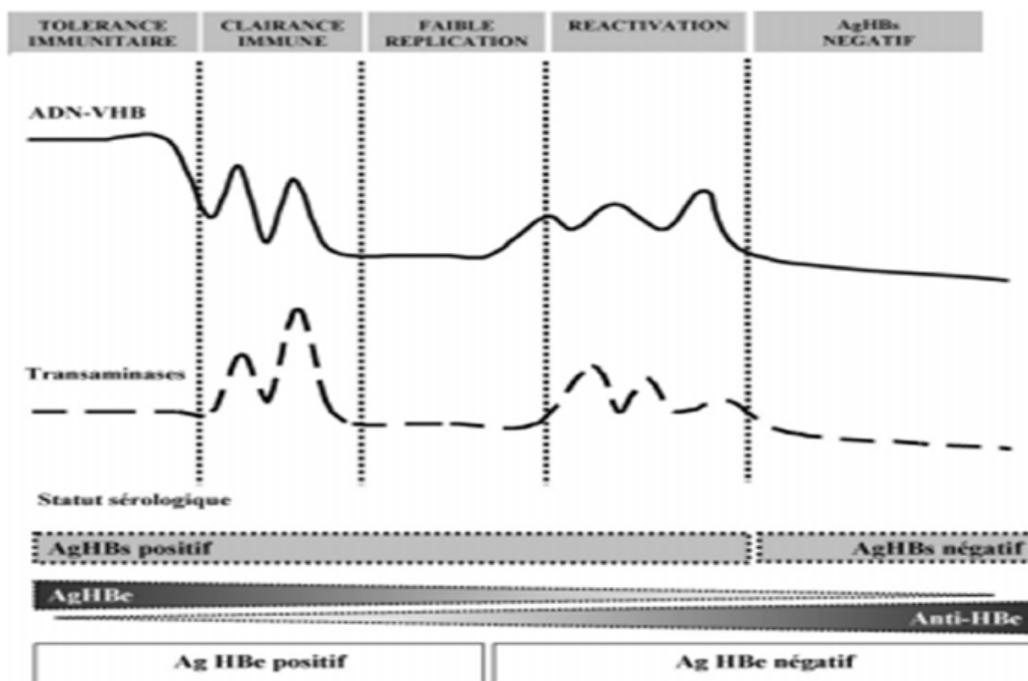


Figure 8 : Histoire naturelle de l'hépatite virale B chronique [22].

III- Physiologie hépatique [11]

La cellule hépatique est incontestablement l'élément cellulaire le plus adaptable de l'organisme. En même temps qu'elle possède des fonctions exocrines et endocrines, elle synthétise et stocke certaines substances, elle en détériore d'autres, elle en transporte encore d'autres.

1)Synthèse protéique

La cellule hépatique assure la synthèse non seulement de ses protéines de structure, mais également de protéines destinées à être excrétées telles que l'albumine, la prothrombine, le fibrinogène du plasma sanguin qui sont libérés progressivement dans le sang.

2)Fonction métabolique

L'hépatocyte est capable de transformer les lipides et acides aminés en glucose grâce à un processus enzymatique complexe appelé néoglucogénèse .Il demeure également le principal site de la désamination des acides aminés dont la conséquence est la production d'urée. Il est le seul organe à éliminer le cholestérol suite à sa dégradation en acides biliaires.

3)Stockage des métabolites

Les lipides et les hydrates de carbone sont stockés dans le foie sous forme respectivement de graisses et de glycogène. Le foie est aussi le plus important régulateur de glycémie dans le sang. En effet il est le seul organe à passer de producteur à stockeur de glucose. Le foie est aussi considéré comme un compartiment important de stockage des vitamines.

4) Sécrétion de la bile

La production de bile réalise une fonction exocrine en ce sens que l'hépatocyte transforme et excrète dans les canalicules biliaires ses constituants puisés dans le sang.

5) Détoxification et inactivation

Divers médicaments peuvent être inactivés par oxydation, méthylation et conjugaison.

6) Fonction hématologique

Il détruit les hématies et les leucocytes vieilliss, ainsi que certaines bactéries présentes dans le sang. Il transforme la bilirubine libre (toxique) en bilirubine conjuguée (non toxique).

7) La régénération hépatique

Bien que les cellules hépatiques se renouvellent suivant un rythme assez lent, le foie possède une capacité de régénération extraordinaire. Une perte de tissu hépatique, due à une action toxique ou un acte chirurgical, déclenche un mécanisme caractérisé par une division des hépatocytes, jusqu'à la restitution complète.

IV- Histologie du foie

Le foie est organisé en unités structurales appelées lobules hépatiques. Ces derniers ont une forme hexagonale irrégulière et sont séparés entre eux par de fins septa de tissu collagénique de soutien. Aux coins de l'hexagone, on peut trouver 3 à 6 espaces appelés espaces portes. Ces derniers sont constitués d'une branche de l'artère hépatique, d'une de la veine porte et d'un canal biliaire.

Le lobule hépatique est centré par une veine dite veine Centrolobaire. Par ailleurs, de la périphérie du lobule au centre, on trouve des travées dénommées travées de Remak , qui ont une disposition radiaire et sont essentiellement constituées d'hépatocytes, de cellules endothéliales et de macrophages ou cellules de küpffer. Entre les travées cheminent des capillaires sinusoides. Le sang provenant des espaces portes converge par les sinusoides vers les veines centro-lobaires, puis ces dernières se jettent dans les veines sus hépatiques. A l'opposé, la bile circule par voie centrifuge pour rejoindre les canaux biliaires des espaces portes [10].

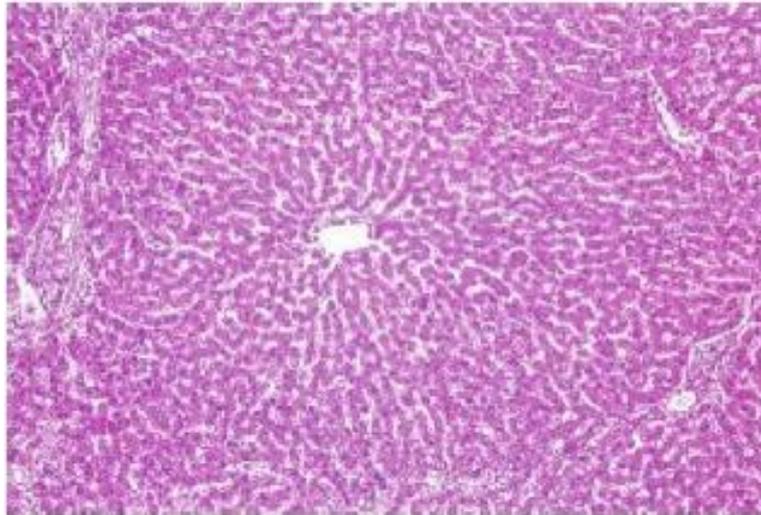


Figure 9 : Foie, aspect histologique normal. Illustration d'un lobule hépatique centré par une veine Centro-lobulaire et délimité par les espaces porte[10].

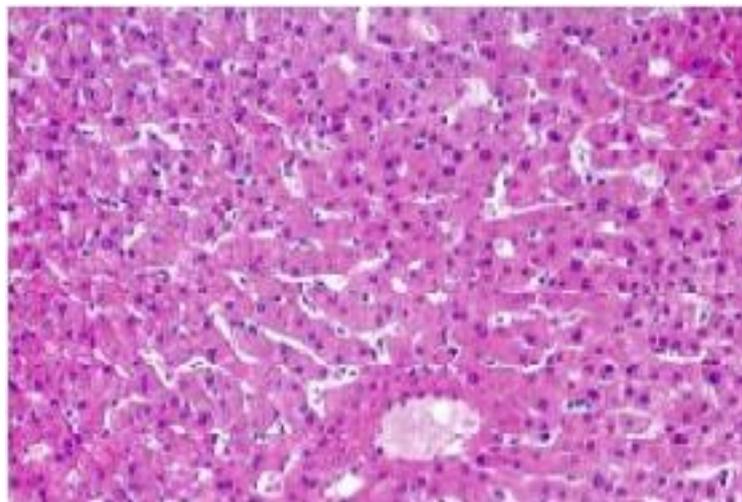


Figure 10 : Foie, aspect histologique normal. Parenchyme hépatique au moyen grossissement avec mise en évidence des travées hépatocytaires et des sinusoides [10].

V- Rappel PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CIRRHOSE [22, 23]

Normalement, la matrice extracellulaire hépatique est constituée de faibles quantités de collagène, de glycoprotéines non collagéniques, de protéoglycanes et de fibres élastiques, synthétisées par les cellules stellaires du foie.

Il existe un mécanisme de régulation qui permet d'obtenir un équilibre entre la production de ces protéines naturelles (fibrogénèse) et leur dégradation (fibrolyse). En cas d'agression chronique du foie, il y a une destruction hépatocytaire et une stimulation des cellules stellaires; ces cellules étoilées stimulées vont être responsables d'une hyperproduction des substances fibrosantes précédentes dépassant les capacités de dégradation. C'est ce déséquilibre entre fibrogénèse et fibrolyse au profit de la fibrogénèse qui aboutit à la formation d'une fibrose extensive.

Pour compenser la destruction des hépatocytes, il se produit une régénération des hépatocytes restants, mais du fait de la fibrose, cette régénération des hépatocytes n'aboutit plus à la reconstitution de lobules normaux, mais à la formation d'amas d'hépatocytes ayant perdu leurs connexions vasculaires et biliaires normales; c'est à ces amas d'hépatocytes qu'on donne le nom de nodules de régénération.

Il résulte de ce bouleversement architectural du foie,

Ø d'une part une diminution de la masse fonctionnelle hépatique et de la qualité des échanges entre le système vasculaire et les espaces intercellulaires avec comme conséquence une insuffisance hépatocellulaire, qui associe à divers degrés:

- diminution des fonctions de synthèse, d'où résultent:
 - hypo prothrombinémie par diminution de la synthèse des facteurs de coagulation par le foie.
 - baisse de facteur V dont la synthèse est indépendante de la vitamine K1.

- hypo albuminémie et hypocholestérolémie
 - diminution des fonctions d'épuration et des fonctions biliaires;
- Ø d'autre part une hypertension portale (HTP) par bloc intra hépatique en rapport avec la fibrose et les phénomènes vasomoteurs intra hépatiques: diminution de la production intra hépatique de monoxyde d'azote (NO) (vasodilatateur) et augmentation de la synthèse intra hépatique d'endothéline (vaso constricteur).

Les signes cliniques sont :

- une circulation veineuse collatérale sous cutanée pouvant être portocave supérieure, porto cave inférieure, mixte ou réaliser un aspect dit en tête de méduse ;
- une splénomégalie liée à la stase portale.

Les signes fibroscopiques sont des varices qui se développent au niveau du bas œsophage ou de la grosse tubérosité gastrique et au niveau de l'estomac par une gastropathie hypertensive.

Elles se développent lorsque le gradient de pression entre le système porte et cave dépasse 10 mmHg. Les varices œsophagiennes apparaissent sous forme de cordons variqueux, habituellement au nombre de 4, naissant au niveau de la jonction des muqueuses gastrique et œsophagienne et se développant vers le haut jusqu'au niveau de la crosse de l'azygos. Les varices gastriques peuvent être associées aux varices œsophagiennes; elles sont visibles en rétro vision sous l'aspect de gros plis bleutés localisés au niveau de la région sous-cardiale et de la grosse tubérosité. La gastropathie de l'hypertension portale se manifeste fibroscopiquement par la présence au niveau du fundus d'un réseau réticulé blanchâtre délimitant des mosaïques érythémateuses. Ces varices présentent quelques fois des signes rouges à leur surface.

VI- Rappel anatomo-pathologique

Seul l'examen anatomopathologique du foie permet de poser le diagnostic de cirrhose avec certitude.

1) Aspect macroscopique

Le volume du foie cirrhotique peut être augmenté (cirrhose hypertrophique avec un foie pesant 2 à 3 kg), normal ou diminué (cirrhose atrophique de Laennec avec un foie pesant moins de 1 kg), parfois mixte (cirrhose atropho hypertrophique). Sa consistance est ferme, son bord inférieur tranchant avec une coloration variable pouvant aller du brun au roux par imprégnation biliaire, parfois jaune claire (due à la stéatose associée). Sa surface est irrégulière, déformée par les nodules. Selon la taille des nodules on distingue: les cirrhoses micronodulaires (nodules < 3mm), les cirrhoses macronodulaires (nodules > 3mm) et les cirrhoses mixtes associant macro et micronodules. Cependant la cirrhose micronodulaire peut évoluer vers celle macronodulaire.

2) Aspect microscopique

La cirrhose se définit en anatomopathologie par l'association de trois lésions : les lésions hépatocytaires, la fibrose mutilante et la présence de nodules de régénération toujours associés à cette fibrose. Ces lésions fondamentales sont diffuses à toute la glande bouleversant profondément l'architecture vasculaire du foie. La présence d'une stéatose hépatocyttaire, de foyers d'hépatite alcoolique aiguë et/ou de corps de Mallory est en faveur de l'origine alcoolique d'une cirrhose.

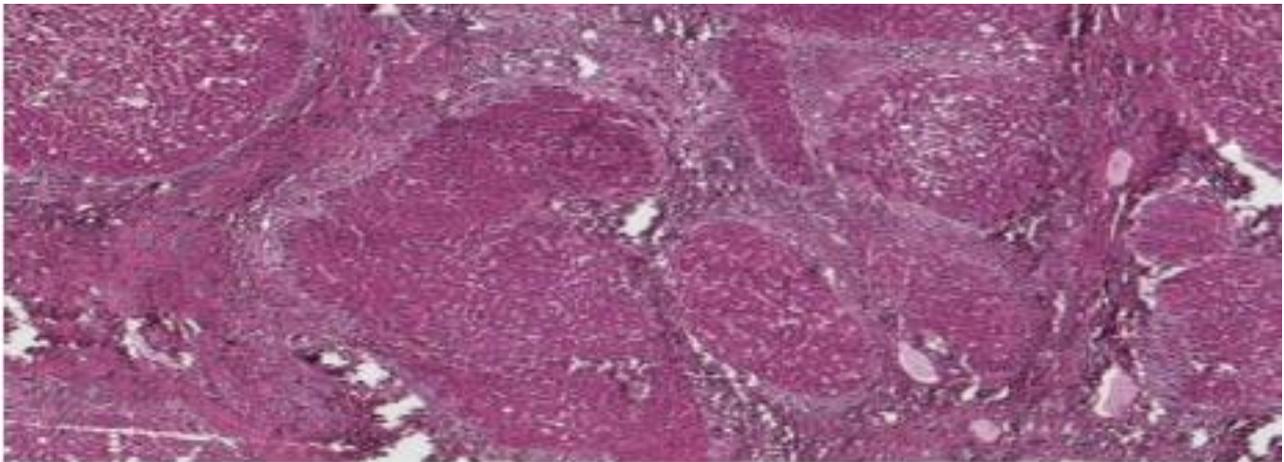


Figure 11 : Désorganisation de l'architecture normale du foie [24].

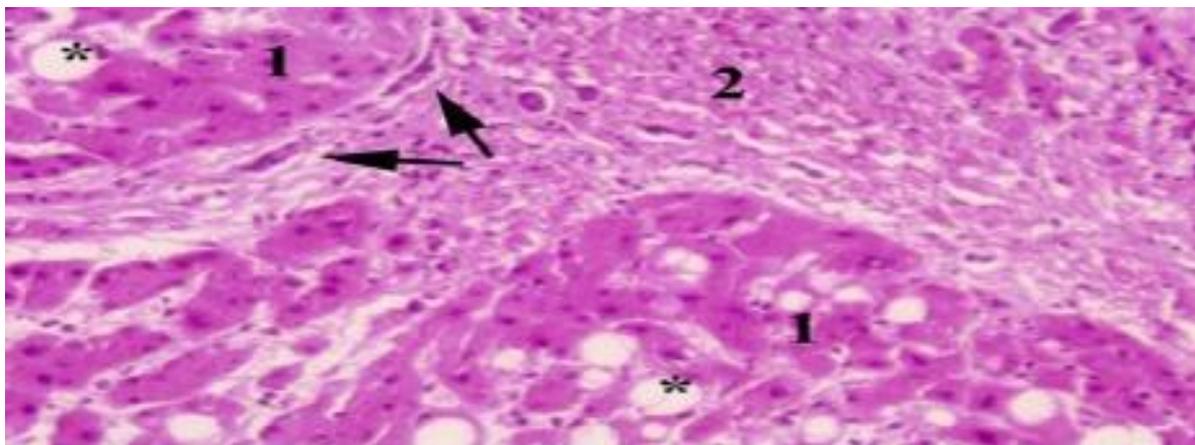


Figure 12 : 1= Nodules de régénération 2= Bande de fibrose mutilante[24]

MATERIELS

ET METHODES

Période et lieu de l'étude :

Nous avons étudié rétrospectivement les cas de 05 patients présentant une cirrhose décompensée post hépatite B chronique et ce sur la période s'étendant entre Janvier 2013 et Décembre 2016 au service de gastro entérologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Matériel utilisé :

Les données démographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies à partir des dossiers des malades hospitalisés, et des consultations du service de gastro entérologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Nous essayerons d'exposer les différentes observations de nos malades dont les résultats seront confrontés à ceux de la littérature ultérieurement.

Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude :

- Tous les patients hospitalisés pour une cirrhose compliquée confirmée par les données cliniques et paracliniques.
- Tous ces patients ayant une sérologie VHB positive découverte par la décompensation actuelle.
- Tous ces patients étaient des mutants pré-core.
- Tous ces patients n'avaient jamais reçu un traitement antiviral « patients naïfs ».
- Tous ces patients étaient VHC, VHD et VIH négatifs.

Les dossiers incomplets, non retrouvés n'ont pas été retenus.

LES OBSERVATIONS

CLINIQUES

Observations 1 :

Il s'agit d'un patient âgé de 54 ans, originaire et habitant Meknès, sans ATCD pathologiques notables, qui consulte pour hématomèse de faible abondance avec ballonnement abdominal depuis 10 jours.

A l'admission, l'examen clinique avait trouvé un patient conscient, asthénique, conjonctives décolorées, non fébrile avec un IMC = 29 kg/m².

L'examen abdominal a révélé un abdomen moyennement distendu avec présence d'une CVC et augmentation du volume abdominal, à la percussion présence d'une matité déclive qui varie avec la position du malade, à la palpation le signe de glaçon et de flot positif. Suite à cet examen le patient a été hospitalisé pour ascite abondante.

Un bilan biologique initial avait montré :

- GAJ = 0.96 g/l
- HB = 7 g/dl
- PLQ = 90 000/mm³
- ALAT = 2.5 * N
- ASAT = 3 * N
- GGT = 65 UI/l
- PAL = 216 UI/l
- ALB = 34 g/l
- BT = 11 µmol/l
- TP = 45%
- INR = 1
- CREAT = 12 mg/l
- UREE = 5 mmol/l
- Na⁺ = 130 µmol/l
- AFP = 9 ng/ml
- Charge virale = 752 970 UI/ml
- Sérologie virale B = positive

Une échographie abdominale a mis en évidence un foie dysmorphique et une ascite abondante avec signes d'HTP. La FOGD a objectivé des VO stade III.

D'après le bilan clinique et paraclinique une cirrhose décompensée post hépatite virale B a été retenue.

Le score de Child-Pugh était à 9 points (Child B), et le MELD était à 9 points également.

La conduite à tenir était :

- Prise en charge de l'anémie,
- Une ligature endoscopique des VO,
- Ponction d'ascite diagnostique (pas d'ISLA) + Prescrire les diurétiques (Spironolactone et Furosémide),
- Démarrer un traitement antiviral (Entécavir 1mg)

L'évolution sous traitement a été marquée par :

- Eradication des VO après 3 séances.
- Assèchement d'ascite après 3 mois
- Négativisation virus B après une année
- Amélioration de la fonction hépatique après une année : le score de Child était à 7 points (Child B) (TP = 55% ; ALB = 35g/l ; BT = 12 µmol/l). Le score de MELD était à 7 points également.
- Echographie abdominale de dépistage du CHC tous les 6 mois avec AFP : normal

Observations 2 :

Il s'agit d'un patient âgé de 43 ans, originaire et habitant Midelt, suivi pour diabète type 2, sous ADO, qui consulte pour hématomèse de faible abondance depuis 4 jours.

L'examen clinique à l'admission avait trouvé un patient conscient, asthénique, conjonctives décolorées, non fébrile, normo-tendu, une glycémie capillaire à 1.89 g/l avec un IMC = 30 kg/m².

L'examen abdominal a révélé la présence d'une CVC sur un abdomen distendu et une hernie ombilicale, à la percussion présence d'une matité déclive au niveau des flancs, la palpation a objectivé un signe de glaçon positif. Le patient a été hospitalisé pour hémorragie digestive haute avec ascite.

Un bilan biologique initial avait montré :

- GAJ = 1.20 g/l
- HB = 8.5 g/dl
- PLQ = 100 000/mm³
- ALAT = 2 * N
- ASAT = 3 * N
- GGT = 80 UI/l
- PAL = 390 UI/l
- ALB = 32 g/l
- BT = 22 µmol/l
- TP = 45%
- INR = 1.2
- CREAT = 8.5 mg/l
- UREE = 7 mmol/l
- Na⁺ = 136 µmol/l
- AFP = 5 ng/ml
- Charge virale = 930 160 UI/ml
- Sérologie virale B = positive

Une échographie abdominale a mis en évidence un foie hypertrophique avec contours irréguliers, diamètre du tronc porte égal à 15 mm, veine splénique dilatée, présence d'une ascite abondante et un épaissement de la paroi vésiculaire. La FOGD a objectivé des VO stade III.

D'après le bilan clinique et paraclinique une cirrhose décompensée post hépatite virale B a été retenue.

Le score de Child-Pugh était à 9 points (Child B), et le MELD était à 9 points aussi.

La conduite à tenir était :

- Prise en charge de l'anémie,
- Une ligature endoscopique des VO,
- Ponction d'ascite diagnostique (pas d'ISLA) + Prescrire les diurétiques (Spironolactone et Furosémide),
- Démarrer un traitement antiviral (Entécavir 1mg)

L'évolution sous traitement a été marquée par :

- Eradication des VO après 4 séances
- Assèchement d'ascite après 4 mois
- Négativisation virus B après une année
- Amélioration de la fonction hépatique après une année : le score de Child était à 6 points (Child A) (TP = 50% ; ALB = 38 g/l ; BT = 17 μ mol/l). Le score de MELD était à 7 points.
- Echographie abdominale de dépistage du CHC tous les 6 mois avec AFP : normal

Observations 3 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 57 ans, originaire et habitante Er-Rachidia, connue hypertendue depuis 2010, suivie au centre de santé et mise sous deux anti hypertenseurs, qui consulte pour asthénie avec altération de l'état général.

A l'admission patiente consciente, conjonctives normo-colorées, stable sur le plan hémodynamique avec un IMC = 25kg.

L'examen abdominal a révélé un foie dur, indolore, à bord inférieur tranchant et une surface lisse, avec une SMG minime.

La biologie initiale avait montré :

- GAJ = 0.90g/l
- HB = 11.5 g/dl
- PLQ = 135 000/mm³
- ALAT = 3 * N
- ASAT = 5 * N
- GGT = 55 UI/l
- PAL = 127 UI/l
- ALB = 26 g/l
- BT = 5 µmol/l
- TP = 39%
- INR = 2
- CREAT = 10 mg/l
- UREE = 8 mmol/l
- Na⁺ = 129 µmol/l
- AFP = 3 ng/ml
- Charge virale = 1066 UI/ml
- Sérologie virale B = positive

Une échographie abdominale a mis en évidence un foie de taille normale, de structure hétérogène avec des contours irréguliers et présence d'une ascite minime avec une SMG. La FOGD a objectivé des VO stade II.

D'après le bilan clinique et paraclinique une cirrhose décompensée post hépatite virale B a été retenue.

Le score de Child-Pugh était à 10 points (Child C), et le MELD était à 21 points.

La conduite à tenir était :

- Donner des bêtabloquants
- Ponction d'ascite diagnostique (pas d'ISLA) + Prescrire un diurétique (Spironolactone),
- Démarrer un traitement antiviral (Entécavir 1mg)

L'évolution sous traitement a été marquée par :

- Assèchement d'ascite après 1 mois
- Négativisation virus B après 3 mois
- Amélioration de la fonction hépatique après 6 mois : le score de Child était à 6 points (Child A) (TP = 83% ; ALB = 33 g/l ; BT = 12 μ mol/l).
- Le score de MELD était à 10 points.
- Echographie abdominale de dépistage du CHC tous les 6 mois avec AFP : normal

Observations 4 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 58 ans, originaire et habitant Meknès, ayant comme ATCD une transfusion sanguine à l'âge de 37 ans lors de son dernier accouchement, qui consulte pour douleur de l'hypochondre droit avec rougeur au niveau des deux paumes.

L'examen clinique à l'admission avait trouvé une patiente consciente, conjonctives normo-colorées, stable sur le plan hémodynamique avec un IMC = 22kg.

L'examen abdominal a trouvé à l'inspection une CVC sur une peau lisse, un foie à bord inférieur dur, douloureux avec une surface lisse. La rate de taille et sensibilité normale.

La rougeur palmaire correspondait à une érythrose palmaire.

La biologie initiale avait montré :

- GAI = 0.92 g/l
- HB = 9 g/dl
- PLQ = 105 000/mm³
- ALAT = N
- ASAT = N
- GGT = 49 UI/l
- PAL = 185 UI/l
- ALB = 33 g/l
- BT = 19 µmol/l
- TP = 53%
- INR = 1.5
- CREAT = 9.6 mg/l
- UREE = 6 mmol/l
- Na⁺ = 133 µmol/l
- AFP = 6 ng/ml
- Charge virale = 1 826 792 UI/ml
- Sérologie virale B = positive

Une échographie abdominale a mis en évidence un foie hypertrophique avec une structure hétérogène, à contours irréguliers et une ascite minime sans SMG. La FOGD a objectivé des VO stade II.

D'après le bilan clinique et paraclinique une cirrhose décompensée post hépatite virale B a été retenue.

Le score de Child-Pugh était à 8 points (Child B), et le MELD était à 11 points.

La conduite à tenir était :

- Prise en charge de l'anémie,
- Donner des bêtabloquants,
- Ponction d'ascite diagnostique (pas d'ISLA) + Prescrire un diurétique (Spironolactone),
- Démarrer un traitement antiviral (Entécavir 1mg)

L'évolution sous traitement a été marquée par :

- Assèchement d'ascite après 1 mois
- Négativisation virus B après 6 mois
- Amélioration de la fonction hépatique après 6mois : le score de Child était à 6 points (Child A) (TP = 65% ; ALB = 35g/l ; BT = 15 µmol/l).
- Le score de MELD était à 8 points.
- Echographie abdominale de dépistage du CHC tous les 6 mois avec AFP : normal

Observations 5 :

Il s'agit d'un patient âgé de 54 ans, originaire et habitant Meknès, sans ATCD pathologiques notables, qui consulte pour œdèmes des membres inférieurs et hématurie de faible abondance.

A l'admission le patient était conscient, conjonctives décolorées, dyspnéique, une tension artérielle à 130/80 mmHg avec un IMC = 27 kg/m².

L'examen des membres inférieurs trouve un œdème bilatéral, symétrique, déclive, blanc, mou, indolore, prenant le godet.

L'examen abdominal a révélé la présence d'une CVC avec augmentation du périmètre abdominal à 106 cm, présence d'une matité déclive avec signe de glaçon positif sans signes d'insuffisance cardiaque associés. Le patient a été hospitalisé pour HDH et ascite abondante.

Un bilan biologique initial avait montré :

- GAI = 0.98 g/l
- HB = 6 g/dl
- PLQ = 55 000/mm³
- ALAT = N
- ASAT = N
- GGT = 71 UI/l
- PAL = 200 UI/l
- ALB = 35 g/l
- BT = 12 µmol/l
- TP = 58%
- INR = 0.8
- CREAT = 14 mg/l
- UREE = 5 mmol/l
- Na⁺ = 135 µmol/l
- AFP = 3 ng/ml
- Charge virale = 2 540 120 UI/ml
- Sérologie virale B = positive

Une échographie abdominale a mis en évidence un foie hypertrophique à contours irréguliers, une ascite abondante avec une diminution des vitesses portes maximales. La FOGD a objectivé des VO stade III.

D'après le bilan clinique et paraclinique une cirrhose décompensée post hépatite virale B a été retenue.

Le score de Child-Pugh était à 8 points (Child B), et le MELD était à 10 points.

La conduite à tenir était :

- Prise en charge de l'anémie,
- Une ligature endoscopique des VO (bétabloquants mal tolérés),
- Ponction d'ascite diagnostique (pas d'ISLA) + Prescrire les diurétiques (Spironolactone et Furosémide),
- Démarrer un traitement antiviral (Entécavir 1mg).

L'évolution sous traitement a été marquée par :

- Eradication des VO après 4 séances.
- Assèchement d'ascite après 5 mois.
- Négativisation virus B après 18 mois.
- Amélioration de la fonction hépatique après une année : le score de Child était à 5 points (Child A) (TP = 65% ; ALB = 38 g/l ; BT = 14 μ mol/l). le score de MELD était à 7 points.
- Echographie abdominale de dépistage du CHC tous les 6 mois avec AFP : normal

Chez les 5 patients ayant une cirrhose virale B de sévérité variable, le traitement antiviral B à base d'Entécavir 1 mg s'est accompagné de plusieurs changements avant et après le traitement.

Tableau 2 : Changements au niveau de l'indéteçtabilité d'ADN du VHB et la fonction hépatique après un recul de 12 à 31 mois.

	Indéteçtabilité ADN VHB	Diminution du Score de Child Pugh (CP)	Recul
Cas 1	12 mois	2 points (9 points CP B avant TRT, 7 points CP B après 12 mois TRT)	24 mois
Cas 2	12 mois	3 points (9 points CP B avant TRT, 6 points CP A après 12 mois TRT)	27 mois
Cas 3	3 mois	4 points (10 points CP C avant TRT, 6 points CP A après 6 mois TRT)	12 mois
Cas 4	6 mois	2 points (8 points CP B avant TRT, 6 points CP A après 6 mois TRT)	14 mois
Cas 5	18 mois	3 points (8 points CP B avant TRT, 5 points CP A après 12 mois TRT)	43 mois

Tableau 3: Changements au niveau du score de MELD après un recul de 12 à 31 mois.

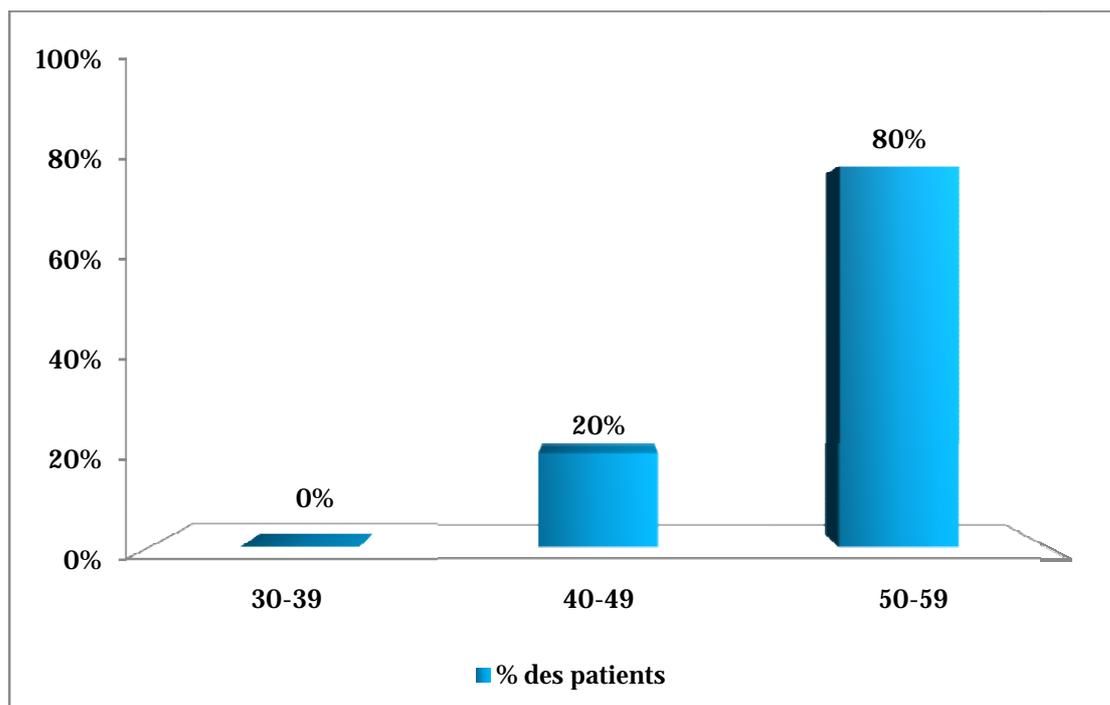
	Diminution du Score de MELD	Recul
Cas 1	2 points (9 points avant TRT, 7 points après 12 mois TRT)	24 mois
Cas 2	2 points (9 points avant TRT, 7 points après 12 mois TRT)	27 mois
Cas 3	11 points (21 points avant TRT, 10 points après 6 mois TRT)	12 mois
Cas 4	3 points (11 points avant TRT, 8 points après 6 mois TRT)	14 mois
Cas 5	3 points (10 points avant TRT, 7 points après 12 mois TRT)	43 mois

RESULTATS

I. Données épidémiologiques

A. Age :

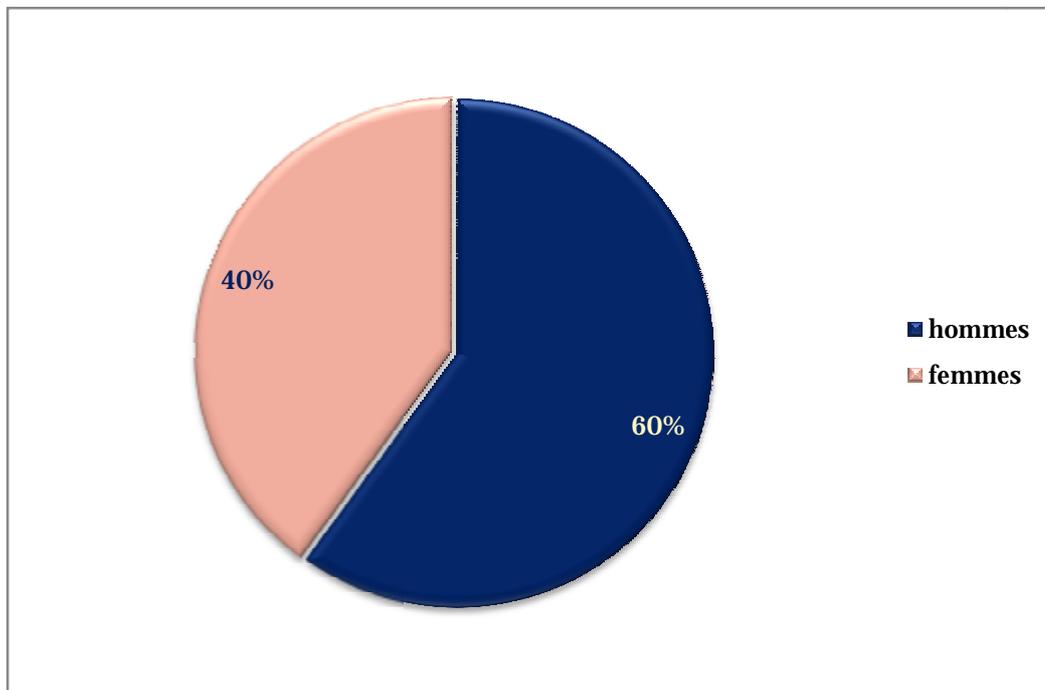
Dans notre série, l'âge oscille entre 43 ans et 58 ans, avec un âge moyen de 53 ans.



Graphique 1 : Répartition de nos patients selon la tranche d'âge.

B. Sexe :

Notre série se compose de 03 hommes et 02 femmes. On note une prédominance masculine avec un sexe ratio hommes/femmes = 1.5 (3H/2F).



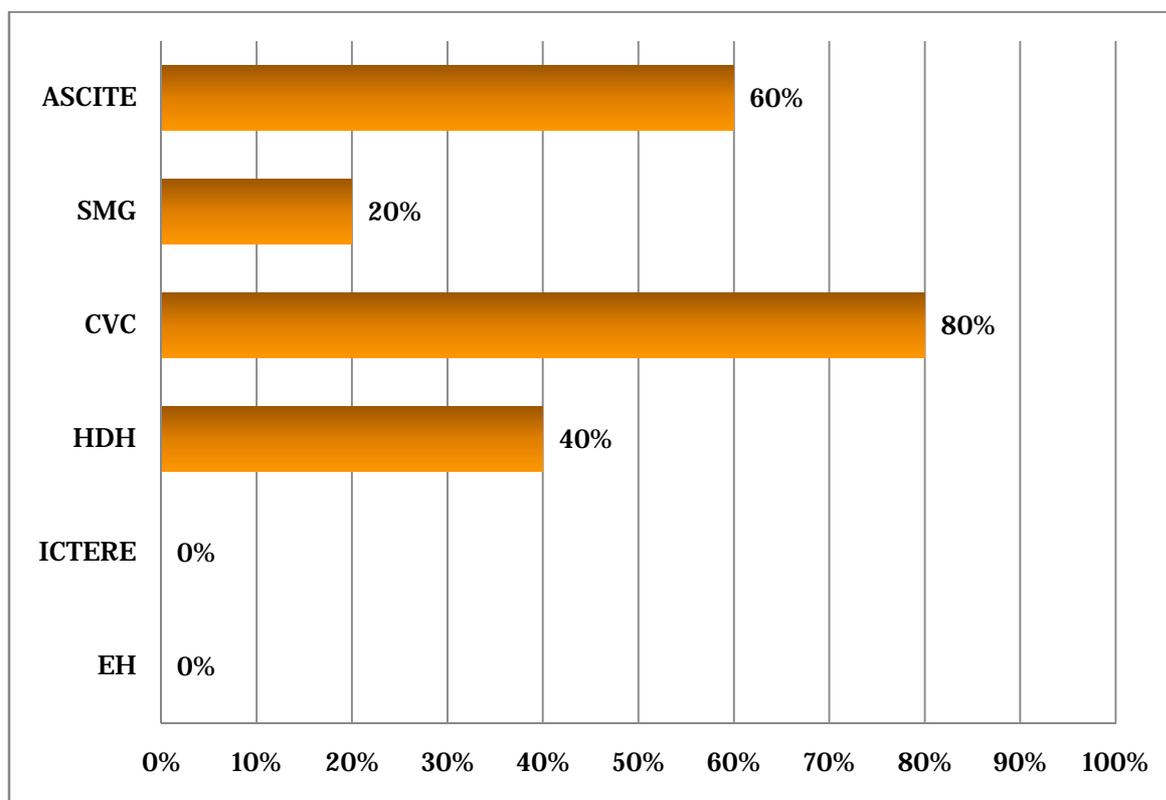
Graphique 2 : Répartition des cas selon le sexe

II. Données cliniques

Dans notre étude, la cirrhose est révélée chez tous les patients au stade de décompensation.

La CVC et l'ascite étaient les signes cliniques les plus présents dans notre série, trouvés chez 3 malades soit 60% des cas.

2 patients avaient une HDH alors qu'un patient avait une SMG.



Graphique 3 : Répartition des signes cliniques selon les malades

III. Bilan initial :

A. Biologie :

1. Hématologie :

Une anémie normochrome normocytaire a été observée dans 80% des cas, une thrombopénie dans 60%, l'hyperleucocytose n'était présente chez aucun cas.

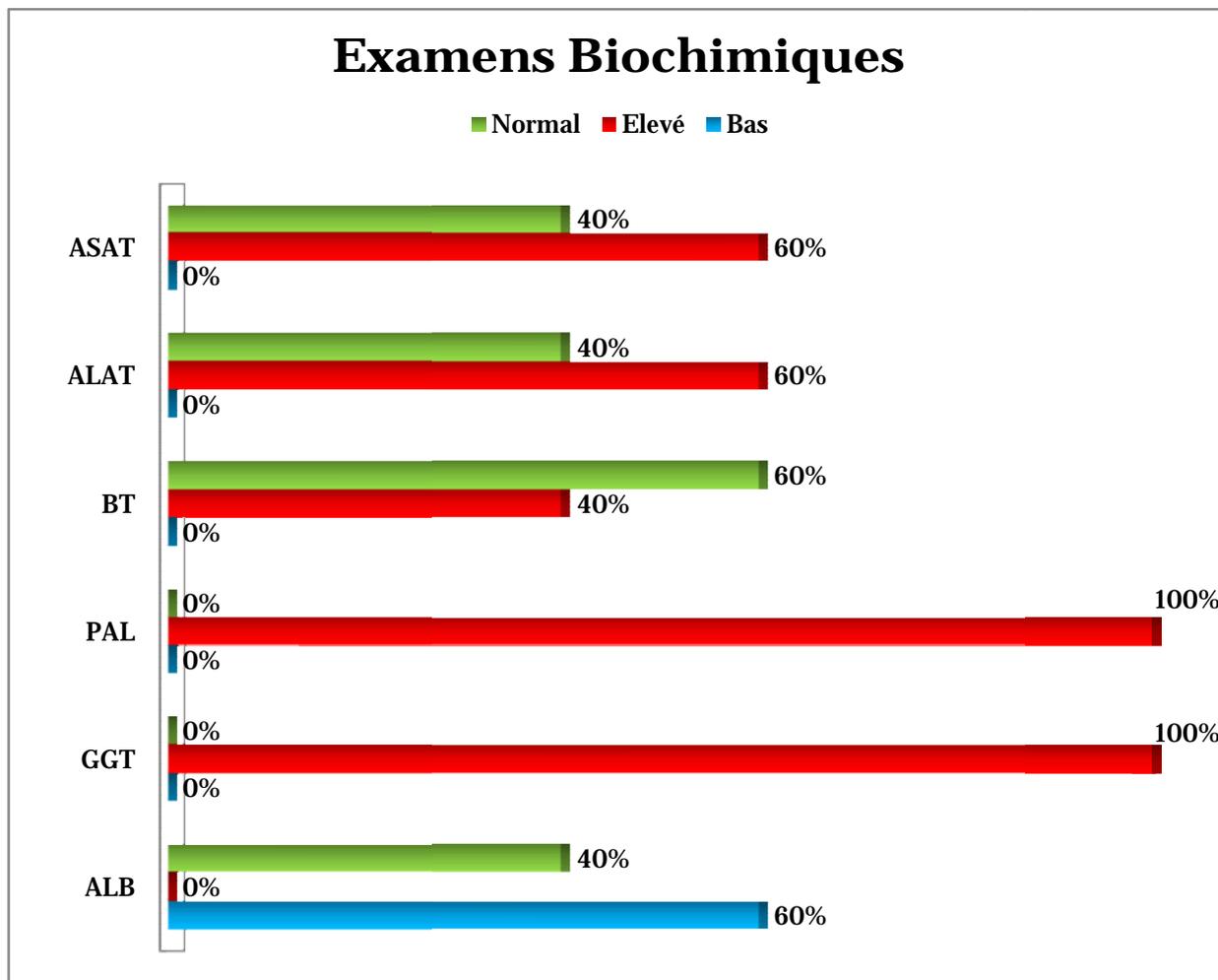
Quand au taux de prothrombine il est diminué chez tous les patients testés soit 100% des cas.

2. Biochimie :

La majorité des paramètres recherchés à la biochimie est perturbée. Les transaminases élevées chez 03 malades. Un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1 est retrouvé dans 60% des cas. Les PAL et GGT ont été augmentés chez tous les cas.

02 patients avaient une bilirubine totale élevée.

Le dosage d'albumine s'est révélé bas chez 03 malades.



Graphique 4 : Répartition en fonction des examens biochimiques

Dans le cadre de dépistage de CHC un dosage d'AFP a été demandé chez nos malades.

L'AFP a été normale chez tous les patients avant le début du traitement.

B. Virologie

Chez les patients de notre série, nous avons réalisé une étude sérologique comprenant :

- la détermination du profil sérologique (Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti HBe, Ac anti HBc) ;
- la mesure de la charge virale initiale en UI/ml ;

1. Profil sérologique:

Dans notre série, le diagnostic de l'infection chronique B a reposé sur la détection de l'Ag HBs et la détection d'Ac anti-HBc.

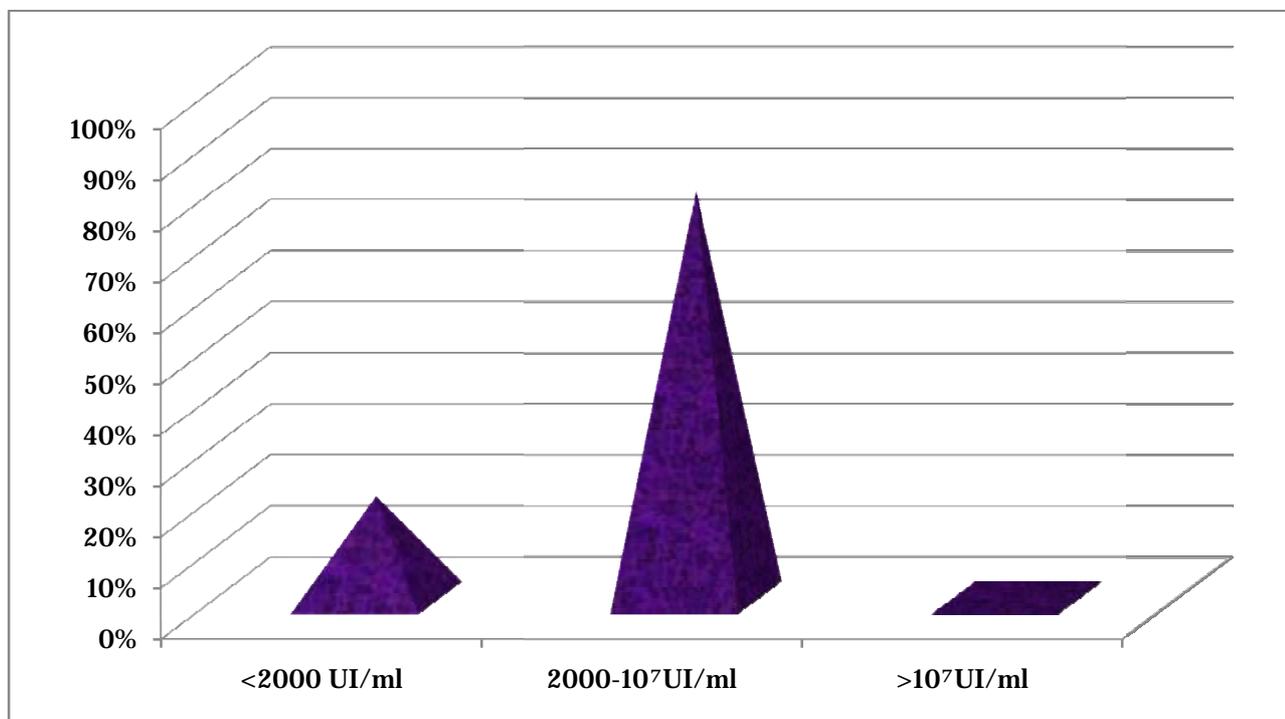
La sérologie Ag HBe/Ac anti-HBe nous a permis de distinguer les hépatites chroniques à virus sauvage des hépatites chroniques à virus mutant

Tous les patients de notre série avaient une hépatite chronique à virus mutant pré-core (Ag HBe négatif) soit 100%.

2. Détermination de la charge virale initiale:

La réplication virale a été estimée par la quantification du génome du VHB par PCR en temps réel (test AMPLICOR de ROCHE).

80% des patients avaient une charge virale comprise entre 2.000 et 10.000.000Ui/ml (7 log), 20% avaient une charge virale inférieure à 2.000Ui/ml.



Graphique 5 : Répartition selon la charge virale initiale

C. Imagerie :

1. L'échographie :

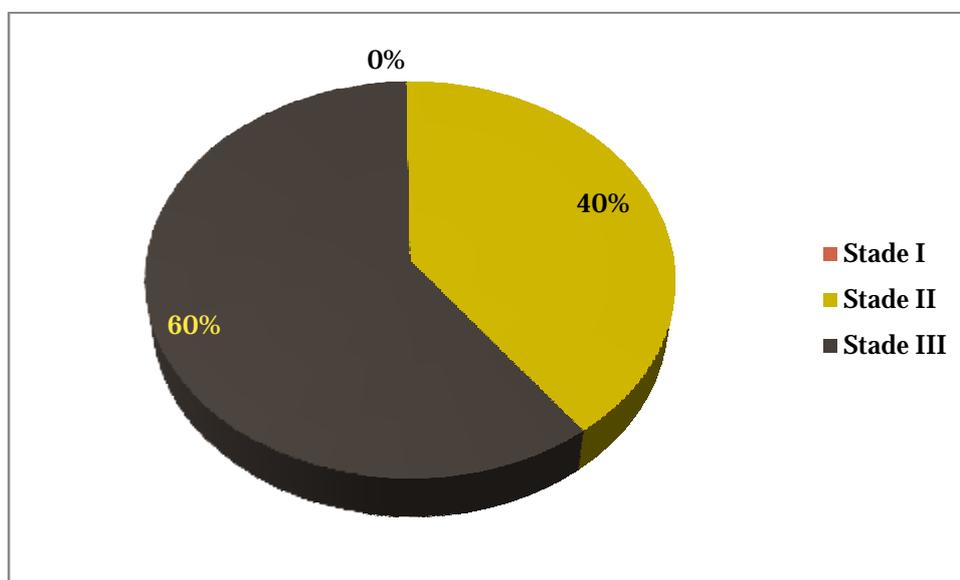
Tous nos patients ont bénéficié d'une échographie abdominale. L'hypertrophie hépatique était présente chez 60% des patients, la structure hépatique était hétérogène dans 40%. Une dysmorphie hépatique était visible dans 20% des cas. Les différents signes directs ou indirects d'HTP étaient présents chez 03 sujets soit 60% des cas. Aucun des patients n'avait des nodules hépatiques.

Une ascite abondante ou minimale était présente chez respectivement 60% et 40% des patients.

La SMG était observée seulement chez un malade.

2. FOGD

Dans notre série l'endoscopie a objectivé la présence de varices œsophagiennes chez tous les patients, 03 malades étaient classés stade III, soit 60% des cas.



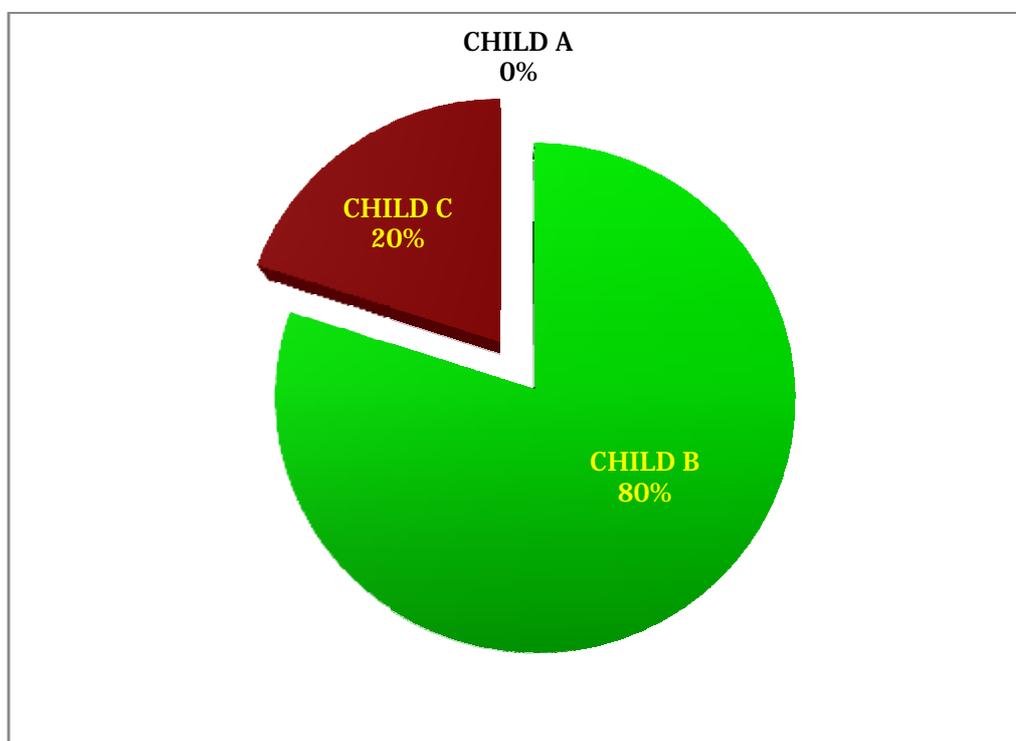
Graphique 6 : Répartition des malades selon le stade des VO.

IV. Pronostic initial

A. Score de Child Pugh :

Au terme du bilan clinique et paraclinique; la sévérité de la cirrhose a été évaluée chez tous les patients de notre série avec le score de Child-Pugh.

02 patients avaient un score à 9 et 02 autres patients un score à 8, par conséquent une prédominance du Child B était enregistrée soit 80% des cas. Un seul patient présentait un score de Child à 10 référant à 20% des cas du Child C.



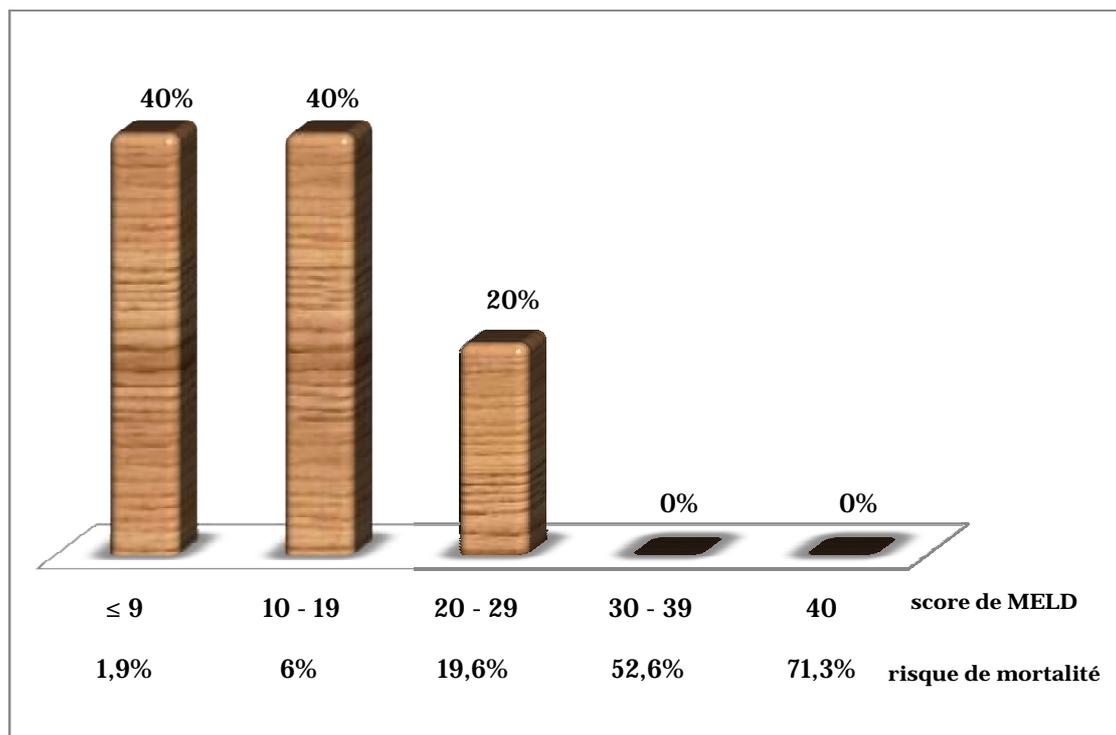
Graphique 7 : Répartition des patients selon le score de Child et Pugh

B. Score de MELD :

Dans notre série le score de MELD a été appliqué chez tous les cas pour décider quel patient doit être greffé en priorité, ainsi pour définir le risque de mortalité de 03 mois utilisé pour prédire la survie chez nos patients cirrhotiques.

Un malade avait présenté un score à 21 avec un risque de mortalité à 19.6% soit 20 % des cas de notre série.

02 malades ont présenté des scores à 11 et 10 avec un risque de mortalité de 03 mois à 6% soit 40% des cas, et un score à 9 chez 02 autres patients avec un risque à 1.9%.



Graphique 8 : Répartition des patients selon le score de MELD et le risque de mortalité de 03 mois.

V. Traitement :

A. Traitement des complications :

1. Ascite

L'assèchement de l'ascite était réussi chez tous les patients par un traitement médical. Il n'y avait pas de paracentèse évacuatrice car aucun des patients n'avait présenté ou évolué vers un grade 3 d'ascite dans notre série.

L'association de 2 diurétiques (Spironolactone + Furosémide) a été préconisée chez 03 patients ayant une ascite abondante soit 60%, avec une rémission complète à 3, 4, et 5 mois.

02 patients avec ascite minime avaient un assèchement à 2 mois de traitement par un seul diurétique (Spironolactone).

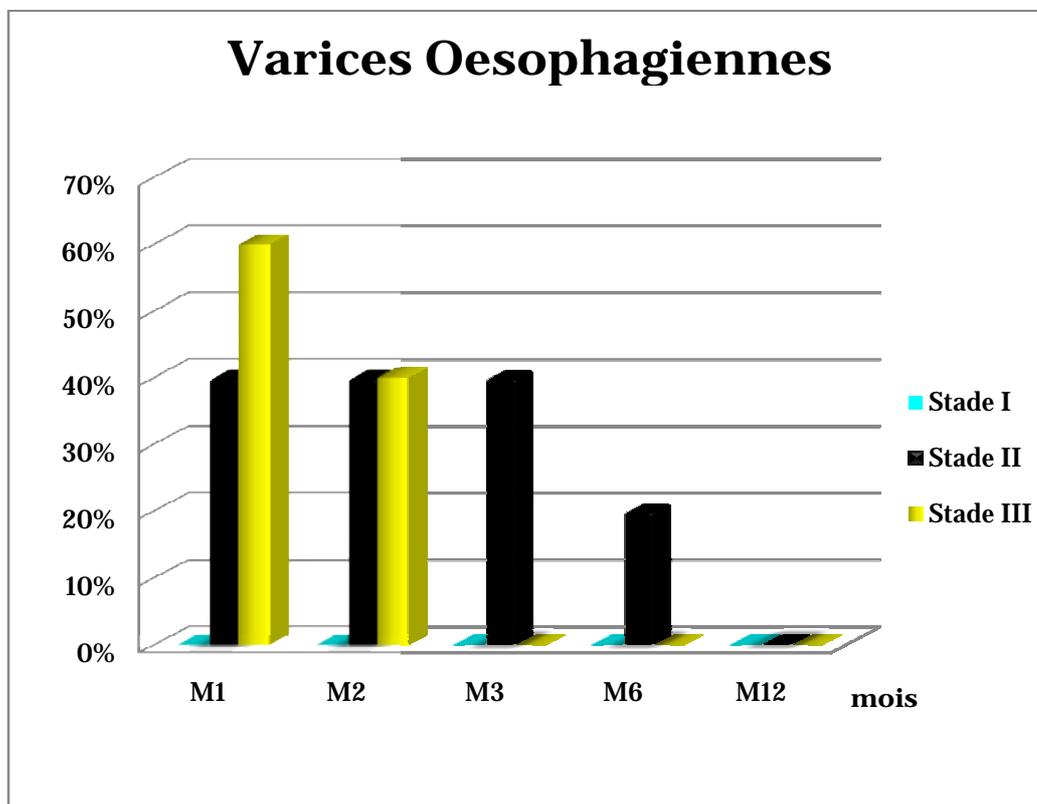
2. VO :

Dans notre série, 02 patients (40%) ont bénéficié d'une ligature des varices œsophagiennes avec mise en route d'un traitement bêtabloquant.

02 autres patients ont été mis sous traitement bêtabloquant seul (40%).

Chez 01 patient (20%) les bêtabloquants étaient mal tolérés, une ligature ultérieure a été faite.

Après un 1 an du suivi, il y avait une éradication totale des VO chez tous les cas.



Graphique 9 : Répartition des patients selon l'amélioration des VO au cours du suivi.

B. Traitement antiviral par Entécavir :

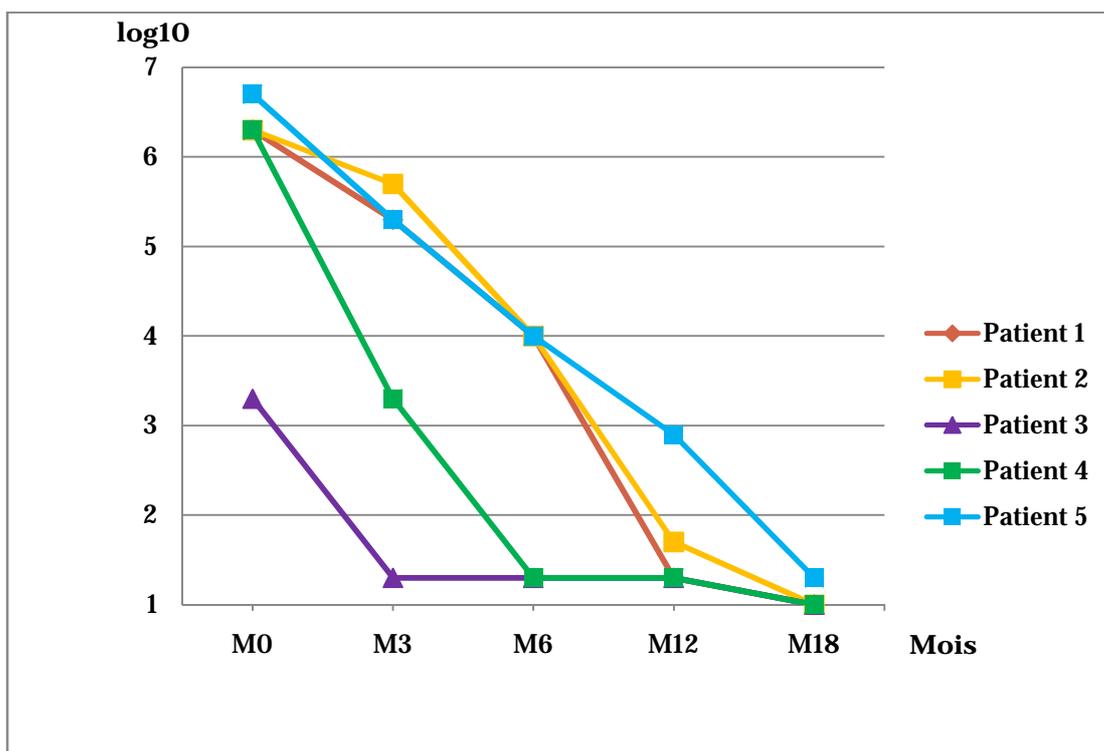
1. Dose :

Tous nos malades de notre série étaient naïfs et étaient mis sous 1mg/jour d'Entécavir.

2. Efficacité du traitement par Entécavir :

a. Réponse virologique

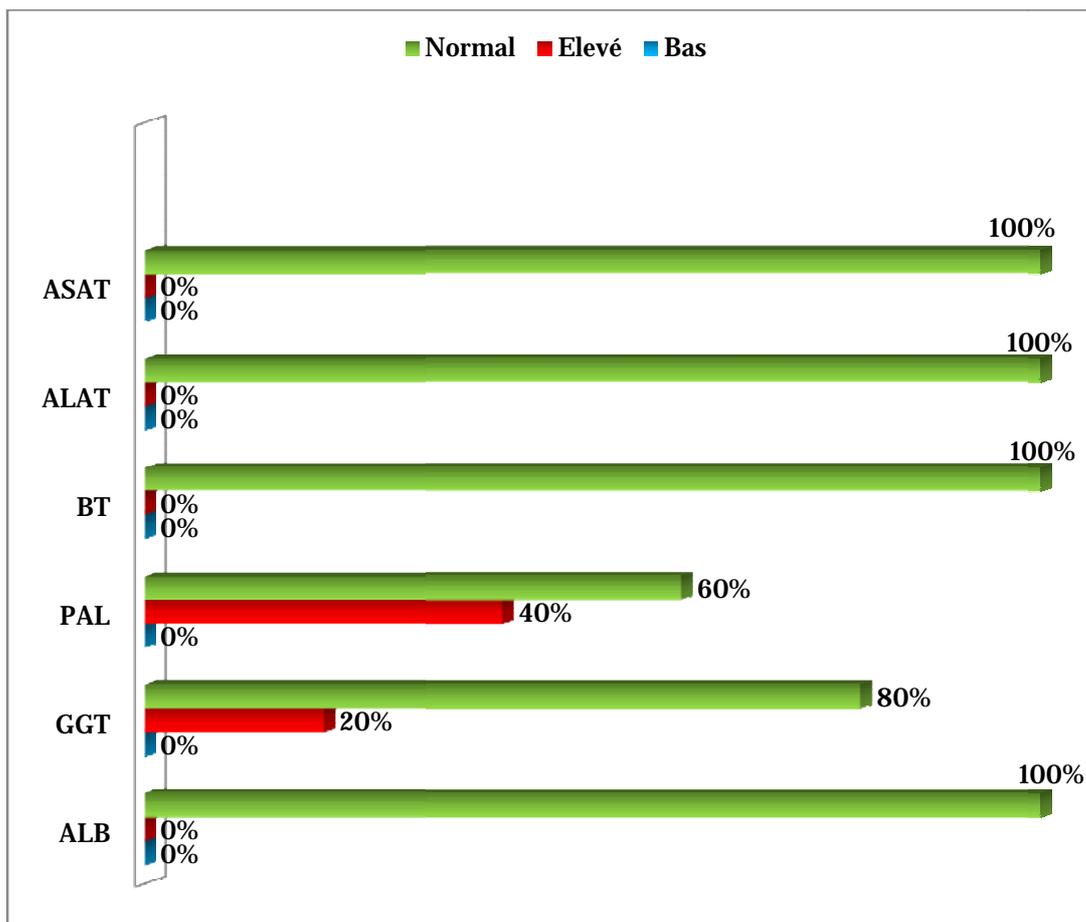
Une négativation de la charge virale a été notée chez 80 % des cas à 1an, alors qu'un seul patient n'avait une négativation jusqu'au 18^{ème} mois de traitement soit 20% des cas.



Graphique 10 : Progression de la charge virale selon chaque patient au cours du traitement.

b. Réponse biologique

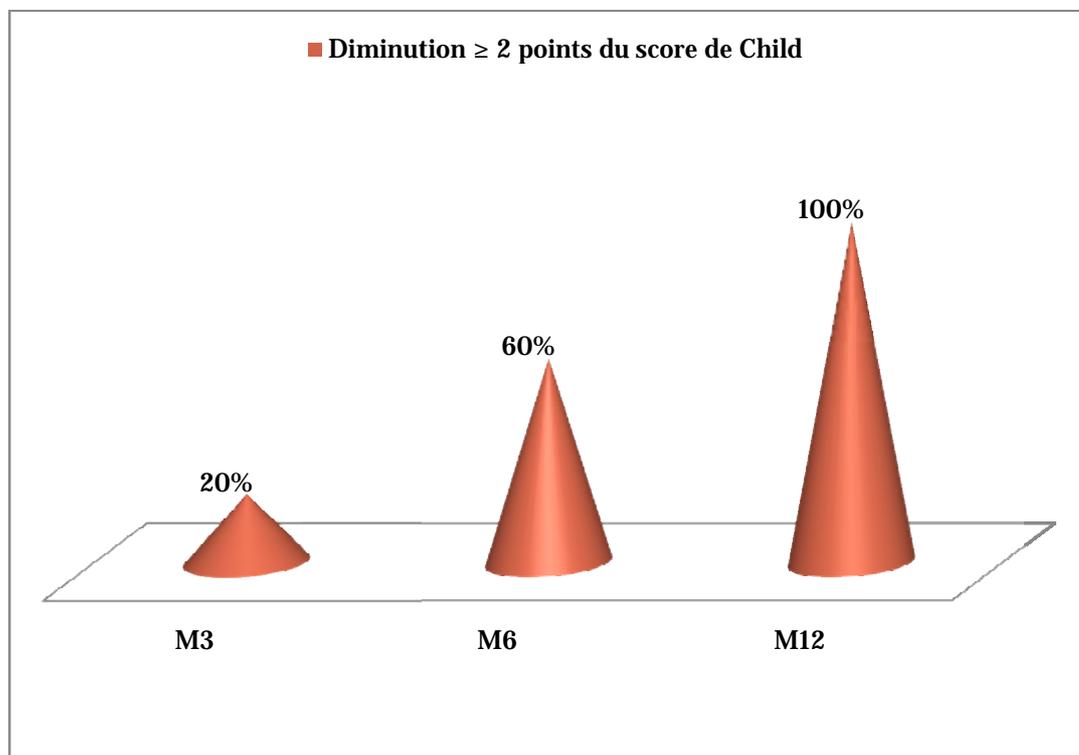
Durant le suivi on avait noté une diminution des paramètres biologiques progressivement jusqu'à une normalisation totale après une année de traitement chez 60% des cas, à l'exception des PAL et GGT qui sont restées augmentées chez 40% et 20% des cas respectivement.



Graphique 11 : Amélioration des paramètres biologiques après un an sous traitement.

c. Score Child Pugh

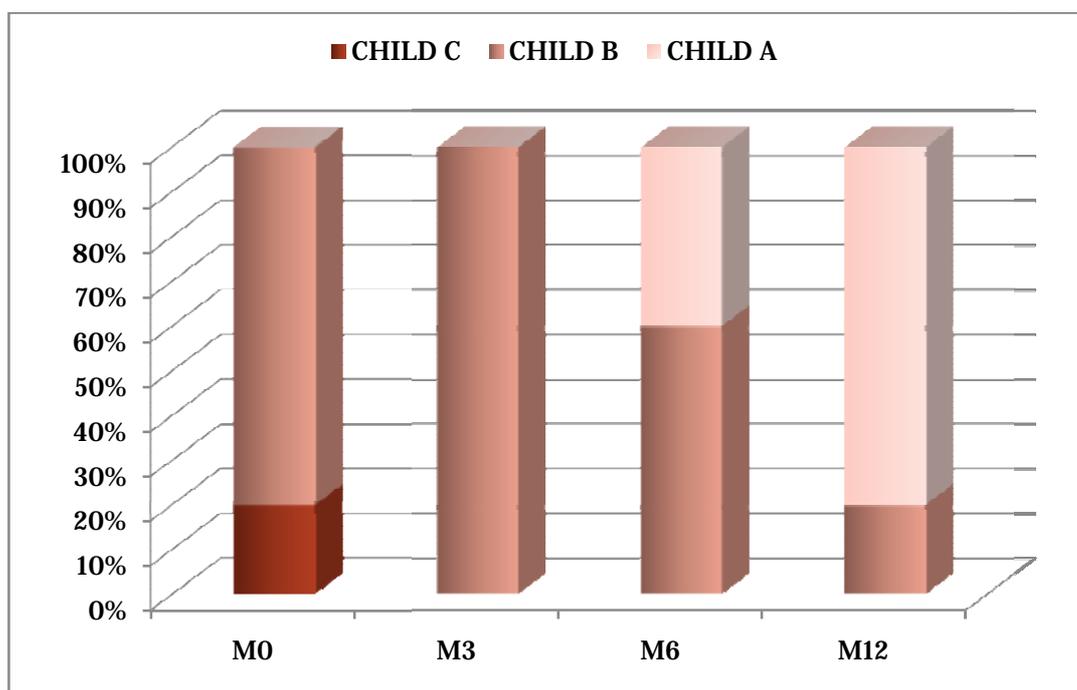
On a noté une diminution du score de Child ≥ 2 points chez tous les patients après 1 an de traitement soit 100% des cas.



Graphique 12 : Diminution du score de Child par 2 points ou plus au bout d'une année sous Entécavir.

Simultanément avec la diminution du score de Child on avait une amélioration de la classification également.

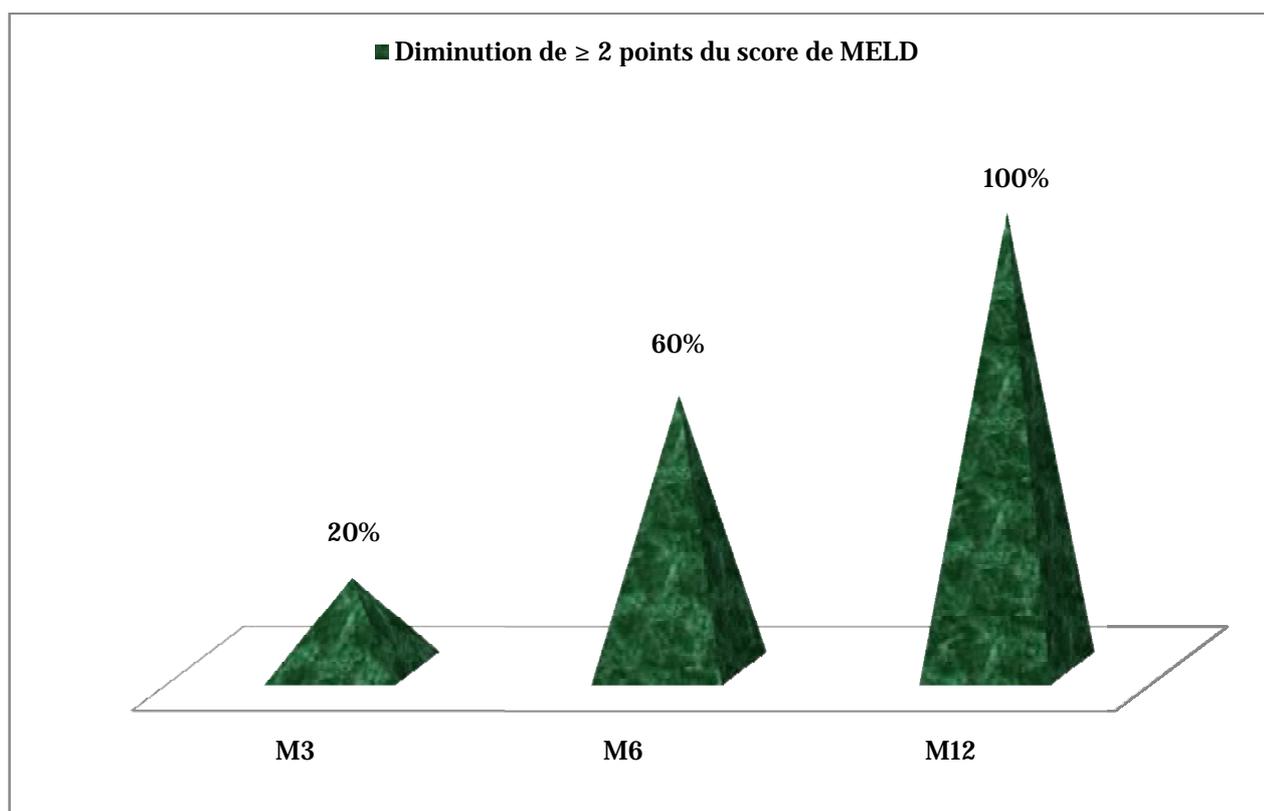
03 patients avaient un score de Child à 6 et 01 patient à 5 donc une prédominance de la classe A chez 80% des cas, avec un seul malade ayant un score à 7 soit 20 % de la classe B à 1 an de suivi.



Graphique 13 : Amélioration des classes de Child après un an de traitement.

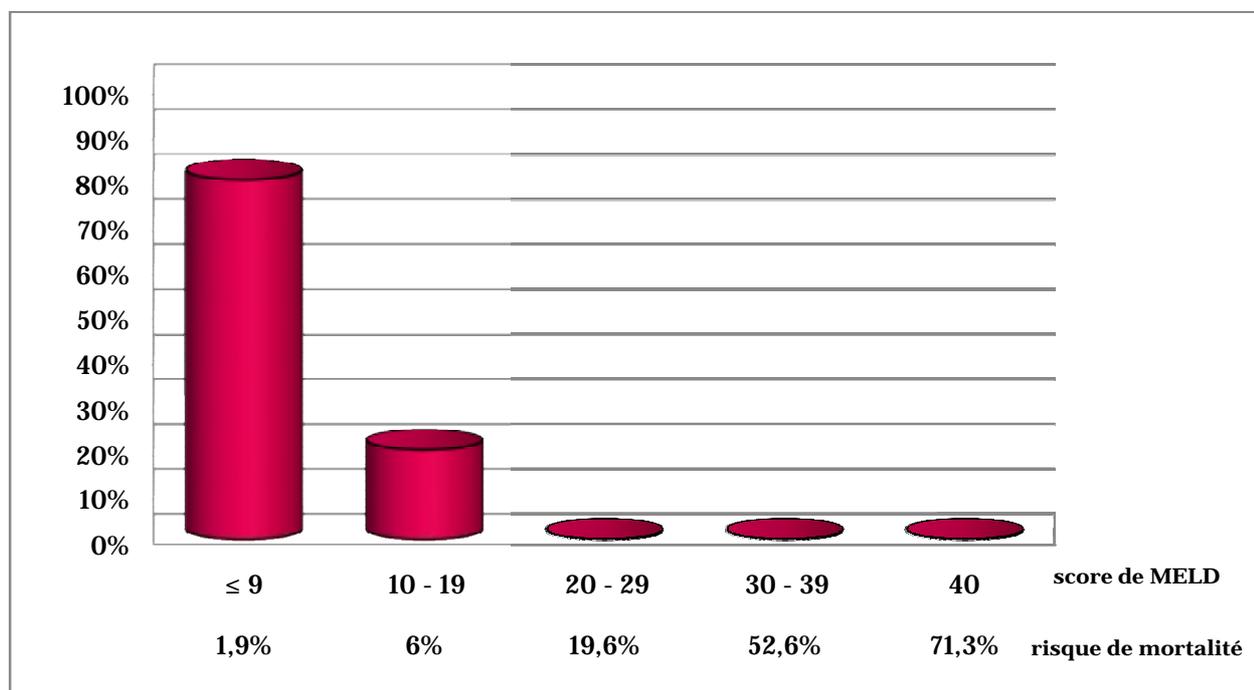
d. Score de MELD

Le score de MELD a connu une diminution progressive au cours de la période du suivi sous Entécavir, avec un taux de réduction de ≥ 2 points chez tous les patients de notre série après les 12 mois de traitement soit 100% des cas.



Graphique 14 : Taux de réduction du score de MELD après 1 an de traitement.

80% des cas avaient des scores ≤ 9 après un an de traitement équivalant à un risque de mortalité de 1.9% montrant une amélioration de la durée de survie chez nos malades.



Graphique 15 : Amélioration du score de MELD et du risque de mortalité de 03 mois à 1an de traitement.

e. Dépistage du CHC

Dans le cadre de dépistage du CHC on avait recours à une surveillance biologique et radiologique chaque 6 mois.

Le dosage d'AFP revenait normal chez tous les patients durant toute l'année de suivi sous traitement.

Les échographies de contrôle n'étaient pas en faveur du diagnostic du CHC chez tous les patients de notre série.

3. Tolérance et résistance

Dans notre série, les effets secondaires étaient absents, et aucun cas n'avait montré une résistance au cours du suivi.

VI. Décès :

Le taux de décès était nul dans notre série.

DISCUSSION

I- Epidémiologie :

1) Age :

La cirrhose survient en général entre 20 et 30 ans après le contage par le VHB. La survenue d'une cirrhose B ou de lésions sévères est un événement rare chez l'enfant, en particulier du fait de phénomènes de tolérance pour les infections acquises en période néo et périnatale, mais il existe un risque d'aggravation après l'adolescence.

La moyenne d'âge chez nos patients est de 53 ans en concordance avec les données de la littérature [36, 38, 45] reflétant la contamination fréquente au Maroc par ce virus et l'évolution à bas bruit de cette affection, ce qui souligne l'intérêt du dépistage et de la vaccination ciblant surtout les jeunes.

2) Sexe:

Les études d'incidence et de suivi de cohorte de malades cirrhotiques confirment toutes la prédominance masculine avec un sexe ratio supérieur à 1 [34, 39,43]. Ceci peut-être expliqué par la moindre fréquence des hépatopathies chroniques chez les femmes.

Il a été démontré également que le sexe masculin est un facteur de risque de survenu de cirrhose chez les patients porteurs d'hépatite virale chronique [35,56].

Dans notre série 60% des patients était de sexe masculin avec un sexe ratio de 1.5.

II- Paramètres cliniques et paracliniques :

1) Circonstances de découverte et signes cliniques:

Le diagnostic de cirrhose est souvent tardif ou méconnu. Les signes cliniques précoces sont soit fréquents mais aspécifiques, soit assez spécifiques du foie mais relativement rares. Ceci explique que la cirrhose est souvent diagnostiquée au moment des complications.

En effet, dans une étude coréenne [35], au moment du diagnostic il existait une ascite chez 56.7 % des malades, une encéphalopathie hépatique chez 4 % des malades, une hémorragie digestive chez 20.8 % des malades, un syndrome hépatorénal chez 0.5 % des malades ; ainsi, on observait une ou plusieurs complications chez 15.4% des malades.

Dans notre série, toutes les cirrhoses étaient révélées par une complication avec une circulation veineuse collatérale dans 80 %, une ascite dans 60 % des cas, une hémorragie digestive dans 40 %, et la splénomégalie était retrouvée dans 20 % des cas.

2) Paraclinique :

Biologie :

Au cours de la cirrhose, les signes biologiques sont dus principalement à l'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire et une hypertension portale. Le retentissement de ces processus sur les tests biologiques dépend essentiellement du degré de sévérité de la maladie. Au cours d'une cirrhose non compliquée, les tests biologiques sont le plus souvent normaux ou faiblement modifiés.

A l'inverse, leur altération peut révéler l'insuffisance hépatocellulaire et donc, une complication de la cirrhose (cirrhose décompensée) [25].

De très nombreuses anomalies biologiques ont été décrites au cours de la cirrhose dont les plus communes et qui ont une valeur diagnostique significative sont : albuminémie, taux de prothrombine, gammaglobulines, numération plaquettaire [148,150].

Le taux de prothrombine, à lui seul, a une très bonne performance diagnostique de cirrhose (86 %), non influencée par d'autres variables telle que l'existence d'une hépatite alcoolique et que son dosage était reproductible [150].

En cas d'hépatite chronique virale, la valeur de l'ALAT sérique est habituellement supérieure à celle de l'ASAT ; au stade de cirrhose, le rapport ASAT/ALAT s'inverse et devient supérieur à 1. Plusieurs études ont souligné la forte spécificité (80 à 100 %) d'un rapport ASAT/ALAT > 1 pour le diagnostic de cirrhose; la sensibilité de ce signe restait cependant habituellement médiocre.

La présence d'une thrombopénie (secondaire à l'hypersplénisme), habituellement inférieure à 150 000/mm³, possède également une bonne spécificité pour le diagnostic de cirrhose mais sa sensibilité reste médiocre [149].

Imagerie radiologique:

Tous les examens radiologiques (artériographie, échographie, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique) du foie ont une sensibilité qui permet d'évoquer le diagnostic de cirrhose. Toutefois, seul l'intérêt de l'échographie pour le diagnostic de cirrhose a été évalué dans de nombreuses études.

Il y a deux catégories de signes qui permettent de suspecter l'existence d'une cirrhose :

- des anomalies morphologiques hépatiques : l'hypertrophie du lobe caudé (segment I), l'hétérogénéité diffuse du parenchyme et la surface nodulaire diffuse ;

- des signes d'hypertension portale : ascite (l'échographie permet de détecter une minime quantité d'ascite insoupçonnée par l'examen clinique), splénomégalie, circulation collatérale et dilatation de la veine porte.

Dans l'ensemble, il semble que l'échographie permette de bien classer trois malades sur quatre pour le diagnostic de cirrhose. [148]

L'échographie doppler est un examen potentiellement très intéressant pour le diagnostic de cirrhose vu la multiplicité des anomalies vasculaires. La sensibilité pour le diagnostic de cirrhose est de 66% et la spécificité de 90% [148].

Dans notre série l'échographie était l'examen clé de diagnostic et était réalisée chez tous nos malades.

Endoscopie :

La fibroscopie digestive haute est indispensable dans le bilan d'une cirrhose. Elle permet en effet le diagnostic des varices, précise leur siège œsophagien ou gastrique et leur risque hémorragique, sur des critères de taille et d'aspect superficiel. Elle permet également de montrer d'autres lésions en rapport avec l'hypertension portale, telles qu'une gastropathie ou des ectasies vasculaires antrales [151]

En effet, la présence de signes endoscopiques d'hypertension portale, en particulier les varices œsophagiennes et gastriques, est un signe très spécifique (98 %) de l'existence d'une cirrhose, tout au moins dans les pays occidentaux où les causes d'hypertension portale non cirrhotique sont très rares. Cependant, seuls 15 à 25 % des malades ont des varices œsophagiennes ou cardio-tubérositaires certaines lors du diagnostic de la cirrhose, et 20 % environ n'en ont aucune. [149]

La constatation d'une gastropathie d'hypertension portale (surtout de son aspect caractéristique en mosaïque) augmenterait la performance diagnostique de l'examen. Si la spécificité de ces lésions endoscopiques pour le diagnostic de

cirrhose paraît excellente (tout au moins quand elles sont nettes), leur sensibilité reste médiocre [148,150]

Dans notre étude, tous les patients avaient des VO avec différents stades.

Actuellement les recherches tendent à recommander l'échographie endoscopique chez les patients cirrhotiques à coté de l'examen endoscopique, vu sa capacité à détecter les VO à un stade précoce que l'endoscopie ordinaire et elle permet également d'évaluer l'efficacité du traitement par ligature endoscopique [157].

La PBH :

Seul examen qui apporte le diagnostic de certitude montrant: une nécrose hépatocytaire, une fibrose et des nodules de régénération.

La PBH possède une excellente spécificité pour le diagnostic de cirrhose, mais sa sensibilité et son acceptabilité sont insuffisantes pour qu'elle soit la méthode de référence idéale, de ce fait elle n'est plus systématique [148,149] ; surtout avec l'avènement des examens récents de diagnostic non invasifs, qui permettent l'évaluation de la fibrose hépatique. Il s'agit du fibroscan et des tests sanguins à travers des scores biologiques composites. Ces nouvelles méthodes représentent des alternatives à la PBH.

- Le fibroscan: c'est une élastographie impulsionnelle ultrasonore qui permet de quantifier de façon instantanée et non invasive le degré de fibrose du foie.

Pour cela on peut engendrer une petite vibration à la surface de la peau à l'aide d'une sonde échographique modifiée, puis mesurer la vitesse de déplacement de cette vibration. Plus la vibration se déplace vite, plus le foie est dur et plus la fibrose est importante.

– Les tests sanguins:

- ✚ Le fibrotest: c'est un test sanguin non invasif associant cinq marqueurs sériques (la bilirubine totale, la GGT, l'haptoglobine, l'alpha 2-macro globine et l'apolipoprotéine A1).

L'actitest associé au fibrotest nécessite en plus le dosage des transaminases.

- ✚ Le fibromètre: c'est un test diagnostique non invasif de mesure de la sévérité de certaines maladies chroniques du foie, réalisé à partir d'une simple prise de sang. Une ordonnance de fibromètre comprend une combinaison de 4 à 9 marqueurs parmi les suivants: acide hyaluronique, alpha 2-macroglobuline, ALAT, ASAT, bilirubine totale, ferritine, GGT, glycémie, plaquettes, TP, urée. Les fibromètres sont adaptés à chaque étiologie et précisent, en plus du score de fibrose, le pourcentage de fibrose dans le foie, appelé aire de fibrose. Il existe un fibromètre pour les hépatopathies d'origine virale, alcoolique et métabolique.

Plusieurs études ont montré la fiabilité de ces différents tests avec une valeur prédictive pouvant atteindre 90 % [182-184], mais qui malheureusement ne sont pas toujours à la portée des patients.

Dans notre série tous nos patients ont été diagnostiqués au stade de décompensation à l'aide des paramètres cliniques, biologiques, radiologiques et endoscopiques, donc on n'a pas eu recours aux arguments histologiques, ni aux examens non invasifs.

III- Evolution et pronostic :

L'évaluation du pronostic de la maladie est nécessaire pour identifier les patients ayant un risque de décès rapide et les orienter précocement vers un projet de transplantation hépatique. Or ce traitement radical est d'accès limité et les praticiens sont confrontés à un paradoxe entre pénurie et demande croissante de greffons [152], d'où la nécessité de développer des marqueurs pronostiques fiables :

1) Le score de Child-Pugh :

C'est le score pronostique le plus largement utilisé en pratique courante. Il est composé de trois variables biologiques et de deux variables cliniques.

score	1 point	2 points	3 points
Bilirubine totale	< 35 µmol/l	35-50 µmol/l	> à 50 µmol/l
Albumine	≥35 g/l	28-35 g/l	< à 28 g/l
TP	≥55 %	45-55 %	< 45 %
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma hépatique
Ascite	absente	Minime	Abondante

Trois stades de gravité croissante sont à distinguer : stade A = 5-6 points ; stade B= 7-9 points ; stade C= 10-15 points.

De nombreuses études ont validé la valeur pronostique de ce score pour l'évaluation du risque de décès ou de complications de la cirrhose. Plus d'un tiers des patients classés Child C en attente de greffe vont décéder à 1 an. Le taux de survie à 5 ans des patients Child B a été évalué à 80%. Les patients Child A ont un taux de survie sans transplantation de 90% à 5 ans. Plusieurs analyses multivariées ont confirmé la valeur du score de Child-Pugh comme une variable pronostique indépendante chez les patients présentant une ascite, une rupture de varices œsophagiennes, un carcinome hépatocellulaire ou encore une encéphalopathie hépatique [153,154].

Dans une étude chinoise réalisée en 2015 sur 204 cas de cirrhose, les patients étaient classés selon Child-Pugh comme suit: le stade A dans 47,1%, le stade B dans 39,2 % et le stade C dans 13,7 % des cas [37].

Dans notre série, 80% des patients étaient classés stade B et 20% étaient classés stade C.

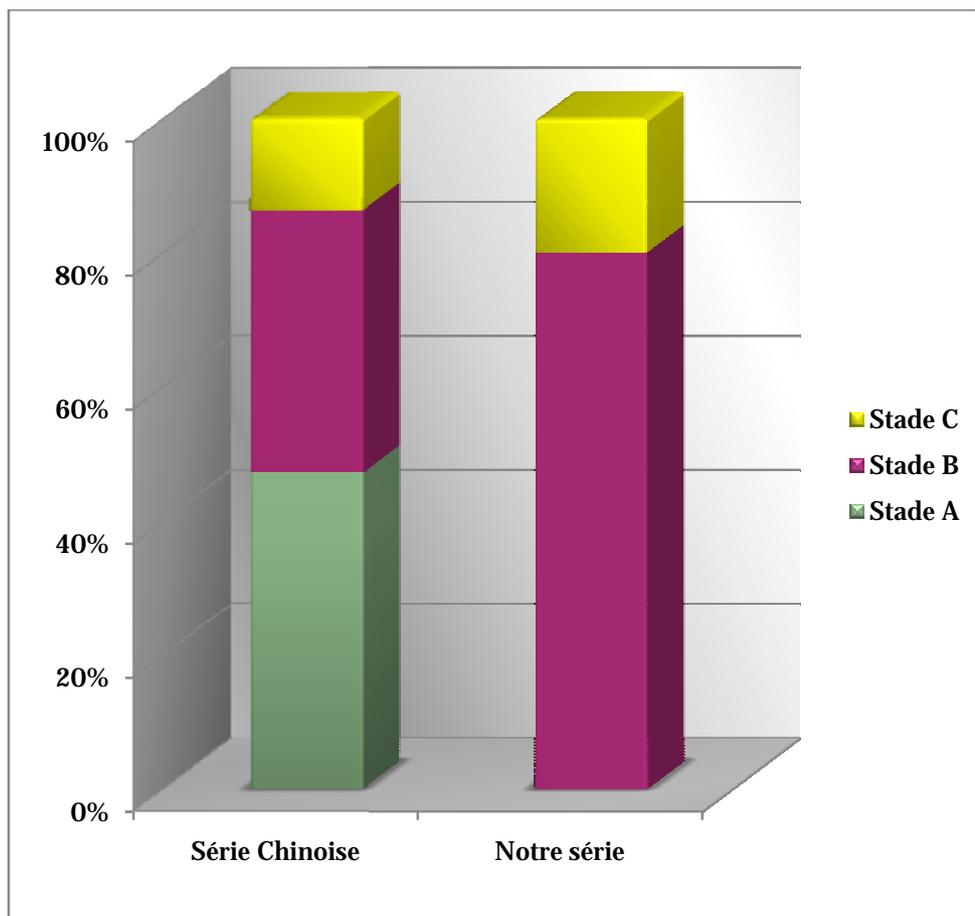


Figure 13 : Comparaison des classes du score Child au début de notre étude avec ceux d'une série Chinoise.

2) Le score de MELD (model for end-stage liver disease) [155,156] :

Le score de MELD est calculé par une transformation logarithmique de trois valeurs biologiques : la bilirubinémie totale, la créatininémie et l'INR (International Normalized Ratio of Prothrombin Time). Sa formule est la suivante : $MELD = 3,78 \times \ln(\text{bilirubinémie (mg/dl)}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,57 \times \ln(\text{créatinémie (mg/dl)}) + 6,43$. Ses valeurs sont comprises entre 6 et 40.

Il a été proposé initialement pour les patients ayant un TIPS pour hémorragie digestive. Ce score pronostic n'est plus récemment appliqué aux patients en liste d'attente de transplantation, il est actuellement appliqué pour décider quel patient doit être greffé en priorité.

Egalement il s'est avéré être un marqueur efficace pour prédire le décès à 3 mois chez différents groupes de patients atteints de cirrhose d'étiologie et de gravité variables avec une meilleure concordance statistique que le score de Child-Pugh. Des scores de MELD modifiés ont été développés, en particulier le MELD-Na qui prend en compte la valeur pronostique péjorative de l'hyponatrémie dans la cirrhose et améliore les performances du MELD lorsque celui-ci est bas.

D'autres facteurs témoignent de la gravité du pronostic et qui sont: la survenue d'une hémorragie digestive, d'une hépatite aiguë, d'un syndrome hépatorénal, d'une hyponatrémie inférieure à 125 mmol/l, d'une septicémie et/ou d'une infection du liquide d'ascite, d'un foie atrophique, d'un carcinome hépatocellulaire.

IV- Complications et leur prise en charge:

1) Ascite :

L'ascite est une des complications fréquentes qui révèle souvent la cirrhose. Deux conditions sont nécessaires à son installation : l'HTP et une rétention hydro sodée qui est induite par l'insuffisance hépatocellulaire [158,159].

La moitié des malades atteints de cirrhose développe une ascite dans les 10 premières années d'évolution [160] elle forme avec l'œdème des membres inférieurs, le syndrome œdémato-ascitique.

Lorsqu'un patient cirrhotique se présente avec une ascite clinique de novo ou une récurrence de décompensation œdémato-ascitique, il conviendra de chercher systématiquement un facteur de décompensation avec, en chef de file, la présence d'une infection.

L'infection du liquide d'ascite est une complication fréquente et grave qui survient chez 11 % des malades hospitalisés avec ascite. La gravité du pronostic et la fréquence des récurrences ont été considérablement améliorées au cours des 20 dernières années par une meilleure adaptation de l'antibiothérapie et par l'antibioprophylaxie [161].

La survie se réduit à 50 % et 30 % respectivement 1 et 5 ans après son apparition et à 20 % à 1 an lorsque l'ascite est « réfractaire » [160].

Dans notre série, l'ascite représentait le signe d'appel de la cirrhose dans 60%, une décompensation œdémato-ascitique a été retrouvée chez 20% de nos malades.

PEC de l'ascite [162-164] :

Seul le diagnostic et le traitement de la maladie causale peuvent prévenir l'ascite, et améliorer le pronostic vital ; cette démarche est toujours plus importante que le traitement symptomatique de l'ascite.

Chez les malades cirrhotiques, un apport excessif de sel, les médicaments entraînant une rétention sodée (AINS notamment), et/ou compromettant la fonction rénale sont contre-indiqués. Un régime modérément désodé (2 à 3 g/j) est toujours nécessaire pour négativer la balance sodée sans avoir recours à de trop fortes doses de diurétiques.

Un traitement diurétique est souvent nécessaire en 1^{re} intention devant une 1^{re} poussée d'ascite, et peut comporter les antagonistes de l'aldostérone dont l'augmentation de posologie se fera par paliers progressifs en fonction de la tolérance (aldostérone, débiter à 100 mg/j, augmentation jusqu'à 400 mg/j) ; en revanche, s'il s'agit d'une récurrence, il conviendra d'associer un anti-aldostérone à un diurétique de l'anse (furosémide, débiter à 40 mg/j, augmentation jusqu'à 160 mg/j). L'évaluation de l'efficacité sera essentiellement basée sur la perte de poids progressive qui ne devra pas dépasser 0,5 à 1 kg/j.

Les patients avec une ascite importante nécessitent une paracentèse évacuatrice en 1^{re} intention. et doit être systématiquement associée à une expansion volémique au moyen d'une perfusion de solutés colloïdes de remplissage (albumine à 20%) à partir de 3 à 5L d'ascite évacuée afin de prévenir le risque de survenue de dysfonction circulatoire associée à un excès de mortalité.

On parle d'ascite réfractaire, où l'espérance de vie est très réduite : 20-50 % à 1 an, quand l'ascite ne peut être éliminée ou récidive rapidement malgré le traitement, qu'il s'agisse d'ascite résistante (association du régime désodé et des diurétiques à doses maximales inefficace pendant au moins 1 semaine), récidivante

ou d'ascite intraitable (en raison de contre-indications ou de complications du traitement) [165].

La prise en charge de l'ascite réfractaire repose sur la pose d'un TIPS (shunt porto-cave intrahépatique par voie transjugulaire). L'utilisation de nouveaux TIPS couverts au PTFE (Téflon) a fait beaucoup diminuer l'incidence des complications, et augmente la survie dans le contexte de l'ascite récidivante ou réfractaire. En cas de contre-indication au TIPS, des ponctions évacuatrices répétées avec compensation par perfusion d'albumine, associées dans moins de 10 % des cas à la poursuite des diurétiques (en l'absence de contre-indication et tant que l'excrétion urinaire de sodium reste supérieure à 30 mmol/j), peuvent être une alternative.

Dans tous les cas, la présence de l'ascite réfractaire doit faire évoquer la transplantation hépatique.

Une des complications de l'ascite réfractaire est l'apparition d'une insuffisance rénale fonctionnelle, appelée aussi syndrome hépatorénal, correspondant à une hypoperfusion rénale secondaire à une vasoconstriction des artères rénales suite à la vasodilatation splanchnique. Le traitement du syndrome hépatorénal repose sur l'expansion volémique par albumine et la prescription de vasoconstricteurs comme la terlipressine [166].

A noter que certains de ces patients peuvent être traités par bêtabloquants du fait de la présence de varices ; ce traitement, à utiliser avec grande prudence en cas d'ascite réfractaire, devra être diminué ou arrêté si la pression artérielle systolique est inférieure à 90 mmHg, si la natrémie est inférieure à 130 mEq/L ou s'il existe une insuffisance rénale aiguë [167].

Concernant l'antibioprophylaxie, un traitement par norfloxacine (400 mg/j) est recommandé en prophylaxie primaire chez les patients ayant un taux de protides dans l'ascite inférieur à 15 g/L mais uniquement en cas de cirrhose sévère.

Dans notre série, 60 % des patients étaient mis sous association Furosémide Spironolactone avec bonne évolution et disparition de l'ascite au bout de 3 à 5 mois, et donc aucune ascite réfractaire n'était enregistrée ni de facteur de décompensation n'était retrouvé durant la période d'étude.

2) L'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes [129,168] :

L'hypertension portale est la cause directe de l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques et contribue au développement de l'ascite, de l'encéphalopathie hépatique et des complications pleuro pulmonaires.

Une augmentation du GPH au-delà de 10 mmHg est nécessaire au développement des VO. Plusieurs études ont suggéré que le risque hémorragique par rupture de varices est absent quand le GPH est inférieur à 12 mmHg. Au-delà de ce seuil, une hémorragie peut survenir, mais il n'existe pas de corrélation entre la valeur du GPH et le risque de survenue de l'hémorragie.

Les hémorragies par rupture de VO représentent la principale cause de décès au cours de la cirrhose. Elles peuvent se révéler par une hématomèse et/ou un méléna, une anémie et/ ou un état de choc hypovolémique.

Les principaux facteurs prédictifs associés aux hémorragies variqueuses sont : la taille des varices, la présence de signes rouges à leur surface et le score de Child-Pugh.

L'endoscopie oeso-gastro-duodénale est réalisée après contrôle de l'hémodynamique. Le plus souvent (75 % des cas), il s'agit d'une rupture de varice œsophagienne ou gastrique. Le diagnostic d'hémorragie d'origine variqueuse est certain quand le saignement persiste pendant l'examen ou s'il existe un caillot adhérent sur une varice.

PEC de l'hémorragie par rupture de VO [78, 79, 86, 151] :

L'hémorragie par rupture de VO est une urgence médicale. Sa prise en charge devrait se faire dans une unité de soins intensifs.

Le traitement symptomatique repose sur la transfusion de culot globulaire pour avoir un taux d'hématocrite entre 25% et 30%, la prévention et le traitement des complications secondaires (infection, encéphalopathie).

La prévention primaire des hémorragies digestives par rupture de varices est indiquée lorsque les varices sont moyennes ou grosses (stade 2 et 3); elle se fait soit par l'administration de bêtabloquants non cardiosélectifs à une dose réduisant de 20 % la fréquence cardiaque soit par ligature endoscopique prophylactique (entre 3 et 6 séances le plus souvent); le choix dépend des disponibilités et compétences de chaque centre, des contre-indications thérapeutiques éventuelles et du choix du patient. À noter que la prescription de bêtabloquants est actuellement débattue chez les patients avec une cirrhose sévère compliquée d'ascite réfractaire et/ou d'infection spontanée du liquide d'ascite ; ces traitements doivent également prescrits avec prudence en cas d'altération de la fonction rénale [167].

La prévention secondaire (après un premier épisode d'hémorragie digestive) repose sur l'association d'un bêtabloquant et la ligature endoscopique des varices ; les ligatures itératives seront poursuivies seules en cas d'intolérance ou contre-indication aux bêtabloquants.

Le recours à l'anastomose portosystémique par voie transjugulaire (TIPS) ne doit avoir lieu que lorsque les méthodes précédemment citées ne permettent pas de contrôler les récives d'hémorragie digestive. Dans l'impossibilité de mettre en place un TIPS, l'anastomose portosystémique chirurgicale est une alternative pour les malades Child Pugh A et B.

La pose d'une sonde de tamponnement œsophagien doit être une mesure temporaire chez les patients présentant un saignement non contrôlé dans l'attente d'un traitement spécifique adéquat (TIPS, anastomose portocave ou traitement endoscopique).

3) L'encéphalopathie hépatique [170-172]:

L'encéphalopathie est un syndrome neuro psychiatrique complexe qui complique l'insuffisance hépatique. Elle serait la conséquence de l'effet de substances neurotoxiques produites par l'intestin et normalement détruites par le foie, mais qui échappent à la destruction hépatique du fait de l'IHC ou en empruntant des anastomoses porto-caves.

Les signes cliniques que les patients peuvent présenter et la gravité de ces symptômes sont très variables. En effet, l'EH peut se manifester par des signes très frustes, dépistés uniquement par des tests spécifiques, jusqu'au coma avec nécessité d'une prise en charge en réanimation. Le premier épisode d'EH représente un tournant évolutif de la maladie, avec un taux de réadmission en hospitalisation très important.

L'EH est de diagnostic clinique, son dépistage lors du suivi d'un patient cirrhotique est donc essentiel. Il est important de rappeler qu'aucun signe n'est pathognomonique. Les manifestations cliniques de l'encéphalopathie hépatique couvrent un large spectre : de troubles mineurs des fonctions supérieures jusqu'au coma. On distingue 2 entités : l'encéphalopathie hépatique minime (EHM) et l'encéphalopathie hépatique clinique (EHC). On admet que l'EHC est la continuité de l'EHM et que leur physiopathologie est commune.

L'interrogatoire permet de chercher par exemple une désorientation temporo-spatiale, des troubles mnésiques ou des signes de confusion. L'examen physique

cherche la présence d'un ralentissement psychomoteur, un flapping ou astérixis, mais aussi des signes de localisation neurologique (syndrome pyramidal ou extrapyramidal, examen des paires crâniennes, analyse de la motricité et sensibilité, syndrome frontal, apraxie...) qui guideront les examens complémentaires surtout afin d'éliminer un diagnostic différentiel (en particulier par la réalisation d'une imagerie cérébrale qui doit faire partie du bilan diagnostique initial). La présence d'un ou plusieurs de ces symptômes fera suspecter une EH patente, dont la gravité pourra être déterminée en fonction de l'échelle de West-Haven qui classe les patients selon des stades de 0 à 4, même si elle reste la plus communément admise au sein des hépatologues une nouvelle classification plus simple d'utilisation pour la pratique courante ou les essais cliniques a été proposée par Bajaj et al [173].

L'électroencéphalogramme est perturbé avec un ralentissement diffus de l'activité électrique corticale, sans valeur spécifique. La présence d'ondes triphasiques est inconstante mais évocatrice.

L'hyperammoniémie veineuse et artérielle est habituelle, mais il n'y a pas de relation entre le degré d'élévation de l'ammoniémie et la sévérité de l'EHC [174].

Cependant, l'absence de signe clinique évident ne doit pas faire passer à côté de l'EHC ; plusieurs outils sont disponibles pour la dépister mais aucun de ces tests n'est utilisé en pratique clinique. Il s'agit du PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Sum-score) qui comporte une batterie de plusieurs tests cherchant des troubles cognitifs fins, réalisable en consultation mais assez chronophage. Plusieurs autres dispositifs sont en cours d'évaluation comme le CFF (Critical Flicker Frequency) [173].

La plupart des épisodes d'EH sont déclenchés par des facteurs intercurrents comme une hémorragie digestive, une infection bactérienne, une insuffisance rénale, une hyponatrémie ou un médicament (diurétique, neurosédatif).

Malgré une meilleure compréhension de l'EH, de ses facteurs déclenchant et de sa prise en charge, sa mortalité reste élevée. La mortalité hospitalière était de 66.7 % dans une étude réalisée au CHU Gabriel-Touré, Mali entre 2013-2014 [169].

Dans notre série, aucun des malades n'ont présenté une EH au cours de l'évolution de la cirrhose.

PEC de l'EH [170,173]:

Actuellement, il n'est pas formellement recommandé de traiter une EH minimale, mais plusieurs études montrent cependant un intérêt à initier un traitement par lactulose.

Lors du diagnostic d'EH, en plus de la prise en charge du facteur étiologique potentiel, il convient de mettre en place un traitement spécifique. Il repose principalement sur l'administration de disaccharide non absorbable (lactulose ou lactitol) avec un objectif de 2-3 selles/24 h afin d'éviter la déshydratation, les dysnatrémies ou les troubles cutanéomuqueux péri-anaux.

Par la suite, après résolution de l'épisode aigu, la prévention secondaire nécessite la poursuite du lactulose, associé ou non à de la rifaximine, un antibiotique non absorbable qui permet d'améliorer l'EH en diminuant la production d'ammoniac par les bactéries du tube digestif.

De nouveaux traitements comme les épurateurs d'ammoniac validés dans les anomalies génétiques du métabolisme de l'urée sont en cours d'évaluation pour une utilisation dans l'EH. Les résultats sont prometteurs mais restent à valider.

La récurrence des épisodes d'EH malgré une prévention secondaire bien conduite, en particulier si aucun facteur précipitant n'est trouvé devra entrer en compte dans la discussion d'une transplantation hépatique.

4) Carcinome hépatocellulaire (CHC) [175-178] :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur primitive du foie, de mauvais pronostic avec une mortalité élevée à 5 ans. Elle est développée à partir des hépatocytes et survient dans plus de 90% des cas chez un malade atteint de cirrhose d'origine virale.

L'infection par le virus de l'hépatite B est un important facteur de risque de CHC. Ce risque est lié non seulement à la cirrhose mais aussi à des effets directs du VHB qui semble exécuter un effet cancérogène direct. Bien que les mécanismes d'hépatocarcinogénèse virale B soient acquis, il est probable qu'ils interagissent avec d'autres facteurs étiologiques: l'alcool, le virus de l'hépatite C ou la cirrhose elle-même. Globalement, le carcinome hépatocellulaire est dû au virus de l'hépatite B dans 53 % des cas.

Ces données font du CHC un véritable problème de santé publique et expliquent la place primordiale du dépistage précoce.

Le dépistage du CHC est habituellement fondé sur la réalisation périodique d'une échographie hépatique. En effet, cet examen non invasif a une sensibilité entre 60 et 90 % et une spécificité de plus de 90 % ce qui est tout à fait acceptable mais souligne le fait qu'il doit être fait par des opérateurs formés et entraînés. Il est parfois complexe, du fait de la structure nodulaire et remaniée d'un foie cirrhotique, de dépister les nodules infra-centimétriques. La tomodensitométrie et l'IRM doivent cependant rester des examens de seconde intention.

Ainsi, il est recommandé pour tout patient cirrhotique de réaliser une échographie de dépistage du CHC tous les 6 mois. Seuls les patients chez qui un nodule infra centimétrique suspect a été détecté auront une échographie tous les 4 mois la 1^{re} année puis de nouveau tous les 6 mois en cas de stabilité de taille.

Plusieurs marqueurs sériques ont également été évalués pour dépister le CHC, en particulier l'alphafoetoprotéine (AFP), son utilisation reste discutable du fait d'un manque de sensibilité (39-64 %), de spécificité (76-91%) et d'une faible valeur prédictive positive (9-32 %).

La spécificité de l'AFP est faible en raison des augmentations observées en cas d'hépatite chronique et de cirrhose, mais dans ce contexte les valeurs sont généralement inférieures à 400 ng/ml. En revanche, une concentration d'AFP supérieure à 400 ng/ml est fortement évocatrice de la présence d'un CHC.

Concernant la confirmation diagnostique une fois qu'un nodule suspect a été dépisté, le CHC est l'un des rares cancers dont le diagnostic ne repose pas systématiquement sur l'analyse anatomopathologique. En effet, il existe sur le scanner et l'IRM hépatiques des signes considérés comme spécifiques du CHC, notamment une hypervascularisation artérielle suivie d'une phase de lavage ou « wash-out » au temps veineux. Ainsi, un nodule de 1 à 2 cm typique sur les 2 imageries (scanner et IRM avec injection de produit de contraste) pourra être qualifié de CHC si les 2 techniques sont concordantes ; une seule imagerie sera même suffisante devant un nodule typique s'il est supérieur à 2 cm. En revanche, au moindre doute (discordance des 2 imageries ou atypie du nodule), une biopsie dirigée devra être réalisée afin de confirmer ou infirmer le diagnostic. Il conviendra de noter que même si l'échographie avec contraste par injection de microbulles peut parfois étayer le diagnostic, sa réalisation n'est pas recommandée en pratique courante et n'est pas validée comme confirmation diagnostique du CHC.

PEC du CHC [178-180]:

Si son diagnostic est de plus en plus précoce, grâce aux progrès de l'imagerie et au dépistage, il est malheureusement encore fréquent d'être confronté à un carcinome hépatocellulaire à un stade avancé, et/ou développé sur une cirrhose évoluée ; ce qui limite les possibilités de traitement.

Le choix thérapeutique doit tenir compte des caractéristiques de la tumeur, mais aussi de la fonction hépatocellulaire, du degré d'hypertension portale et du terrain.

Les traitements « curatifs », c'est-à-dire visant à l'éradication de la tumeur, comportent la transplantation hépatique, la résection, l'alcoolisation et la radiofréquence. Ils trouvent leurs meilleures indications dans les stades précoces de la maladie.

La transplantation hépatique est le procédé le plus lourd mais aussi le meilleur traitement car le seul à mettre à l'abri des très fréquentes récurrences intra hépatiques. Les autres traitements, procédures intra-artérielles (chimioembolisation, radiothérapie lipiodolée) et médicales, ont pour but de contrôler l'évolution tumorale.

Afin d'établir la proposition thérapeutique convenable à chaque cas, une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) sera nécessaire.

V- Prise en charge thérapeutique de la cirrhose :

A. But du traitement :

L'objectif principal du traitement, chez les patients atteints de cirrhose virale B au stade de décompensation, est d'améliorer la fonction hépatique et de traiter les complications ce qui élimine le besoin de transplantation du foie.

Pour les patients où une transplantation est nécessaire, un autre objectif du traitement est de diminuer le risque de récurrence du VHB post-transplantation.

B. PEC étiologique :

a. Les objectifs du traitement antiviral:

L'objectif du traitement de la cirrhose décompensée post hépatite B est d'inhiber durablement la réplication virale B, ce qui aura pour bénéfice d'améliorer les paramètres cliniques et biologiques.

Plusieurs études récentes ont, en effet, montré qu'il existait une corrélation entre le niveau de la charge virale B, et l'amélioration de la fonction hépatique, la survie, et la prévention du risque d'incidence de CHC.

b. Moyens thérapeutiques :

→ Les antiviraux

1) Traitement par Interféron :

Chez les malades cirrhotiques décompensés, l'interféron pégylé est contre-indiqué compte tenu de ses effets secondaires hématologiques, du risque de décompensation hépatique liée à une éventuelle poussée cytolytique et du risque d'infection favorisée par la neutropénie induite par le traitement. Dans cette situation, une transplantation hépatique peut être discutée à plus ou moins long

terme et les analogues nucléos(t)idiques sont donc préférés et paraît être le meilleur choix thérapeutique [129].

2) Les analogues de nucléos(t)ide :

Les analogues nucléos(t)idiques permettent d'inhiber la transcriptase inverse du VHB par l'intermédiaire de deux mécanismes différents:

- L'inhibition compétitive avec les nucléosides endogènes et la terminaison prématurée de la synthèse de la chaîne d'ADN naissante (figure 14).
- La mise en compétition des nucléosides naturels avec les analogues de nucléosides inhibe leur fixation au site de liaison des nucléotides de la transcriptase virale.

Par la suite, les molécules antivirales sous forme triphosphate vont interagir avec le site catalytique YMDD de la polymérase virale et seront incorporées dans la chaîne d'ADN virale naissante.

L'efficacité inhibitrice de ces molécules dépend de leur capacité à être captées par la cellule et à être phosphorylées par les kinases cellulaires, du degré de compétition avec les nucléosides cellulaires naturels et de leur efficacité de liaison avec l'enzyme virale. Cela explique les différences de spécificité et de sélectivité entre les différents analogues nucléos(t)idiques. [26]

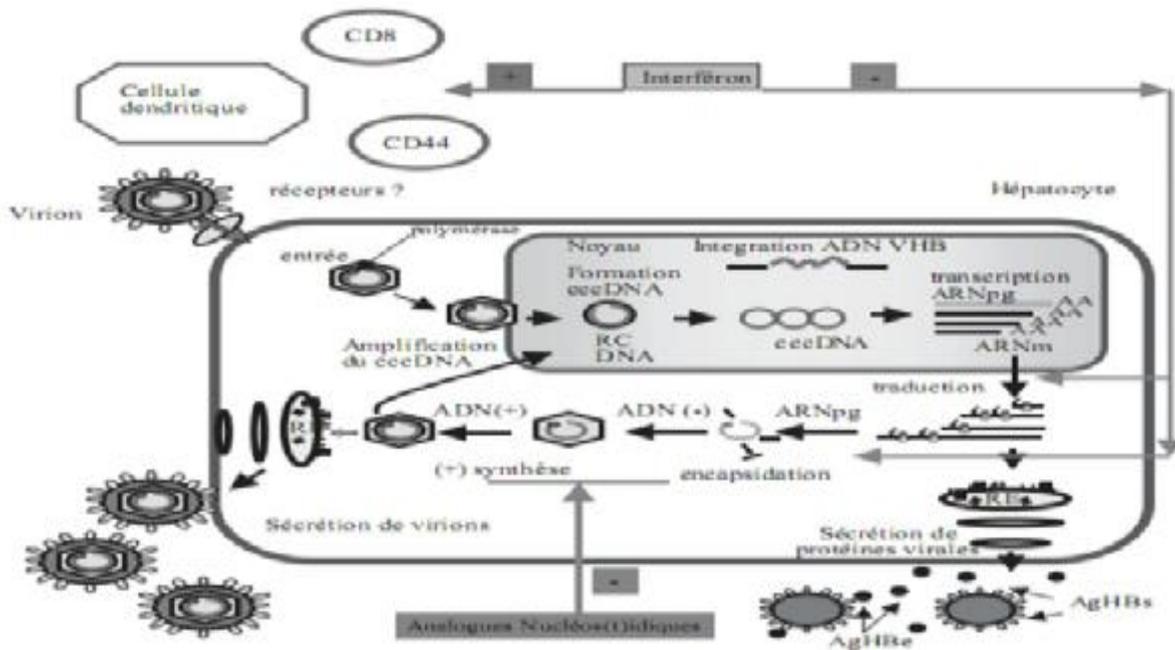


Figure 14: Cycle de réplication virale et site d'action des analogues nucléos(t)idiques [27].

Ils sont répartis en 2 sous groupes :

- les analogues nucléosidiques : la Lamivudine, l'Entécavir, la Telbivudine, la Clévudine.
- les analogues nucléotidiques : l'Adéfovir, et le Ténofovir. (Tableau)

Tableau 4 : Traitements de l'hépatite chronique B : Molécule et nom commercial

Molécule	Nom commercial
Entécavir	Baraclude
Ténofovir	Viread
Lamivudine	Zeffix
Adéfovir	Hepsera
Telbivudine	Sebivo

2.1. Entécavir (ETV) :

2.1.1. Structure et mode d'action :

L'Entécavir est un L-analogue de cyclo pentyl guanosine qui inhibe de manière spécifique la polymérase du VHB en entrant en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme, le triphosphate de désoxyguanosine, et en inhibant ses trois activités fonctionnelles :

- 1) L'amorçage.
- 2) La transcription inverse du brin négatif à partir de l'ARN messenger pré-génomique.
- 3) La synthèse du brin positif de l'ADN du VHB.

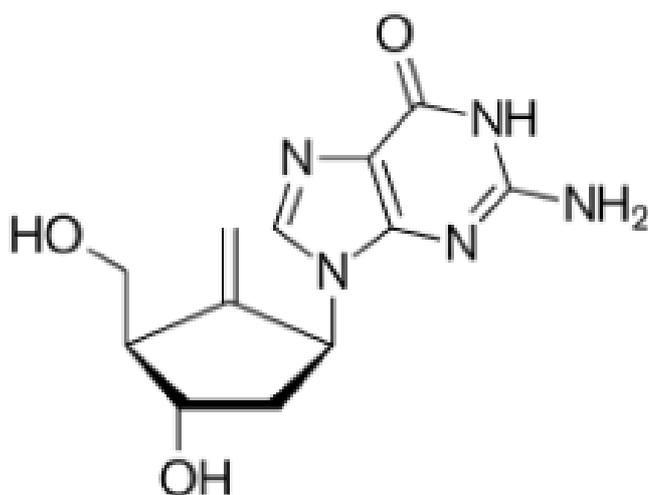


Figure 15 : Structure biochimique de l'Entécavir [141].

2.1.2. Pharmacocinétique :

Ø Absorption

Après administration par voie orale à des sujets en bonne santé, l'Entécavir est rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale étant atteinte après 0,5 à 1,5 heure.

L'administration de 0,5 mg de BARACLUDE par voie orale en même temps que les repas entraîne un retard dans l'absorption (1,0-1,5 heure avec repas vs 0,75 heure à jeun), une baisse de la Cmax de 44 %-46 %. Par conséquent, BARACLUDE devrait être pris à jeun (au moins 2 heures après un repas et 2 heures avant le repas suivant)

Ø Distribution

À partir des paramètres pharmacocinétiques de l'Entécavir après administration par voie orale, il a été estimé que son volume de distribution apparent était supérieur au volume total d'eau corporelle, ce qui laisse entendre que le médicament est largement distribué dans les tissus.

Ø Métabolisme

Le métabolisme de l'Entécavir a été étudié in vitro et in vivo. L'Entécavir n'est pas un substrat, un inhibiteur ou un inducteur du système enzymatique du cytochrome P450 (CYP450). Après l'administration de ¹⁴C-Entécavir chez des sujets humains et des rats, aucun métabolite oxydatif ou acétylé n'a été détecté.

Ø Excrétion

Après avoir atteint sa valeur maximale, la concentration plasmatique de l'Entécavir décroît de manière bi-exponentielle et la demi-vie d'élimination finale est d'environ 128 à 149 heures.

L'Entécavir est en grande partie éliminé par les reins, la récupération urinaire du médicament sous forme inchangée à l'état d'équilibre allant de 62 % à 73 % de la dose administrée.

2.1.3. Posologie, indication, durée et administration du traitement :

La dose de BARACLUDE généralement recommandée en cas d'infection chronique par le VHB chez les adultes et les adolescents de 16 ans ou plus est de 0,5 mg, une fois par jour. L'administration antérieure d'autres analogues (Lamivudine ou Adéfovir) et la présence concomitante dans le génome viral des mutations de résistance à la Lamivudine accélèrent la survenue d'une résistance complète à l'Entécavir.

Les posologies recommandées sont de 1 mg/j pour ceux ayant une résistance à un autre analogue et chez le cirrhotique.

Un ajustement posologique est recommandé chez les patients insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est < 50ml/min, y compris les hémodialysés chroniques.

Tableau 5: Posologie recommandée d'Entécavir chez les patients insuffisants rénaux.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose habituelle (0,5mg)	Résistance à la Lamivudine ou cirrhose
≥ 50	0,5mg/jr	1mg/jr
30 à < 50	0,5mg toutes les 48heures	1mg toutes les 48heures
10 à < 30	0,5mg toutes les 72heures	1mg toutes les 72heures
< 10	0,5mg tous les 7jours	1mg tous les 7 jours

Dans la cirrhose décompensée l'instauration du traitement antiviral est indiquée quelque soit la charge virale et la durée du traitement par Entécavir est à vie chez cette catégorie de patients.

La solution orale BARACLUDE contient 0,05 mg d'Entécavir / ml. Par conséquent, 10 ml de la solution orale procure une dose de 0,5 mg d'Entécavir et 20 ml, une dose de 1 mg.

2.1.4 Effets secondaires :

Quelques effets indésirables ont été rapportés dans la littérature à savoir :

-L'Acidose lactique: Tous les analogues peuvent être responsables de mitochondriopathies à l'origine d'acidose lactique [28,29].

Une surveillance accrue serait donc nécessaire des sujets ayant une cirrhose sévère traités par Entécavir avec l'évaluation régulière de la lactatémie.

-La Tumorigénicité : L'Entécavir serait associé, à la survenue de tumeurs malignes rapportées dans des modèles animaux : les adénomes et des carcinomes pulmonaires, des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires, des tumeurs vasculaires, des tumeurs gliales et des tumeurs cutanées. Jusqu'à présent, aucun sur-risque particulier n'a été observé [28].

2.1.5. Efficacité du traitement par Entécavir dans la cirrhose décompensée post HVB :

L'Entécavir est un puissant analogue ayant une forte barrière génétique et un profil de résistance très favorable. (figure 16)

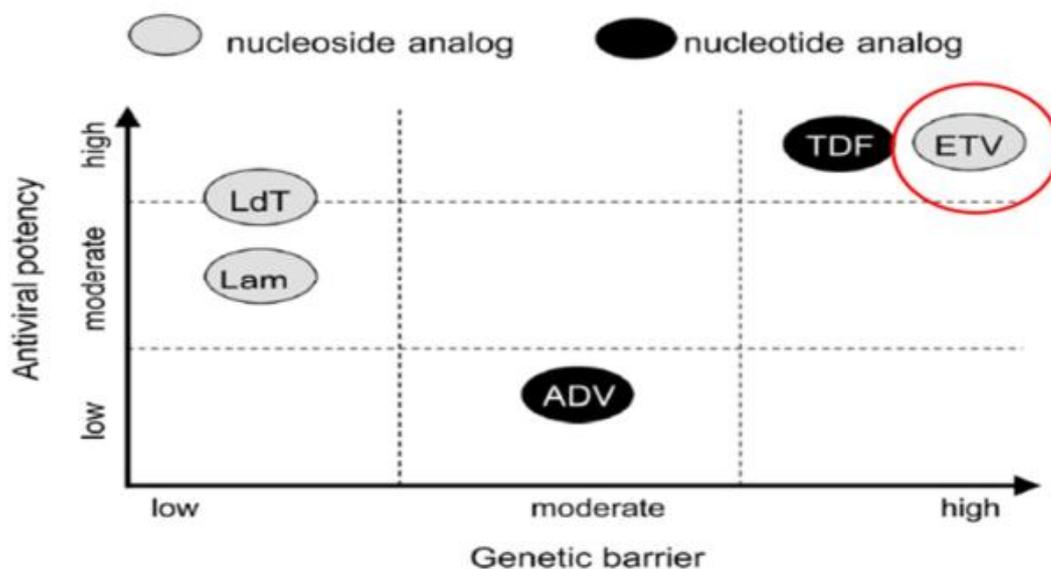


Figure 16 : Classification des différents analogues en fonction de leur puissance antivirale et leur barrière génétique

Son efficacité est en effet spectaculaire puisqu'il permet une meilleure réponse dans plusieurs paramètres.

Ä Réponse virologique :

Xu et al [37] ont étudié 204 patients naïfs présentant une cirrhose post VHB, répartis en 2 groupes 108 décompensées et 96 compensées traités par 0.5 Entécavir et suivis pendant 5 ans. 92.6% des patients ayant une cirrhose décompensée avaient atteint un seuil d'ADN du VHB < 500 copies/ml à 5 ans de traitement.

Tsai et al [36] ont suivi 546 patients présentant une cirrhose post VHB, dont 359 traités par Entécavir, 104 par Telbivudine et 83 par Ténofovir pendant 39 mois.

86% ont négativé l'ADN du VHB à 1an et 93% à 2 ans de traitement dans le groupe traité par ETV.

Nombre de patients	311	221
Suivi	1 an	2ans
CV indétectable	86%	93%

Ainsi dans une autre étude rétrospective mené aussi sur 39 mois [39], 19 malades ayant une cirrhose décompensée post VHB avaient reçu l'ETV durant cette période. 76.92% avaient atteint un taux d'ADN du VHB < 60UI/ml à la fin de l'étude.

Yue Meng et al [38] ont étudié 55 patients ayant une cirrhose décompensée post VHB naïfs, traités par ETV. 87.5% des patients avaient une charge virale négative à 24 mois de traitement.

Nombre de patients	55	55	48
Suivi	6mois	12mois	24mois
CV indétectable	68.5%	85.5%	87.5%

Surude et al [45] avait mené une étude sur 54 patients, dont 16 patients étaient traité par ETV pendant 48 semaines. 75% avaient une charge virale indétectable après 1 an sous traitement.

Nombre de patients	16	16
Suivi	6 mois	12 mois
CV indétectable	60%	75%

De même Shim et al [43] ont suivi 55 patients pendant une durée d'une année sous traitement par 0.5 mg d'Entécavir chez des patients présentant une cirrhose décompensée post VHB chronique naïfs contre 144 malades présentant une cirrhose compensée post VHB chronique.

89.1% des patients dans le groupe des décompensées ont négativé l'ADN du VHB à 1 an de traitement.

Nombre de patients	32/55	49/55
Suivi	6 mois	12 mois
CV indétectable	58.2%	89.1%

Ainsi le taux de réduction d'ADN virale était similaire dans les 2 groupes, parmi les 199 patients 162 cas soit 81.4% avaient une charge virale indétectable après 12 mois sous traitement.

Dans cette même série, 82 patients avaient un profil sérologique de mutant pré-C et 177 avec un profil sérologique sauvage, après les 12 mois de traitement, 97.6% des patients Ag HBe négatif ont négativé l'ADN du VHB contre 75.2% chez les patients Ag HBe positif. Ce qui confirme que la séropositivité de l'Ag HBe de base était le seul facteur prédictif et indépendant affectant négativement le seuil de détectabilité d'ADN du VHB durant le traitement par ETV.

Dans notre série L'Entécavir a permis également l'inhibition de la réplication virale de façon rapide et spectaculaire.

40% de nos malades ont négativé la CV au 6ème mois de traitement, qui semble être un bon marqueur de maintien d'une négativation d'ADN au long cours.

Le taux de réponse était encore plus important et la négativation de l'ADN de VHB à 1 an était de 80% dans notre série et rejoint les valeurs obtenues dans les autres séries de la littérature qui allaient de 75% à 93%.

Contrairement aux autres malades, un seul malade n'a négativé l'ADN du VHB qu'au 18^{ème} mois de traitement.

Par ailleurs, la réponse virologique chez nos cas s'est maintenu jusqu'à la fin des 3 ans de suivi.

Tableau 6 : comparaison des données épidémiologiques et virologiques des patients cirrhotiques atteints d'HVB traités par Entécavir des séries de la littérature avec notre série.

Auteurs		Nombre de patients	Age moyen	Suivi	Réponse virologique
Xu et al	2015 [37]	108	42 ans	5 ans	92.6%
Wang et al	2015 [39]	19	43 ans	3 ans	76.92%
Tsai et al	2016 [36]	359	57 ans	2 ans	93%
Yue Meng et al	2016 [38]	55	52 ans	2 ans	87.5%
Surude et al	2015 [45]	16	47 ans	1 an	75%
Shim et al	2010 [43]	55	48 ans	1 an	89.1%
Notre série	2016	5	53 ans	1 an	80%

Ä Réponse biologique :

Wang et al [39] ont étudié 19 patients cirrhotiques post VHB pendant 39 mois sous ETV. 94.74% des patients ont normalisé leurs taux d'ALAT à la fin du suivi.

Dans l'étude coréenne de Shim et al [43], parmi les 55 patients observés, 42 malades avaient normalisé le taux d'ALAT au bout de 12 mois.

Nombre de patients	55	55
Suivi	6 mois	12 mois
ALAT normaux	78.2%	76.4%

Wong Jang et al [35] ont suivi 707 patients avec une cirrhose décompensée post VHB repartis en 2 groupes traités (n=423) et non traités (n=284) par les antiviraux. La normalisation du taux d'ALAT à 12 mois de traitement avait achevé 63.7% chez les patients du groupe traité ayant un taux d'ALAT initial anormal.

Dans une cohorte prospective [33], on a suivi 91 patients présentant une cirrhose post VHB et qui sont naïfs aux analogues nucléos(t)idiques pendant une

année. On avait observé au 3^{ème} mois de traitement que la valeur initiale du taux d'ALAT affecte aussi dans la réponse virologique, 86.8% des malades avec un taux normal d'ALAT avaient une charge virale indétectable au bout du 3^{ème} mois sous traitement versus 58.5% des malades avec un taux d'ALAT anormal.

Ainsi 62.9% des patients ayant une réponse virologique au 3^{ème} mois étaient des AgHBe négatifs contre 59% qui étaient Ag HBe positifs.

Et donc ces résultats affirmaient qu'un taux normal d'ALAT et un profil mutant pré-C sont des facteurs favorisant pour une négativation d'ADN du VHB dans les 3 premiers mois de traitement.

Dans notre série, les patients ayant un taux d'ALAT anormal (40%) ont normalisé leur taux d'ALAT au 3^{ème} mois. Ce taux a atteint 100% à 1 an de traitement (et restait normal jusqu'à la fin des 3 ans d'étude).

Tableau 7 : Comparaison des données épidémiologiques et biologiques des séries de la littérature avec notre série.

Auteurs		Nombre de patients	Age moyen	Suivi	Réponse biologique
Wang et al	2015 [39]	19	43 ans	39 mois	94.74%
Shim et al	2010 [43]	55	48 ans	1 an	76.4%
Wong Jang et al	2015 [35]	423	52 ans	1 an	63.7%
Yang Xu et al	2015 [33]	91	50 ans	1 an	86.8%
Notre série	2016	5	53 ans	1 an	100%

Ä Effets sur de la fonction hépatique :

Plusieurs études ont montré que le traitement par l'ETV permet d'améliorer la fonction hépatique et la survie de même que diminuer le besoin de transplantation.

L'étude coréenne [35] menée sur 5 ans a montré, chez un groupe de patients avec cirrhose décompensée post VHB traité par ETV immédiatement lors du

diagnostic, que les scores de Child et MELD ont connu une réduction -2.06 et -0.51 respectivement. Ces résultats comparés à ceux du groupe des non traités et les traités tardivement ont montré que l'instauration du traitement le plus tôt possible assure une meilleure amélioration de la fonction hépatique contrairement à un traitement tardivement débuté (figure 17).

Parmi les 606 patients de cette même série ayant un score Child ≥ 7 avant le traitement, 14.7 % (55/375) des cas dans le groupe des patients traités ont achevé une diminution du score de Child ≥ 2 points au bout de 5ans de traitement.

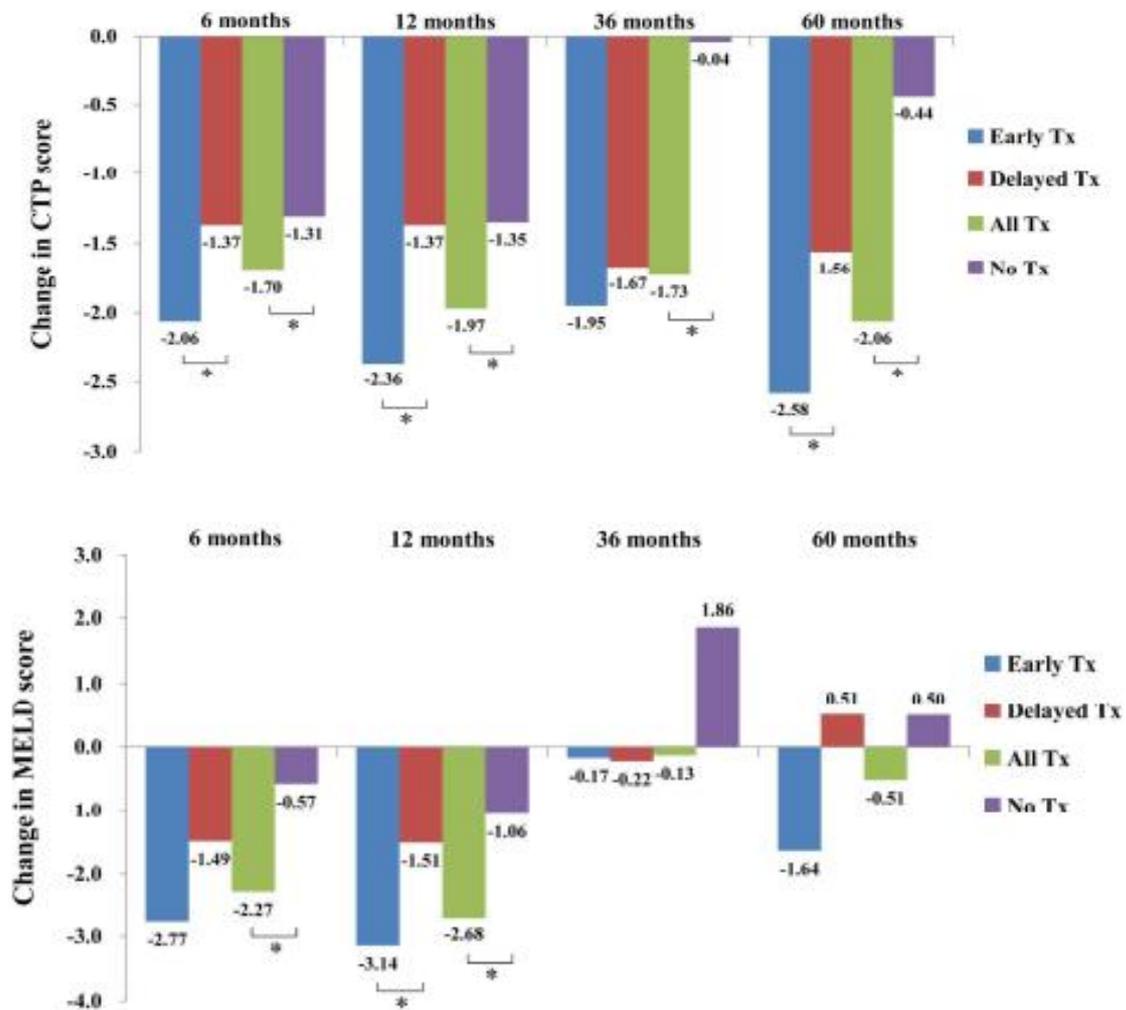


Figure 17 : changements dans les scores de Child et MELD au bout de 60 mois [35].

Egalement sur une période de 5 ans, les 108 patients dans la série de Yang Xu [37], ayant une cirrhose décompensée post VHB, ont montré une amélioration dans les classes de Child progressivement au bout des 240 semaines de suivi sous traitement par ETV avec une prédominance du Child A dans 68% des cas et une réduction correspondante dans les classes B et C.

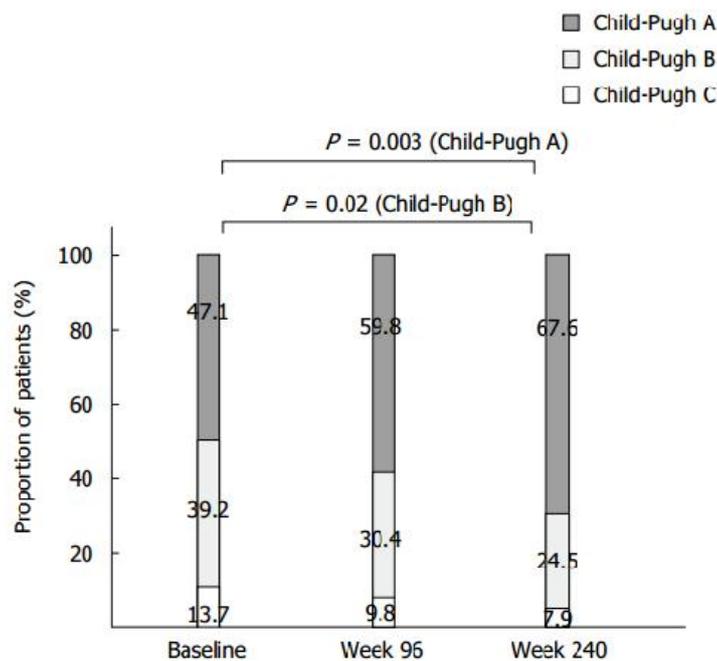


Figure 18 : changements dans les classes de Child à la 96eme et 240eme semaine sous traitement [37].

Kak Shin et al [31] ont réalisé une étude sur 370 patients cirrhotiques post VHB naïfs traités par ETV pendant 2 ans pour évaluer la fonction hépatique chez ces patients et les paramètres affectant son évolution. Le score de MELD (figure 19a) et celui de Child ont connu une amélioration de 8.5 ± 4.6 à 6.2 ± 4.2 et de 6.2 ± 1.6 à 5.6 ± 0.9 respectivement. Ainsi une amélioration dans les classes B et C de Child (figure 19b) confirmant les bénéfices de l'ETV sur la fonction hépatique.

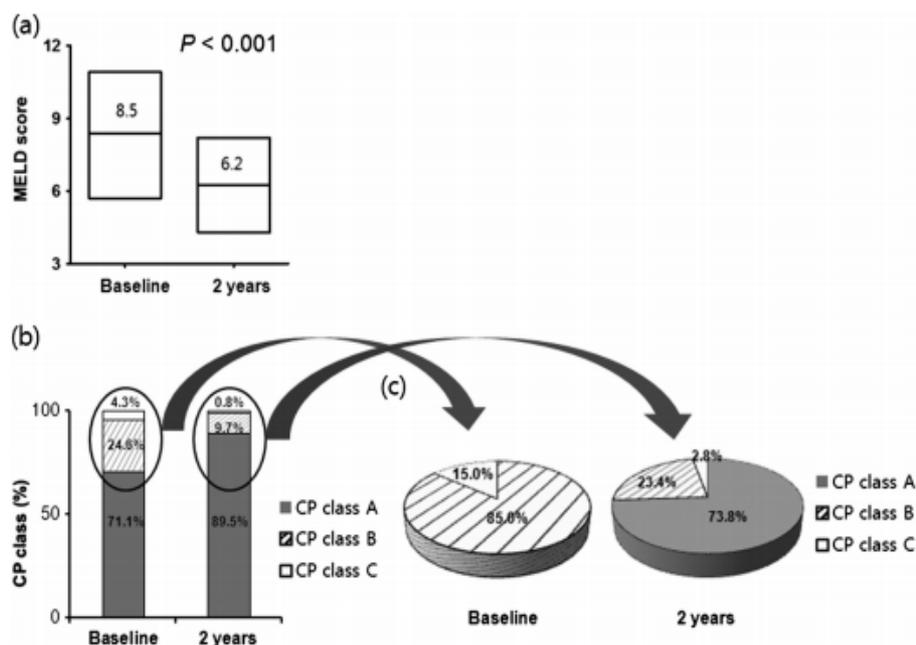


Figure 19 : Changements dans le score de MELD et les classes de Child [31].

En outre ils ont confirmé que l'amélioration de la fonction hépatique est indépendante de la négativation de la charge virale, c'est à dire que le changement au niveau des scores de MELD et Child ne diffère pas si la charge virale est indétectable ou non.

Aussi ils ont étudié l'amélioration de la fonction hépatique et sa relation avec la normalisation du taux d'ALAT, les résultats ont montré que le score de Child s'améliore chez les patients ayant achevé un taux d'ALAT normal, par contre le score de MELD ne varie pas selon le taux d'ALAT.

Shim et al [43] ont évalué la fonction hépatique chez leurs patients, ayant une cirrhose post VHB décompensée, par le calcul du score de Child Pugh avec le score de MELD, en comparant les résultats avant et après le traitement, pour les 55 patients le score de Child (8.1 vs 6.6) et le score de MELD (11.1 vs 8.8) s'amélioraient après 12 mois de traitement par l'ETV (figure 20).

27 patients (49.1%) ont montré une amélioration ≥ 2 points dans leur Child et 36 patients (65.5%) ont achevé une classe A de la classification de Child.

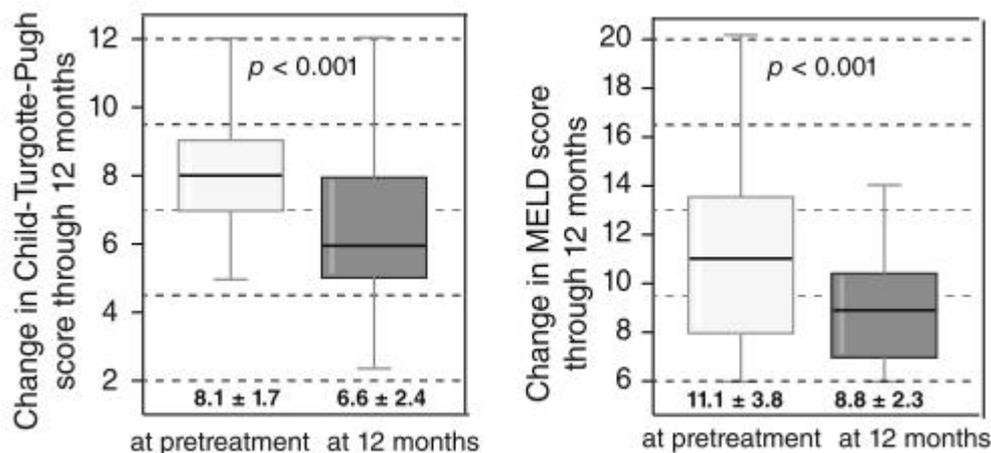


Figure 20: comparaison des changements des scores Child et MELD avant et après le traitement [43].

De même Liaw et al [32] ont mené une étude sur des patients avec une cirrhose post VHB décompensée, dans le groupe de patients ayant reçu l'ETV (n=22) le score de Child avait progressé par 2 points ou plus dans 42% des cas alors que le score de MELD avait connu une diminution de 2 points après 12 mois de traitement par rapport aux valeurs initiales avant le début de l'ETV ; contre 35% des cas avec un score de Child diminué par ≥ 2 points et un MELD réduit par 2.6 points dans une autre cohorte [30] menée par Liaw lui-même dans la même année.

Ainsi ces résultats sont prouvés par une cohorte récente [34] réalisée en Grèce sur un groupe de patients traité par ETV, avec cirrhose post VHB décompensée, 11 (21%) malades parmi les 52 malades suivis avaient une réduction du score de Child ≥ 2 après 12 mois de traitement et une diminution de 1.5 points dans le score de MELD depuis le début du traitement jusqu'au 12^{ème} mois.

Dans notre série, tous les malades avaient réduit leurs scores de Child par ≥ 2 points après 1 an de traitement par Entécavir, et donc on a noté une amélioration dans les classes de Child avec une prédominance du Child A par 80 % des cas. Le score de MELD chez nos patients avait connu une diminution de 2 points après l'année d'étude, ces résultats rejoignent ceux trouvés dans les séries précédentes de la littérature.

Ainsi la fonction hépatique demeurait stable durant les 3 ans de suivi.

Tableau 8: Comparaison des taux de réduction des scores Child et MELD des séries de la littérature avec notre série.

Auteurs		Nombre de patients	suivi	↓ Score Child ≥ 2 points	↓ MELD
Jang et al	2015 [35]	375	5 ans	14.7%	- 0.51
Kak Shin et al	2015 [31]	370	2 ans	---	- 2.3
Shim et al	2010 [43]	55	1 an	49.1%	- 2.2
Liaw et al	2011 [32]	22	1an	42%	- 2
Liaw et al	2011 [30]	100	1an	35%	- 2.6
Cholongitas et al	2015 [34]	52	1 an	21%	- 1.5
Notre série	2016	5	1 an	100%	- 2

Ä Risque de CHC :

30% à 40% des cirrhoses, qui sont un véritable état précancéreux, se compliquent à plus ou moins long terme d'un CHC dont le taux d'incidence annuelle varie de 1% à 7% [40].

Un nombre croissant d'études suggèrent que le contrôle de l'infection par le traitement antiviral réduit le risque de survenue du CHC.

Kim et al [41] ont suivi 306 patients cirrhotiques post VHB recevant l'ETV dont 31.7% présentant une cirrhose décompensée, l'objectif de cette étude était d'évaluer la relation entre la réponse virologique et le développement de CHC chez les patients en décompensation. La réponse virologique à 12 mois était à 70.1% chez le

groupe avec cirrhose décompensée, ainsi la probabilité cumulée de CHC à 12 mois dans ce groupe était à 8.2%, et une incidence cumulée à 5 ans à 26.8%.

Les résultats définitifs de cette cohorte confirmaient que la réponse virologique à 12 mois avait un effet protecteur contre le développement de CHC chez les patients cirrhotiques décompensés plus que chez ceux en compensation.

Parallèlement une autre étude [42] rapportait que les patients cirrhotiques qui avaient maintenu une suppression virale durant le traitement avaient une probabilité cumulée de CHC inférieure à ceux ayant une virémie toujours active même sous traitement confirmant l'importance de la réponse virologique durant les 12 premiers mois de traitement.

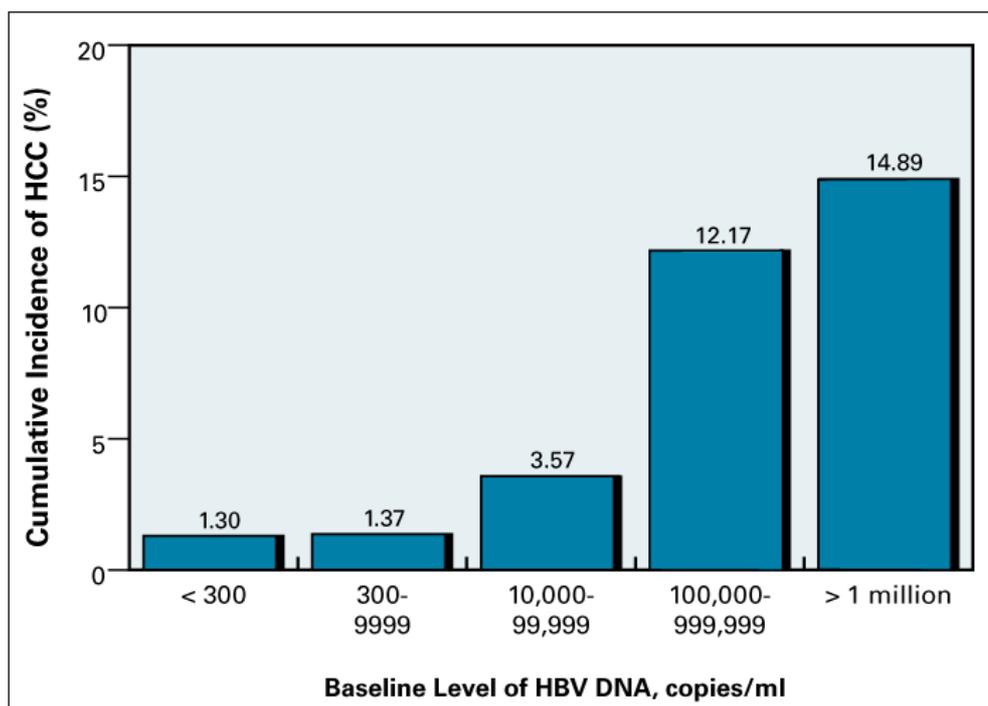


Figure 21: Variations de l'incidence cumulée du CHC en fonction de la charge virale [44].

En cas de cirrhose décompensée post virale B, la réduction du risque de CHC paraît liée au caractère complet du contrôle de la réplication virale [46], tandis que cette réponse avait échoué à réduire ce risque dans 2 autres rapports européens [47,48] probablement à cause des différents génotypes du VHB et une courte durée d'infection par le virus. Donc ce risque n'est pas totalement annulé, des cas de CHC apparus plus de 10 ans après éradication du VHB ont été rapportés [49], justifiant la poursuite de la surveillance échographique car une rechute virale est associée souvent avec l'augmentation du risque de cette affection [50].

Bien que le risque de survenue du CHC soit fortement réduit par l'arrêt de la réplication virale, la positivité ou la négativité de l'Ag HBe semble avoir un rôle dans la carcinogenèse hépatique.

Une étude japonaise [51] constituée de 1206 patients cirrhotiques post VHB mis sous ETV montrait 115 cas de CHC apparus au bout de 1687 jours de suivi et une incidence cumulée de 5 ans à 5%, ces patients étaient répartis en 2 groupes selon la positivité ou la négativité de l'Ag HBe, les résultats dévoilaient que le groupe avec Ag HBe positif était exposé à un risque plus élevé pour développer un CHC.

HBeAg and the Risk of HCC

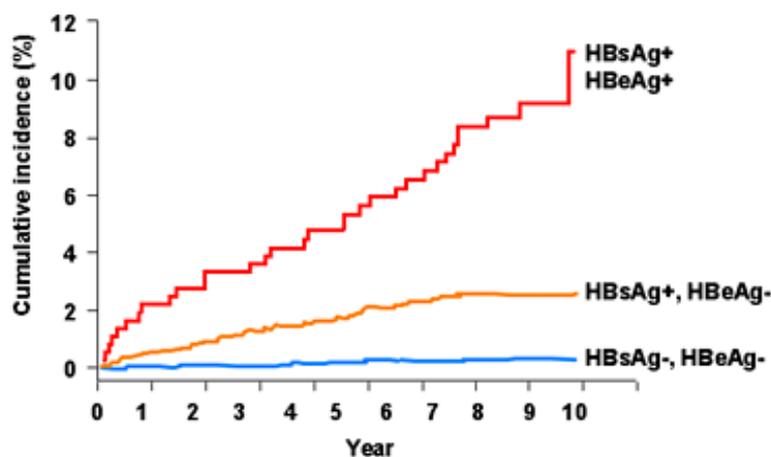


Figure 22: Comparaison entre la positivité et la négativité de l'Ag HBe avec l'augmentation du risque de CHC [52].

Cependant Papatheodoridis [53] avait décliné dans sa cohorte prospective, incluant 321 patients suivis pendant 40 mois, traités par ETV et qui avaient tous un profil sérologique mutant pré-core, que même si l'Ag HBe soit négatif le risque de CHC reste augmenté, car ses résultats révélèrent 4 patients soit 1.2% des cas avaient eu un CHC et l'incidence cumulée de 5 ans était à 9%.

En plus de la charge virale active et le profil sérologique, le taux des ALAT paraît aussi agir sur l'incidence de CHC, confirmaient 2 études récentes, la 1^{ère} menait par Hosaka [54] où le CHC apparaissait chez 12 patients avec une incidence cumulée de 5 ans à 3.7 %. La 2^{ème} est celle de Joo Kim [55], incluant 578 patients cirrhotiques post VHB naïfs au traitement par ETV, les taux d'ALAT étaient mesurés au début, 6 et 12 mois après l'instauration d'ETV. A 1 an, 313 patients soit 54.2% des cas ont normalisé leurs taux d'ALAT contre 14% déclaré atteints de CHC après la fin d'étude, avec une incidence cumulée de 1 et 5 ans à 0.3% et 19.5% respectivement. Cette cohorte ajoutait le taux anormal à 1 an d'ALAT comme un facteur de risque prédictif de CHC à côté de l'âge avancé, le sexe masculin, le taux d'ADN de VHB à 1 an et la positivité de l'AG HBe.

Dans notre étude, malgré l'âge avancé, le sexe masculin et surtout le taux de plaquettes diminué (Ag HBe négatif, ALAT normal et suppression virale étaient à 100% chez tous les malades), aucun des patients n'a présenté un CHC, avec une incidence cumulée de 1 et 3 ans égaux à 0%, montrant notre efficacité de traitement par ETV au bout de 1 et 3 ans de traitement mais cette efficacité peut toujours être fendillée même sous la couverture par ETV, ces points seraient l'objet des études suivantes :

Su et al ont [56] étudié 1315 patients cirrhotiques post VHB traités par ETV et 503 d'autre sans traitement pendant 4 et 6 ans respectivement. L'incidence cumulée à 5 ans de CHC était de 26.4% dans le groupe non traité contre 11.3% dans

le groupe des traités soit une incidence annuelle de 4.4% vs 2.4% respectivement. Ainsi le traitement par ETV avait réduit la survenue de CHC par 60%, toutefois il peut toujours se présenter chez ces patients cirrhotiques malgré le maintien de la prise en charge par ETV. En outre, dans cette étude, il paraît que l'âge avancé, le sexe masculin, la positivité de l'Ag HBe, le taux initial d'AFP \geq 7ng/ml et la réponse virologique à 1 an étaient des facteurs prédictifs indépendants pour le développement de CHC.

Dans une cohorte rétrospective récente [57], ils ont prouvé qu'en plus des facteurs prédictifs de CHC connus et cités dans plusieurs études, le taux diminué de plaquettes représente aussi un facteur prédictif indépendant du haut risque de CHC, parallèle à la décompensation cirrhotique. Cette présente étude évaluait aussi l'incidence de CHC chez 1666 patients caucasien cirrhotiques compensés et décompensés sous Entécavir, l'incidence cumulée à 5 ans de CHC était de 17.5% et 36.3% chez les patients avec cirrhose compensée et décompensée respectivement, avec une incidence annuelle à 3.5% et 7.3% respectivement.

L'incidence de CHC reste nettement augmentée chez les patients avec cirrhose décompensée post VHB recevant un traitement antiviral, soulignant l'exigence d'un monitoring minutieux et une surveillance continue de CHC chez ces patients [58,59].

Tableau 9: Comparaison du nombre de patients développant un CHC, de l'incidence annuelle et l'incidence cumulée de 5ans des séries de la littérature avec notre série.

Auteurs		Nombre de patients	Suivi	Incidence annuelle	Incidence cumulée à 5ans	Patients ayant un CHC à la fin du suivi
Kim et al	2014 [41]	306	5 ans	----	26.8%	45
Yasunaka et al	2016 [51]	1206	4 ans	----	5%	115
Su et al	2016 [56]	1315	4 ans	2.4%	11.3%	119
Arends et al	2015 [47]	164	3 ans	----	10.9%	14
Hosaka et al	2013 [54]	472	3 ans	0%	3.7%	12
Papatheodoridis	2015 [53]	321	3 ans	0%	9%	4
Papatheodoridis	2015 [57]	1666	3 ans	7.3%	36.3%	71
Joo kim et al	2016 [55]	578	1 an	0.3%	19.5%	81
Notre série	2016	05	1 an	0%	----	0

L'Entécavir avait réussi à prouver son efficacité à travers plusieurs études chez les patients cirrhotiques, d'ailleurs même chez les patients avec un CHC ayant un traitement curatif de cette tumeur, ces malades avaient montré une amélioration de la fonction hépatique et du taux de survie avec réduction de la récurrence du CHC [60].

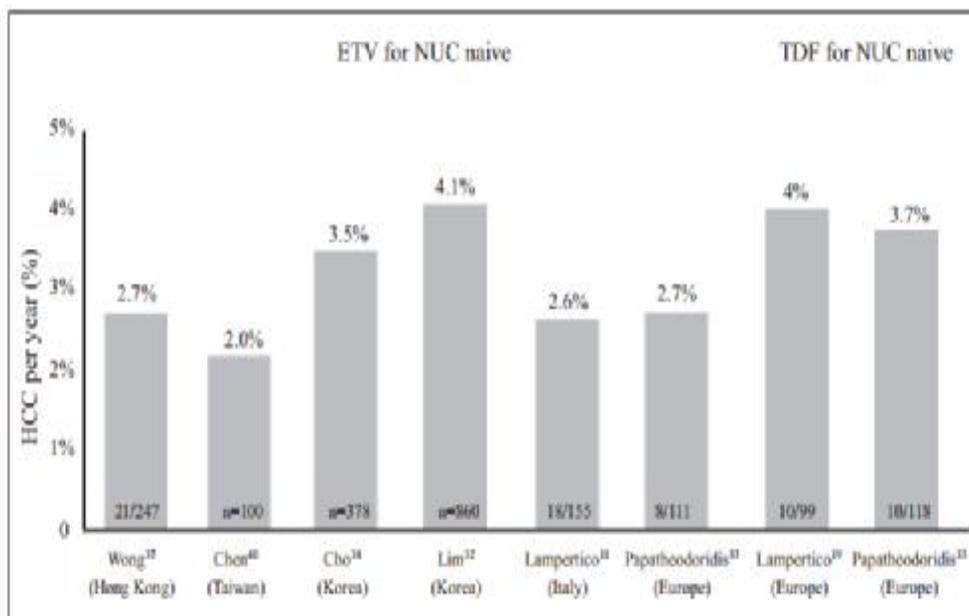


Figure 23: Incidence annuelle du CHC chez les patients cirrhotiques traités par ETV pendant 4-6 ans [181].

Ä Impact sur la transplantation hépatique :

Les patients ayant une cirrhose due au VHB représentent un groupe important des candidats potentiels à la transplantation (environ 5 à 10 % des indications de TH selon le Registre européen de transplantation hépatique (ELTR)) vu que le pronostic vital est menacé dans un délai de 1 à 2 ans [61].

En cas de cirrhose décompensée, un traitement par analogue doit être débuté le plus rapidement possible, et l'indication de transplantation doit être discutée avec le centre de transplantation référent [62].

Pour déterminer le moment de la transplantation et les patients prioritaires, des scores pronostics ont été établis parmi lesquels le score de MELD paraît le plus efficace, la TH est généralement indiquée pour les patients qui ont un MELD ≥ 15 ou un Child C, on la recommande pour ceux ayant ces conditions précédentes puis on met les patients sous traitement antiviral immédiatement surtout s'il n'existe pas de donneurs, quand un donneur est disponible à ce moment on réévalue le statut des

receveurs et on effectue la TH si les patients sont toujours avec un MELD \geq 15 ou un Child C [63].

Dans une série coréenne la survie à 2 ans sans recours à la transplantation a entamé 83% des cas grâce aux effets d'ETV sur les scores Child et MELD [43], ainsi comme dans l'étude de Jang 33.9% des cas étaient enlevés de la liste d'attente de TH après l'amélioration du score de MELD sous ETV à 12 mois [35].

Dans notre série un seul patient était candidat à la TH puisqu'il avait un MELD à 21 et un Child C, mais avec l'amélioration de ces scores et le maintien d'une charge virale indétectable sous ETV après 12 mois, aucun des patients n'avaient besoin d'une TH. Ces résultats étaient valables également au cours du reste des 3 ans de suivi.

L'utilisation d'antiviraux comme l'Entécavir permet le contrôle de la réplication virale B des patients avec cirrhose B décompensée en attente de greffe. Cependant, l'emploi de ces antiviraux est limité par le risque d'émergence de mutants résistants. Le pronostic est lié à la prévention de la récurrence virale B sur le greffon. En l'absence de prophylaxie, il existe un risque élevé de récurrence virale. Quelle que soit la prophylaxie, ce risque est lié à la charge virale B avant la greffe. La prophylaxie par antiviraux et Ig anti-HBs (HBIG) au long cours permet de réduire de manière significative le risque de récurrence surtout en l'absence de réplication virale B avant la greffe, par conséquent la survie après transplantation a pu atteindre 85 % à 5 ans [64,65].

Donc la transplantation hépatique reste le seul traitement radical du processus cirrhotique mais ne peut être envisagée que lorsque toutes les ressources thérapeutiques sont épuisées, puisqu'elle a l'avantage de traiter à la fois la tumeur hépatique et la maladie hépatique sous-jacente.

Ä Impact sur la survie :

La cirrhose décompensée est une maladie grave, vu que 50% environ des malades décèdent dans les 5 ans suivant le diagnostic et deux malades cirrhotiques sur trois décèdent d'une cause hépatique, et donc doit être considérée comme une des principales causes de mortalité dans le monde avec un taux de survie à 5 ans allant de 14% à 35% [66].

Ce taux a été déclaré amélioré dans la série de Jang [35] sous ETV où il avait atteint 73%, avec une diminution du taux de mortalité de 5ans à 19 %. Également on avait enregistré la survie à 1 an qui était à 94% chez le groupe des traités par ETV contre 73.2% chez les non traités.

Parallèlement dans une étude coréenne [67], 5374 patients ayant une hépatite B chronique, avec un taux de décompensation à 29.2%, étaient inclus et répartis en 2 groupes l'un sous ETV et l'autre sous LAM, le taux de mortalité enregistré à 3 ans de suivi était à 5.6%, un taux considéré bas par rapport au groupe traité par LAM. Ainsi la survie à 3 ans atteignait 75% [68] cette valeur peut être augmentée au bout du temps.

La plupart des études, continuaient à analyser les résultats à long terme du traitement par ETV, et montraient l'intérêt rapporté chez les cirrhotiques graves en terme de réduction du taux de mortalité comme dans l'étude de Lian et al [69] qui ont suivi 120 patients avec cirrhose décompensée post VHB, le groupe traité par ETV avait le moindre taux de mortalité qui était à 18.3% au bout des 2 ans de traitement.

Toutefois le taux de mortalité à 1 an marquait des chiffres élevés par rapport à ceux de 2,3, et 5ans, dans la série de Hyun [70] incluant 86 patients avec cirrhose décompensée post VHB, le taux de mortalité à 12 mois avait atteint 61.9% contre 33% dans la série de Miquel [71], et celui de 6 mois était à 42.9%, après juste 3 mois de traitement. Ce taux a été trouvé chez les patients ayant un Child \geq 11 et un MELD

≥ 17.5 au début, ceci montre l'impact de ces scores sur le taux de mortalité inversement au profil d'Ag HBe et au taux d'ADN de VHB de base qui n'ont aucune influence sur la survie des patients.

Or récemment cette survie, surtout celle à 1 an, rentrait dans l'intérêt de plusieurs annales grâce au progrès réalisé par l'ETV à long terme. Dans l'étude de Hee Kim [72] les taux de survie à 1, 3, et 5 ans dans le groupe d'ETV étaient à 65.4%, 50.2%, et 46.1% respectivement contre 58.4%, 40.1%, et 33.1 dans le groupe de LAM, ces taux étaient significativement plus élevés dans le groupe d'ETV (figure 24) avec une progression qui va crescendo au cours des années de traitement.

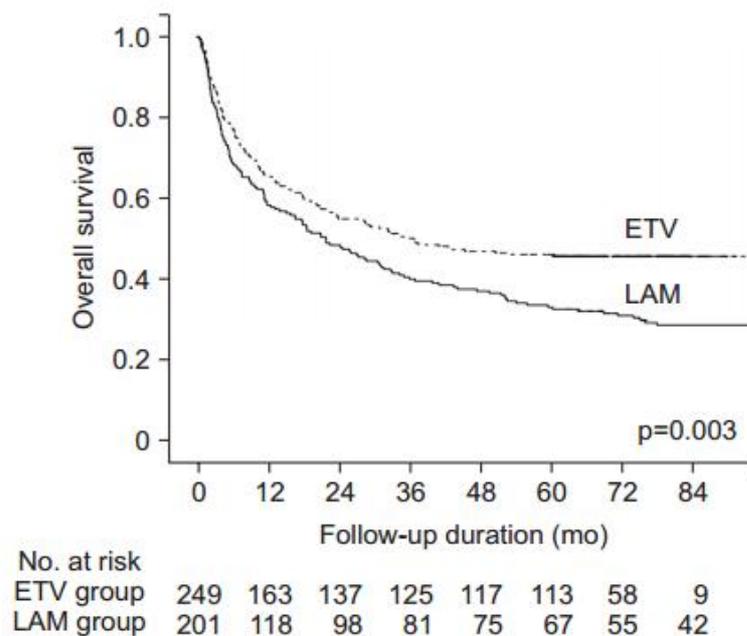


Figure 24: comparaison entre la survie sous ETV et LAM durant le suivi [72].

Encore cinq études avaient des informations globalement sur le taux de survie à 12 mois, incluant 344 patients sous ETV, qui avaient un taux de survie à 1 an augmenté à 84.3% [73] contre 87%, 77% et 91% dans trois autres séries, pareillement notre étude avait révélé une survie à 1 et 3 ans égale à 100% rejoignant ainsi les

résultats trouvés dans la littérature, la survie à 3 et 6 mois n'était pas calculée dans notre travail mais elle était énoncée dans plusieurs séries.

En comparant des patients sous ETV et d'autres sous LAM, la survie à 6, 3 mois était observée dans 3, 6 cohortes respectivement [73], en fin du suivi on a pu déduire que l'ETV n'était guère mieux que la LAM, les résultats étaient similaires dans les 2 groupes à 6 mois (74.09% vs 73.83%) et à 3 mois (67.92% vs 67.08%).

Aussi Cui et al [74] avait reporté dans sa série que le taux de mortalité des 3 premiers mois chez les patients traités par ETV et le groupe de contrôle était à 51.5% vs 59.5% et le taux de survie à 3 mois étaient 48.49% vs 40.54%, des résultats qui sont très proches mais ceux du groupe d'ETV restent prioritaires. En revanche dans les groupes d'ETV et LAM il n'y avait pas de différence significative dans le taux cumulé de mortalité ni de survie des 3 premiers mois, cette discordance peut être en raison des petits groupes sélectionnés, ceci confirme que l'efficacité d'ETV dans l'amélioration de la survie est prouvée surtout à long terme par rapport aux autres antiviraux.

Cependant une autre étude rétrospective [75] avait comparé 42 patients sous ETV, 30 patients sous LAM, et 34 patients non traités par les analogues (groupe de contrôle) ayant une cirrhose décompensée post VHB, la survie à 3 mois dans les groupes d' ETV, LAM, et les non traités était 66.7%, 60% et 35.3% respectivement, le groupe d'ETV avait montré cette fois-ci le taux le plus élevé de survie par rapport aux autres groupes.

La survie est également améliorée sous ETV à court terme même à partir de 4 semaines de traitement [93], d'où l'intérêt d'instaurer immédiatement cet analogue le plus rapidement possible dès la confirmation de diagnostic de cirrhose [76].

Actuellement l'ETV est le traitement de 1^{ère} intention pour une cirrhose décompensée post VHB grâce à sa capacité d'améliorer les paramètres hépatiques,

diminuer l'incidence de CHC, réduire le taux de mortalité et par conséquent prolonger les années de survie sans recours à la TH [77].

Tableau 10: Comparaison de la survie à 1 an des séries de la littérature avec notre série.

Auteurs		Nombre	La survie à 1 an
Shim et al	2010 [43]	55	87%
Liaw et al	2011 [30]	100	77%
Liaw et al	2011 [32]	22	91%
Jang et al	2015 [35]	375	94%
Yang et al	2016 [73]	344	84.3%
Hee kim et al	2016 [72]	451	65.4%
Notre série	2016	5	100%

À Effets sur les varices œsophagiennes (VO) :

Environ 50% des malades atteints de cirrhose ont des VO, avec une incidence annuelle de survenue près de 5% [78-80].

Les hémorragies par rupture de VO représentent 15-30% des hémorragies digestives au cours de la cirrhose, elles peuvent occasionner la mort immédiate dans 5-8% des cas lors du premier épisode en l'absence de traitement spécifique, avec une incidence annuelle de 5-15%. Dans les deux années suivant leur diagnostic, le risque de rupture des varices est de 30% chez les malades ayant des varices de moyenne ou grande taille et près de 10% chez les malades ayant de petites varices [80-85].

La justification de la prévention de la rupture tient à sa gravité puisque 10 à 15% des cirrhotiques non sélectionnés et non traités meurent d'une première rupture de VO [86].

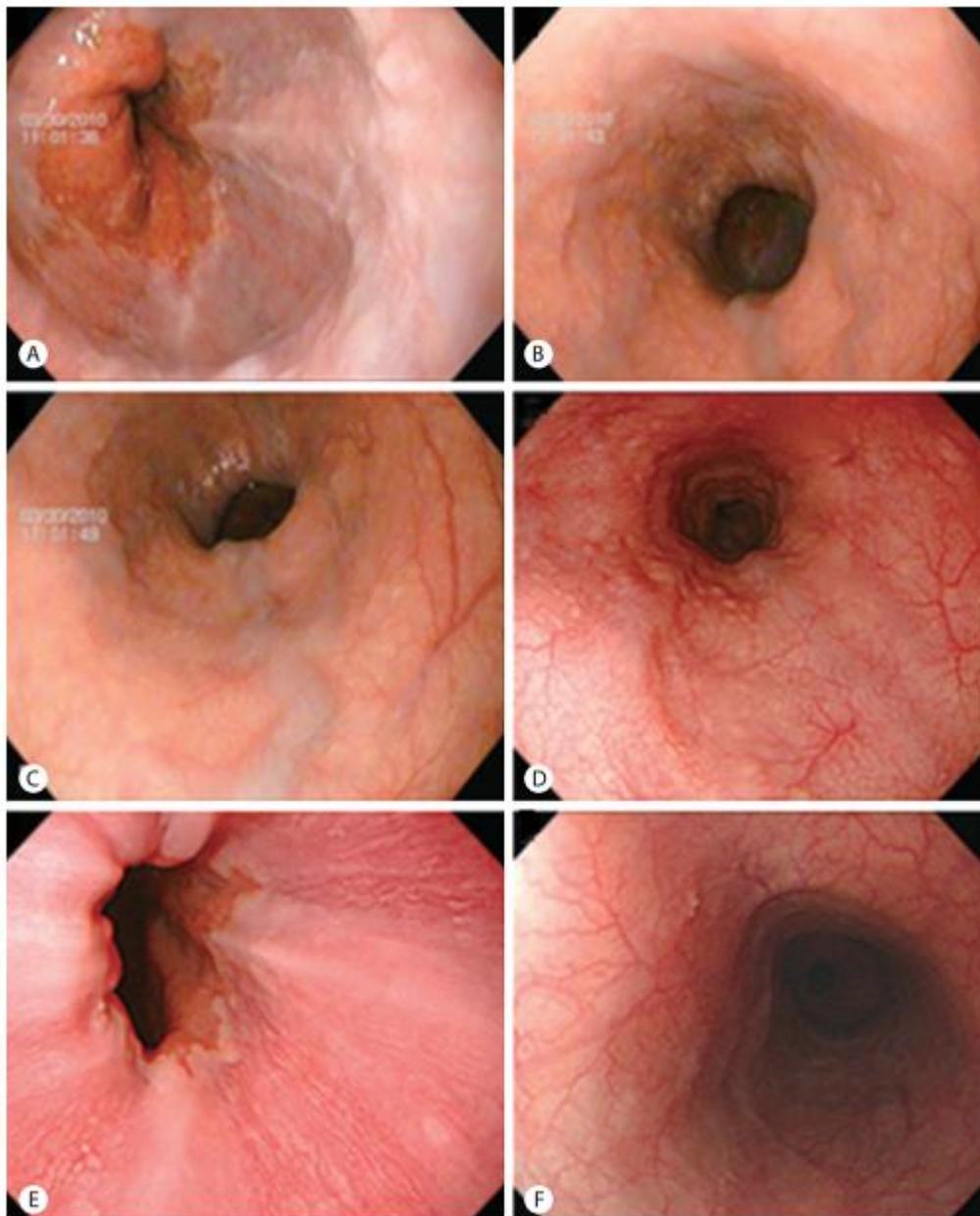
En plus des méthodes thérapeutiques ordinaires employées dans cette prévention, certains auteurs réclament l'efficacité de l'antivirothérapie par les analogues nucléos(t)idiques sur les VO.

Une étude rétrospective par Koga et al [87] avait démontré une disparition des VO chez les 6 patients prenant LAM pendant 27 mois, néanmoins l'étude intéressait seulement 12 patients incluant 6 malades non traités, et il n'y avait pas un registre sur le taux de saignement ou sur les effets de la rechute virale puisque les patients généralement expérimentaient un saignement lors d'une rechute virale, c'est pourquoi il fallait évaluer les risques liés à la résistance au traitement et les bénéfices de la suppression virale chez ces patients.

C'était l'objectif de Li et al [88], qui a voulu examiner le rôle des antiviraux comme un traitement supplémentaire pour prévenir la ruptures des VO, en menant une étude sur 5 ans chez 117 patients, ayant une cirrhose suite à une hépatite B avec des VO, répartis en 2 groupes : traités et non traités par différents analogues nucléos(t)idiques. A la fin de cette étude le taux de saignement avait diminué dans le groupe des traités par rapport à celui des non traités (29.1% vs 65.8% respectivement), surtout le groupe d'ETV qui avait le taux le plus bas de saignement et était statistiquement mieux que les autres antiviraux vu qu'il est doté d'un profil de résistance très favorable. Donc l'antivirothérapie retardait la progression des VO avant et après le traitement endoscopique et diminuait le taux de saignement chez les patients cirrhotiques avec une réplication virale active, ces faits peuvent être expliqués par la diminution de l'HTP, la réduction de l'inflammation qui peut contribuer à une pression basse dans les sinusoides hépatiques, et l'amélioration histologique.

Ces constatations ont été confirmées récemment dans l'étude de Jwa et al [89], dans son rapport de cas il y avait une régression des VO chez le patient

cirrotique post VHB après 3 ans de suivi sous ETV (figure 25), et dans notre série également où nos patients avaient une disparition totale et sans récurrence des VO après 3 ans de suivi sous ETV chez les patients qui ont bénéficié d'une ligature.



Esophagogastroduodenoscopic findings. Straight to slightly enlarged (A, B) and tortuous varices (C) were observed on the lower esophagus. The esophageal varices had decreased to minimal varices after 2 years of entecavir therapy (D), and had completely disappeared after 4 years of entecavir therapy (E, F).

Figure 25: Régression des VO sous ETV [89].

Par la suite, Lampertico et al [90] ont aussi étudié 107 patients cirrhotiques avec Ag HBe négatif durant 12 ans sous différents analogues nucléos(t)idiques, et par conséquent l'incidence cumulée de régression des VO sur 12 ans était à 83%, ainsi on avait saisi des taux supérieurs de disparitions annuelles des VO (0.7% par an).

Ce qui était important à souligner par ailleurs dans cette étude, c'était l'incidence basse de novo VO qui était à 0.8% par an comparé avec celle rapportée auparavant chez les non traités et qui atteignait 5-10%, remarquablement les quelques patients qui ont développé des VO durant le suivi étaient ceux ayant une rechute clinique causée par la résistance contre LAM, de sorte que la suppression à long terme du VHB est jugé nécessaire pour réduire l'hypertension portale et prévenir le développement des VO

Si la maintenance d'une réponse virologique totale avec un autre analogue nucléos(t)idique puissant et moins résistant que LAM comme l'ETV peut conférer une forte protection contre le risque des VO, il faut encore d'autres recherches et d'autres arguments pour le confirmer [91,92].

Pour abrégé, la suppression pharmacologique de VHB par les analogues généralement et l'ETV particulièrement chez les cirrhotiques mènent à une régression significative des VO préexistantes, accompagnée d'un risque négligeable de développer de novo VO, mais d'autres investigations seront souhaitables.

Ä Tolérance thérapeutique :

Une étude clinique phase III avait montré que 5 % des patients traités par l'ETV avait développé des effets secondaires après 184 semaines de traitement, entraînant un arrêt de traitement dans 1 % des cas, tandis que 1% des patients rapportaient une élévation du taux de la créatinine sérique de plus de 0,5 mg/dl de la valeur initiale [94].

En 2009, 5 cas d'acidose lactique ont été rapportés chez des patients avec cirrhose décompensée (score de MELD de départ > 22 points) traités par l'ETV à 4-2440 jours après le début du traitement, seulement 1 patient est décédé [95].

Cependant l'acidose lactique n'a pas été rapportée par la suite chez les patients ayant une maladie hépatique sévère traités par l'ETV, car seulement 1/113 patients présentait cette complication [32,71], ces résultats étaient identiques même chez les cirrhotiques décompensés post HVB avec un score de MELD augmenté d'où son accréditation comme le traitement de 1^{er} intention chez cette catégorie de patients [96].

Ceci dit, l'administration de l'ETV chez les patients atteints de maladie hépatique sévère avec un score de MELD élevé, exige un suivi rigoureux et doit conduire à l'arrêt du traitement dès l'apparition de l'acidose lactique [97], néanmoins dans 2 études randomisées chez des patients avec cirrhose décompensée aucun cas d'acidose lactique n'était mentionné [95].

Cette bonne tolérance de l'ETV était confirmée dans plusieurs études Asiatiques [93,100-102].

Aucun effet secondaire majeur n'a été décrit chez 3823 patients traités par l'ETV pendant 12 à 66 mois dans différents pays [97-99].

Le traitement par l'ETV était très bien toléré dans notre série, aucun effet secondaire n'a été rapporté (figure 26) durant toute la période de suivi.

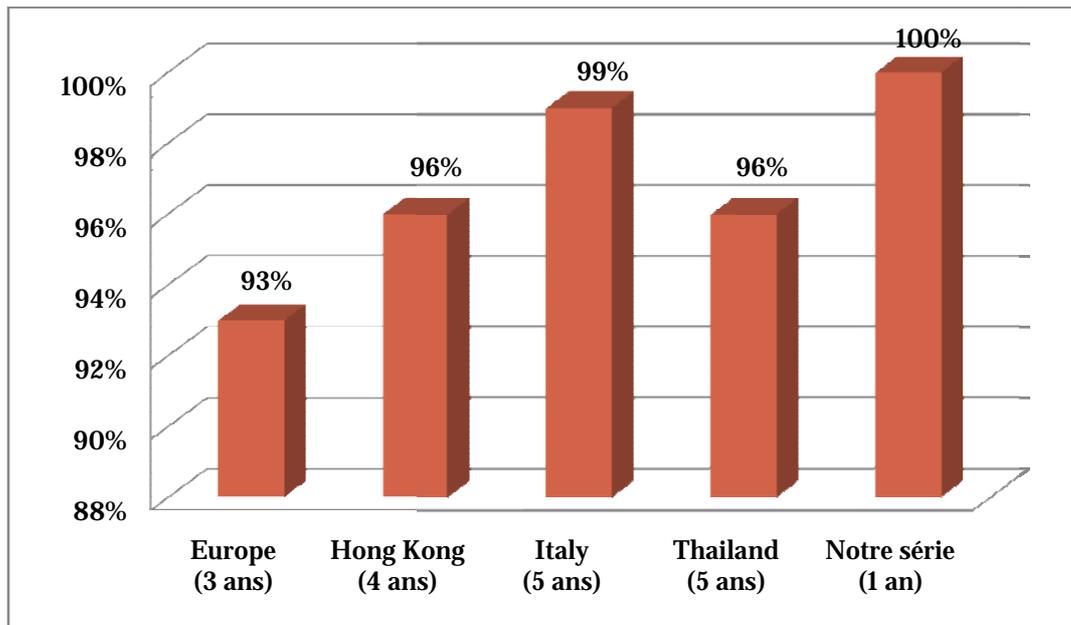


Figure 26: Taux de patients Ag HBe négatif naïfs, ayant toléré l'Entécavir au bout de 3-5 ans de traitement. [47,103-107]

Récemment l'apparition d'une thrombocytopénie liée au traitement par ETV était rapportée chez un cas de cirrhose décompensée post HVB avec un statut immunitaire affaibli, d'où l'exigence d'une surveillance régulière du taux de plaquette, la patiente était déclarée guérie après des cures intraveineuse d'immunoglobulines [108].

Ä Résistance à l'Entécavir:

L'Entécavir est un analogue de forte barrière génétique et faible taux de résistance, cette dernière est liée à des substitutions génotypiques dans la transcriptase inverse au niveau des codons T184, S202, ou M250. Ces mutations sont observées uniquement en présence de mutations de résistance à la Lamivudine (M 204V et L180M) [109].

L'émergence de ces mutants résistants à l'ETV se manifeste par un échappement viral défini par une élévation de plus de 1log de la charge virale par rapport au nadir (valeur la plus basse).

Les données cliniques portant sur la résistance à l'ETV chez les patients naïfs atteints de cirrhose liée à une HVB chronique sont très encourageantes car la prévalence de la résistance déterminée reste inférieure à 1 % après 1, 2, 3 et 4 ans de traitement.

Or, Le taux de résistance à l'ETV atteignait 1.5% à seulement 2 ans de traitement dans la série de Shen [110] et 1.2% à 5 ans dans la série de Kim [41], car cette résistance est d'autant plus élevée chez les malades porteurs de VHB préalablement résistant à la LAM avec des taux allant de 6% à 1 an jusqu'à 57% à 6 ans. Du fait de ces résistances croisées partielles avec la LAM, le traitement par ETV de patients résistants à la LAM n'est pas recommandé.

Dans une étude récente [111] Meng avait montré que l'ETV avait le moindre taux de résistance par rapport aux autres analogues à coté du Ténofovir (figure 27), ces résultats ont été confirmés également dans la série de Santos [112] en soulignant la relation entre l'occurrence de la résistance et la positivité de l'Ag HBe.

Dans notre série aucun cas n'avait montré une résistance au cours de 1 et 3 ans de suivi.

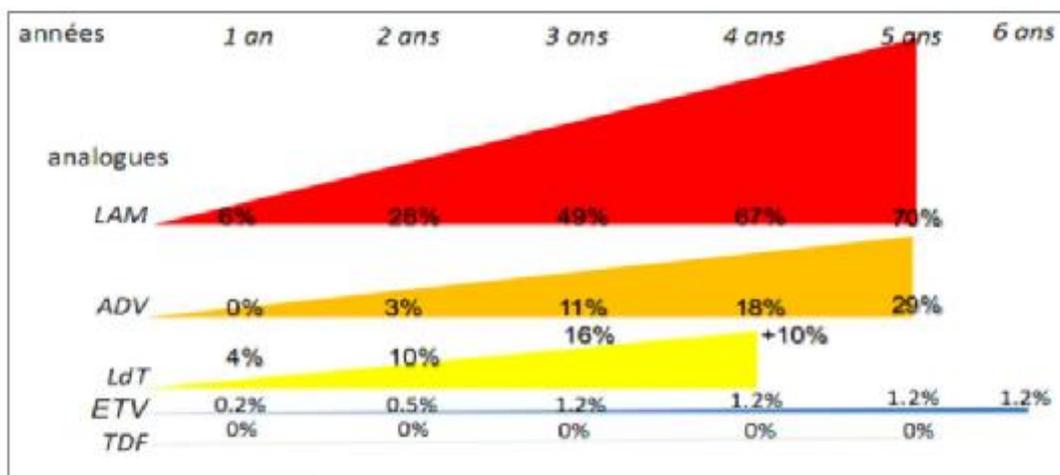


Figure 27: Taux cumulatif des résistances aux analogues [113].

2.2. Ténofovir disoproxil fumarate (TDF):

Le Ténofovir, apparenté à l'Adéfovir, est un analogue de la didéoxi-adénosine (figure 28), permet le contrôle de la multiplication virale avec une absence de mutation induite dans l'ADN polymérase et un risque, quoique rare, de néphrotoxicité tubulaire [114].

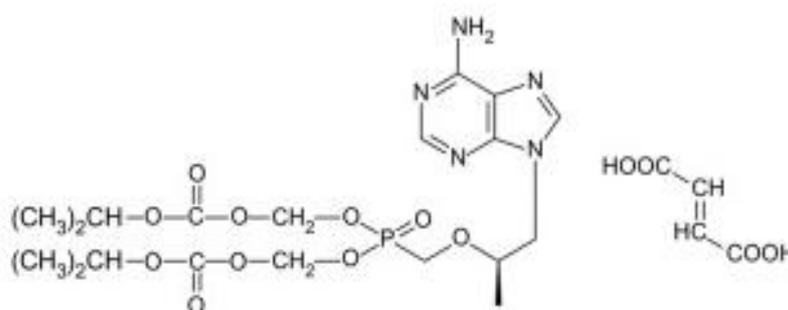


Figure 28: Structure biochimique du Ténofovir [115]

Développé dans le traitement de l'infection à VIH, il apparaît comme un excellent candidat pour la co-infection virale VHB/VIH où il a montré une efficacité dans le contrôle de la multiplication des mutants d'échappement à la Lamivudine (décroissance de - 4 U logs de la multiplication virale après 48 semaines de traitement).

Du fait de sa supériorité antivirale, il est appelé à moyen terme à remplacer l'Adéfovir pour le traitement de l'hépatite B et la cirrhose à une dose recommandée à 245mg/j, en rentrant en concurrence avec l'ETV [116].

Par le biais d'une étude rétrospective [117], on a tiré conclusion que le TDF est une molécule sûre et efficace comme l'ETV, et qu'elle permet grâce à un contrôle durable de la virémie (91.8 % pour TDF, 88.8 % pour ETV à 1 an) de stabiliser les paramètres biologiques, améliorer la fonction hépatique et la survie, ainsi de voir régresser les lésions histologiques et diminuer le risque de CHC [118]. Quand aux

résistances à ces analogues de deuxième génération, elles sont très rares avec l'ETV et non décrites avec le TDF [146].

Le Ténofovir et l'Entécavir sont les deux antiviraux alliant puissance antivirale élevée et faible risque de mutations de résistance, ce qui leur permet d'être indiqués en monothérapie dans le traitement de première ligne de la cirrhose post VHB [117,119].

En effet, dans les études réalisées dans ce groupe de patients, Lee et al [120] avaient suivi 174 patients dont 57 cas en décompensation, sous 300mg/j de TDF, en comparant l'efficacité de cet agent antiviral dans la cirrhose compensée et décompensée à long terme.

Au bout de 12 mois, il y avait une réponse virale complète à 70.2%, qui était significativement inférieure à celle du groupe compensé avec une progression sérologique et biologique en parallèle dans les 2 groupes. En plus dans le groupe des décompensés les patients avaient montré une amélioration du score de Child et MELD dont 49.1% avaient une augmentation du Child par ≥ 2 points et 68.4% avaient achevé une classe A, résultats similaires à des études précédentes [71,121].

En terme d'évaluation de la fonction rénale le traitement par TDF était sans danger dans les 2 groupes surtout chez les décompensés en cohérence avec d'autres études [34,71], toutefois une surveillance de la fonction rénale est obligatoire après un traitement par TDF selon les recommandations de l'Association américaine pour l'étude du foie (American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)) [122].

Dans une étude [147], le TDF a montré une efficacité diminuée chez les patients déjà traités avec l'ADV par rapport à ceux qui sont naïfs aux analogues nucléos(t)idiques, et donc la réponse au Ténofovir chez les patients déjà exposés à ADF doit être surveillée de près.

Récemment le Ténofovir alafenamide (TAF) a été introduit comme un médicament efficace et sans danger même chez les patients avec un risque de dysfonctionnement rénal [123,124]. Ces résultats très intéressants doivent toutefois être confirmés par d'autres études surtout chez les cirrhotiques décompensés.

Même si le TDF s'est avéré efficace, seul [145] ou en association avec l'Emtricitabine(FTC) [32], dans le traitement de la cirrhose décompensée post HVB dans notre contexte, ce médicament est toujours non commercialisé au Maroc.

2.3. Lamivudine (LAM) :

La Lamivudine est le premier analogue approuvé par la US Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de l'hépatite B chronique en 1998, c'est un analogue de type cytosine (2_3_-didéoxy-3'thyacytine ou 3TC), qui appartient à la famille des L-nucléosides. Elle inhibe l'activité de la polymérase du VHB par inhibition compétitive de l'incorporation des déoxycytidines dans la chaîne d'ADN virale naissante (figure 29). Son action est très spécifique du VHB. La dose recommandée est de 100 mg/j chez les adultes sans insuffisance rénale, cette dose doit être adaptée à la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale.

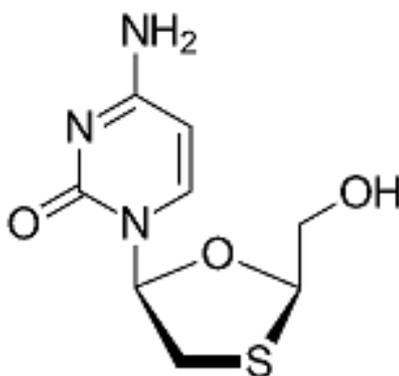


Figure 29: Structure biochimique de la Lamivudine [125]

Les effets du traitement par la Lamivudine ont été évalués dans de nombreuses études cliniques [126-128], car grâce à son efficacité et à son

excellente tolérance, elle a contribué à une meilleure prise en charge des patients souffrant d'une cirrhose virale B.

La Lamivudine (LAM) permet chez le cirrhotique décompensé une amélioration biochimique, virologique, avec diminution rapide de l'ADN du VHB associée à une amélioration du score de Child Pugh et gain en termes de mortalité (129).

Cette molécule s'est trouvée compromise par l'importance et la fréquence des phénomènes de rechute et de résistance qui lui sont attribuées. La mise sur le marché de l'adéfovir a permis de traiter des hépatopathies sévères dues aux mutants résistants à la lamivudine [130] mais avec, toutefois, l'enregistrement de nouveaux cas de résistance à cette molécule [131,132].

Donc, étant donné l'émergence rapide de souches résistantes sous lamivudine et les risques de détérioration irréversible de la fonction hépatique chez tels patients, une association de deux molécules complémentaires comme la lamivudine et l'adéfovir, le ténofovir et l'emtricitabine, ou l'entécavir et le ténofovir apparaît comme étant la stratégie de choix [69-73,133-134].

2.4. Adéfovir (ADV) :

Le PMEA (9-[2-phosphonyl methoxypropyl] adénine) ou Adéfovir, et sa prodrogue l'Adéfovir dipivoxil, sont des analogues de type phosphonate de nucléoside acyclique (figure 30). Ces molécules sont déjà monophosphorylées. Cet agent agit comme inhibiteur compétitif de l'incorporation des molécules d'ATP et empêche l'élongation de la synthèse du brin d'ADN viral.

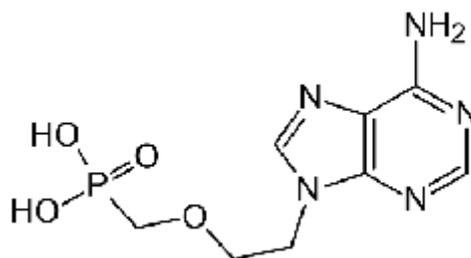


Figure 30: Structure biochimique de l'Adéfovir [135]

L'ADV est efficace à des posologies de 10 mg/j pour le contrôle de la multiplication virale du VHB incluant les souches sauvages, les mutants pré-C ou d'échappement à la LAM dans la population générale immunocompétente naïve au traitement ou en situation d'échappement à la LAM et chez les sujets immunodéprimés, notamment co-infectés par le VIH et transplantés rénaux [136].

Dans le but d'améliorer la réponse thérapeutique à la LAM chez des patients atteints d'une cirrhose virale B décompensée et présentant des mutants résistants à cette molécule, une combinaison entre ADV et LAM s'est révélée plus efficace que la LAM et l'ADV en monothérapie car des essais cliniques préliminaires ont montré que l'ADV est efficace contre les variants YMDD du VHB résistants à la LAM [137].

Actuellement l'association ADV-LAM a montré des résultats similaires à ceux parcourus avec l'ETV en termes d'émergence de CHC et la progression de complications [138]

Cette association combinée avec une transplantation autologue de cellules souches de la moelle osseuse a un effet curatif mieux que l'association seule sur la cirrhose décompensée post HVB [139].

L'ADV est associé à un risque de résistance moindre mais non négligeable (30 % à 5 ans) et une efficacité antivirale suboptimale en cas de cirrhose décompensée, il a montré un bon profil de tolérance et d'efficacité dans cette population en cas de résistance à la LAM. Néanmoins, une surveillance étroite de la fonction rénale paraît absolument nécessaire en monothérapie, quand à son association avec LAM ou LdT cette fonction s'améliore et se stabilise à long terme [140].

2.5. Telbivudine (LdT):

La LdT est un L-nucléoside analogue de la thymidine qui possède une activité inhibitrice spécifique de la polymérase du VHB. (figure 31). La dose d'administration recommandée de la LdT est de 600 mg/jour par voie orale.

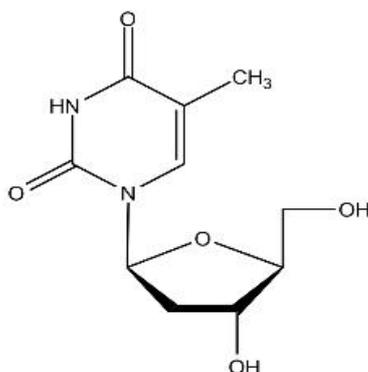


Figure 31: structure biochimique de la Telbivudine [141].

Rim Kim [142] a comparé les effets de LdT et ETV chez des patients cirrhotiques post HVB durant 2 ans de suivi, La LdT a montré son efficacité dans la négativation de l'ADN du VHB, qui reste quand même inférieur à celle de l'ETV, et un risque élevé de résistance en dépit de son effet comparable avec l'ETV dans l'amélioration de la fonction hépatique.

Or la LdT n'a pas contribué à des résultats mieux que l'ETV dans la série de Shen [110] malgré son puissant effet antiviral et son efficacité dans la protection de la fonction rénale, elle était associée à un taux de résistance élevé chez les patients cirrhotiques de cette série également.

L'apparition de ces cas de résistance a limité sa prescription et les analogues de 2^{ème} génération, Entécavir et Ténofovir, plus puissants avec un profil de résistance très favorable, ont amélioré la prise en charge des malades atteints de cirrhose décompensée suite à l'hépatite chronique B [38, 126, 143].

Aussi l'introduction de l'LdT en association avec l'ADV a donné de bons résultats chez cette catégorie de patients [140, 144].

CONCLUSION

La survenue de cirrhose est un facteur pronostique péjoratif dans l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B. Le taux de mortalité chez les porteurs chroniques de VHB est de l'ordre de 25% en cas de cirrhose et de CHC [20].

Notre étude rétrospective analysant 5 observations de cirrhose décompensée post hépatite virale B, nous a permis de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives des patients porteurs de cirrhose virale B décompensée dans notre contexte ,où l'Entécavir était le traitement de 1^{er} intention, et de comparer nos résultats avec les études internationales, ainsi nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- L'âge de survenue de l'hépatite virale B est entre 40-59 ans avec une nette prédominance masculine ;
- La découverte de la cirrhose B était au stade de complications dans tous les cas ; Le diagnostic repose sur les signes cliniques et paracliniques ;
- L'Entécavir est un analogue de forte barrière génétique avec un profil de résistance très favorable ;
- Le traitement par Entécavir s'accompagne d'une augmentation du taux de réponse virologique, biologique et d'une amélioration significative de la fonction hépatique et de la survie chez les cirrhotiques décompensés;
- L'Entécavir permet la réduction du risque de CHC et le nombre de transplantation mais une surveillance continue est obligatoire ;
- La suppression virale du VHB par l'Entécavir chez le cirrhotique décompensé permet de régresser les varices œsophagiennes préexistantes et prévenir leur réapparition ;
- Le traitement prolongé par Entécavir est très bien toléré ;
- L'Entécavir est le meilleur choix en comparaison avec les autres analogues nucléos(t)idiques devant une cirrhose décompensée post VHB, ce qui lui fait le traitement de 1^{ère} intention dans cette affection.

RESUMES

RESUME

Titre : Place du traitement antiviral (Entécavir) dans la prise en charge de la cirrhose décompensée post hépatite B.

Introduction :

La cirrhose décompensée post virale B constitue une affection grave du fait de ses complications, et vu que le pronostic vital est menacé dans un délai de 1 à 2 ans en absence de transplantation hépatique. Cependant l'inhibition de la réplication virale B par un traitement antiviral permet d'améliorer la fonction hépatique et parfois le retrait de la liste de greffe. Notre objectif est d'évaluer l'intérêt du traitement antiviral en cas de cirrhose virale B décompensée.

Matériel et méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 3 ans (2013-2016) incluant les patients ayant une cirrhose virale B décompensée, issus du service de Gastro-Entérologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Le diagnostic a été posé à l'occasion d'une décompensation chez tous les malades et retenu sur des arguments cliniques, biologiques et morphologiques. La sévérité de la maladie hépatique a été évaluée par le score de Child Pugh. Tous les patients ont reçu un traitement à base d'Entécavir 1 mg.

Résultats :

Cinq patients (3 hommes, 2 femmes) ont été recrutés durant la période d'étude avec un âge moyen de 53 ans.

Le profil mutant pré-core était à 100%. Tous les patients avaient une charge virale augmentée. 40% des cas avaient un taux d'ALAT anormal. Le Child B était le prédominant à 80%. 60% des cas avaient une ascite abondante et des varices œsophagiennes stade III.

La durée moyenne du traitement était de 27.5 mois (12– 43 mois).

40% des patients ont négativé leur charge virale au 6eme mois de traitement, ce taux a atteint 80% au 12^{ème} mois. Donc le virus B était indétectable chez tous les patients après une durée moyenne de traitement de 10.2 mois (3-18 mois).

Pour la réponse biologique à l'Entécavir, 100% des malades ont normalisé leur taux d'ALAT dès le 3^{ème} mois de traitement.

En ce qui concerne la fonction hépatique, une amélioration a été notée dans 100% des cas. Tous les malades avaient réduit leurs scores de Child et MELD par ≥ 2 points après un délai allant de 6 à 12 mois.

Une nette amélioration de l'ascite était obtenue chez tous les patients avec une régression complète des varices œsophagiennes. Le taux de mortalité était nul durant la période du suivi.

Le traitement a été bien toléré chez tous les malades. Aucun cas de résistance n'a été décrit. Tous les patients ont bénéficié d'un dépistage semestriel de l'hépatocarcinome par échographie abdominale.

Conclusion :

L'efficacité constante de l'Entécavir en termes de viro-suppression, amélioration de la fonction hépatique et la survie, son excellente tolérance et sa forte barrière génétique font de l'Entécavir une option thérapeutique attractive de première ligne chez les patients ayant une cirrhose virale B décompensée.

Mots clés : Cirrhose décompensée, virus de l'hépatite b, analogues nucléos(t)idiques, Entécavir, efficacité.

Abstract

Title: Place of antiviral treatment (Entécavir) in decompensated cirrhosis related HBV.

Background:

Decompensated HBV cirrhosis is a serious disease because of its complications and due to life threatening within 1 to 2 years in a lack of hepatic transplantation. However, inhibition of hepatitis B viral replication by antiviral therapy improves hepatic function and sometimes the withdrawal from the liver transplant waiting list. Our objective is to evaluate the gain of antiviral treatment in case of decompensated cirrhosis related HBV.

Material and Methods:

We have conducted a retrospective study over a period of 3 years (2013-2016), including patients with decompensated cirrhosis related HBV, deriving from the department of Gastroenterology & Hepatology at the Military hospital Moulay Ismail of Meknes.

The diagnosis was made when decompensation has occurred for all patients, and retained on clinical, biological and morphological arguments. The severity of liver disease was assessed by the Child Pugh score. All the patients were treated with Entécavir 1 mg.

Results:

Five patients (3 men, 2 women) were recruited during the study period with a mean age of 53 years old.

All patients had Precore Mutant profile and high viral load. 40% of the cases had abnormal ALT level. Child Pugh B score was dominant in 80%. 60% of the cases had severe ascites and esophageal varices Grade 3.

The mean duration of treatment was 27.5 months (12- 43 months).

40% had negative viral load in the 6th month of treatment. This rate has achieved 80% in the 12th month. Therefore all patients had undetectable hepatitis B virus after an average treatment time of 10.2 months (3-18 months).

For biological response to Entécavir, 100% of patients had normalized their ALT level since the 3rd month of treatment.

Regarding hepatic function, an improvement has been noted in 100% of the cases. All patients have reduced their Child and MELD scores by ≥ 2 points after 6 to 12 months.

A clear improvement of ascites has been obtained in all patients with complete regression of esophageal varices. The mortality rate was zero during the follow-up period.

Treatment has been well tolerated in all patients. No cases of resistances have been described. All patients were screened twice a year for hepatocellular carcinoma by abdominal ultrasound.

Conclusion:

The constant efficacy of Entécavir in terms of virus-removal, improvement of hepatic function and survival, its excellent tolerability and strong genetic barrier make Entécavir an attractive first-line therapeutic option in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis.

Keywords: Decompensated cirrhosis, Hepatitis B virus, nucleos(t)ide analogues, Entécavir, Efficacy.

مطنى

العنوان: مكانة المضادات الفيروسية (الانتكافير) في تحسين الضعية الطحية لصا بين دة ليقالك بد

'بالغير معوض.

مقدمة:

يعتبر لتشمل كبدى لاغير المعقول ناتج عن الفيروسل كبدى 'ب' مضططروا ذلكو ارجع إلى ضعاءفاتلم تعددة, كما انه ينفق من معدل حياةا لفرد في مدقتر لوحما بين سد نكل ليد نتهن ذلك في غياب عم لية زراع لك بد. إلا أن مع ضعاءا لفيروسل كبدى 'ب' و للدة الأوية المضطظ لفيروسات سمح بتهسين وظاقل لك بد إلى درجة غني عن عم لية الأرع. إن لا هدف من لدتة نيتمثل في تقييم نافع هذه المضادات الفيروسية في حالة لتشمل كبدى لاغير معوضا لمقروبلات هالبل كبالو بائي لزمن 'ب'.

لأوتك اولم نهجية:

لنقمنا بعمل تحليل استرجلي ممتد على طول 3 سنوات (2013-2016)؛ ظمن جميع المرضى المشخصين بمضتليف الكبد 'بالغير معوض في ذال فتره بصلحة أمرطن المعدة والأمعاء و أمرطن الكبد بالمستش في العسكري مو لاي إسمه ليلهم كنلن. اكتشف مضتليف الكبد 'بالغير معوض فقط بظهور الضعاءت عند جميع المرضى و تم تأكيد هو اسطة المعطيت السريرية البيولوجية لومور فو لوجية. تم تقييم حد هذا المرض عن طريق حساب معاتلشاي لدبوغ. كل المضعو لجو ابو للدة الانتكافير 1مغ.

النتائج:

خصى مرضى (3 رجال و مرأتان) لرجو ا خلال مدة قدر للدة وذل لك مع معدل عموب لغ 53 سنة. 100% من الاحالات دي هاتد ليل صلسه لبي للمضاد الفيروسي HBe. كذلك كانه ناك 40% من الاحالات لدي هال معادل مرتفع من إويم الأنيلاميد نتر اسفير لالرتبة 'ب' من معاتلشاي لدبوغ كانه هيم نعب ندة 80%. 60% من المرضى كلندي هم اللدقعا بدرجه مهملة لى جانبيو اللى لمريء مل لدرجة ثالثة. المدة لم توسطة لعلاج كانت في حدود 27.5 هر (12- 43 هر ا).

40% من المرضى يُصيغونهم ضد فلة فيروس 'ب' سلبياء نال شهر السلس, ووصلته ذل نسبة إلى % 80 عند الشهر ال ثاني عشر. وذل انعد لم فيروس الكبدى 'ب' عند كل المرضى فى فترة متوسطة تقدر بحو الي 10.2 أشهر (3 - 18 شهر ا).

بالنسبة لغير على المستوى البيولوجى فان إقوالم الأنيل أمى تو اندفير ل عللى مؤشراه ل ط بيعى ند جميع المرضى انطلاقا لمن أشد ه ل ثل ل علاج.

أما فيما يخص لوظيفة لك بديفة فقد هدت تهد نام لحوظا ب ندية % 100 من الحالات؛ كما انه لوحظ عند جميع لم مشار كينتر اجع فيه عد اللتي شاي لدا ولمى ل دبفارق نقطتين وأكثر خلال مدقة تر لوح ما بين 6 لى 2 شهر ا.

طبا فة لى ذل لشدهد ال اندتقاء هو اللى لم رى تو اجعاتا ما وم لموسه ند جميع المرضى؛ أمم عدل لوفيات فقد كمن ند ما خلال فة لرقم تا بعة.

لم يدفرا ل علاج عن أية أعرض جانبية لوظهور مقومة. كل المرضى لى دتفلو ا من هس نوري بالموجات اطو تلة ل بطن فى إطال ل تشخصل لم بكر لورا ملك بد.

خلاصة:

إن لفعال الية ثا بتلاذ تكا فير من حيث عدد ام الضاعف ال فيروسي و تهين لوظيفة لك بديفة وإطال لة مة العيش إلى جانب غياب الأعرض لجان لية هذا ل و قوة حاجه ل جى نى جع ل تم نه ل خيارا ل علاجى الأول و الم نشو وضا لة لى لك بدي 'ب' ل غير محض.

ال كاطل ل رى سية : تشمل لك بلا ل غير محض, لة هاب لك بد ال فيروسي 'ب', الضل ات ال فيروسية, ال ان تكا فير فعا لى ل و ا.

BIBLIOGRAPHIE

1. Moirand R, Deugnier Y. Prise en charge et surveillance de la cirrhose. Encyclopédie Médico-Chirurgicale.2000 : p8 [article 7-34-B-12].
2. Turlin B, Deugnier Y. (1996). Anatomopathologie des cirrhoses hépatiques et des lésions prénéoplasiques. EMC (Elsevier, paris), Hépatologie. 1996 : p8. [article 7-034-A-10].
3. Pr Mustapha Benazzouz Doctinews N° 21 Avril 2010.
4. Benhmou J P, Erlinger S, Belghiti J. Maladie du foie et des voies biliaires. Paris: Flammarion, 2000: 223p.
5. Bourel M. Hépatologie. UREF Paris: Ellipses. 1991: 383.
6. Bretagne J F, Gosselin M, Raoul J L et al. Hépatologie. Paris: Ellipses. 1991.
7. Morice V. Foie et voies biliaires: Cancer du foie. CHU-Pitié-Salpetrière, hépatogastro-entérologie.
8. Caroli J, Ribet A, Paraf A. Précis des maladies du foie, du pancréas et des voies biliaires. Masson. 1975: 639p.
9. Gosling J A, Harris P F, Whitmon I et al. Anatomie humaine atlas en couleurs: 2ème édition française: de boeck. 2003:377.
10. Bioulac-Sage P, Le Bail B, Balaudaud C et al. Histologie du foie et des voies biliaires. Hépatologie clinique 1993 :12-20.
11. Buffet C, Pelletier G. Hépatologie. Paris: Masson. 1994: 387p.
12. Wagner A, Denis F, Ranger-Rogez S et al. Génotypes du virus de l'hépatite B. Immuno-analyse et Biologie Spécialisée. 2004 ; 19(6): 330-42.
13. BENHAMOU J P. Une vue d'ensemble sur les hépatites virales. Méd Trop. 1994 ; 54(3) :79-85.
14. FUNES A. Hépatite virale B. Guide des analyses spécialisées Serba France : 275-80.

15. Zarski J P, Thelu M A, Rachail M et al. Biologie moléculaire du virus de l'hépatite B. *Gastroenterol Clin Biol.* 1991 ; 15 (6-7) :497-508.
16. De Franchis R, Marcellin P, Hadengue A et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol.* 2003; 39(1): 3-25.
17. OMS [en ligne]. Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile. Lignes directrices relatives à l'organisation générale, notamment à l'information destinées aux agents de santé et aux parents. Genève, Organisation Mondiale de la santé 2001.
18. Merle P, Trepo D, Zoulim F. Traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Encycl Méd Chir.* 2003 : 1-10. [Article 7-015-B-80].
19. Hoofnagle J H, Shafritz D A, Popper H. Chronic type B hepatitis and the healthy HBs Ag carrier state. *Hepatology.* 1987; 7: 758-63.
20. Pol S, Mallet V, Dhalluin V et al. Hépatites virales. EMC - Maladies infectieuses. 2007 :1-32. [Article 8-065-F-10].
21. Sherman M, Peltekian K M, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology.* 1995; 22: 432-38.
22. Marcellin P, Castelnau C, Martinot -Peignoux M et al. Natural history of hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2005;51:63-75.
23. Sawadogo A, Dib N, Calès P. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. *Réanimation.* 2007; 16 (7): 557-62.
24. SHAPIRO C N. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr. Inf Disease J.* 1993 ;12 (5): 433-37.
25. BIOULAC-SAGE P, BLANC J-F, LEPREUX S et al. Cirrhose : toujours ?. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000 ; 24(10):877-82.

26. Asselah T, Lada O, Boyer N et al. Traitement de l'hépatite chronique B. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2008 ; 32(8-9) :749-68.
27. Slama N B, Ahmed S S, Zoulim F. Quantification de l'antigène HBs : signification virologique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2010 ; 34 ; S112-18.
28. Pol S, Sogni P. Traitement de l'hépatite chronique B : observance et tolérance. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2010 ; 34 :S142-48.
29. Birkus G, Hitchcock M J, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46 (3): 716-23.
30. Liaw Y F, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H et al. Efficacy and safety of Entécavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology*. 2011;54(1):91-100.
31. Shin S K, Kim J H, Park H et al. Improvement of liver function and non-invasive fibrosis markers in hepatitis B virus-associated cirrhosis: 2 years of Entécavir treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015;30(12):1775-81.
32. Liaw Y F, Sheen I S, Lee C M et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and Entécavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology*. 2011 Jan; 53(1):62-72.
33. Xu Y, Wu X N, Shi Y W et al. Baseline Hepatitis B Virus DNA Level is a Promising Factor for Predicting the 3rd Month Virological Response to Entécavir Therapy: A Study of Strict Defined Hepatitis B virus Induced Cirrhosis. *Chinese Medical Journal*. July 20, 2015 ; 128(14) : 1867-72.
34. Cholongitas E, Papatheodoridis G V, Goulis J et al. The impact of newer nucleos(t)ide analogues on patients with hepatitis B decompensated cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2015; 28(1): 109-17.

35. Jang J W, Choi J Y, Kim Y S et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology*. June, 2015; 61(6): 1809-20.
36. Tsai M-C, Chen C H, Hu T H et al. Long-term outcomes of hepatitis B virus-related cirrhosis treated with nucleos(t)ideanalogs. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2016;xx:1-10.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2016.08.006>.
37. Xu Y, Zhang Y G, Wang X et al. Long-term antiviral efficacy of Entécavir and liver histology improvement in Chinese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015 July 7; 21(25): 7869-76.
38. Yue-Meng W, Li Y H, Wu H M et al. Telbivudine versus Lamivudine and Entécavir for treatment-naïve decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Exp Med*. 2017 May;17(2):233-41. DOI:10.1007/s10238-016-0420-7.
39. Wang J L, Du X F, Chen S L et al. Histological outcome for chronic hepatitis B patients treated with Entécavir vs lamivudine-based therapy. *World J Gastroenterol*. Aug 28 2015; 21(32): 9598-606
40. Merle P. Epidémiologie, Histoire naturelle et pathogenèse du carcinome hépatocellulaire. *Cancer/Radiothérapie*, 2005; 9(6-7): 452-57
41. Kim S S, Hwang J C, Lim S G et al. Effect of virological response to Entécavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 1223-33.
42. Wong G L, Chan H L, Mak C W et al. Entécavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2013; 58: 1537-47.

43. Shim J H, Lee H C, Kim K M et al. Efficacy of Entécavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2010 ; 52(2) :176-82.
44. Chen C J, Yang H I, Su J U N et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA*. 2006 ; 295(1): 65-73.
45. Surude R, Parikh P, Choksey A et al. A Randomized Comparative Study of Efficacy of Lamivudine and Adefovir Combination versus Tenofovir versus Entécavir in Decompensated Cirrhotic Patients of Hepatitis B. *Adv Res Gastroentero Hepatol*. 2015; 1(1): 555553. DOI: 10.19080/ARGH.2015.01.555553.
46. Kong Y, You H, Jia J. Oral antiviral therapy reduces the risk of hepatocellular carcinoma in persons with chronic hepatitis B infection: combining evidence and common sense. *Hepatol Int*. 2016 ; 10 :239-41.
47. Arends P, Sonneveld M J, Zoutendijk R et al. Entécavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut*. 2015;64: 1289-95.
48. Papatheodoridis G V, Manolakopoulos S, Touloumi G et al. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut*. 2011; 60: 1109-16.
49. Zoutendijk R, Reijnders J G, Zoulim F et al. Virological response to Entécavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Gut*. 2013; 62: 760-65.

50. Papatheodoridis G V, Lampertico P, Manolakopoulos S et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: asystematic review. *J Hepatol.* 2010; 53: 348-56.
51. Yasunaka T, Ikeda F, Wada N et al. Entécavir Reduces Hepatocarcinogenesis in Chronic Hepatitis B Patients. *Acta Med Okayama.* 2016; 70(70): 1-12.
52. Yang H I, Lu S N, Liaw Y F et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002 Jul 18; 347(3):168-74.
53. Papatheodoridis G V, Manolakopoulos S, Touloumi G et al. Hepatocellular carcinoma risk in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with or without cirrhosis treated with Entécavir: HepNet.Greece cohort. *Journal of Viral Hepatitis.* 2015; 22(2): 118-125.
54. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M et al. Long-term Entécavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2013; 58(1): 98-107.
55. Kim E J, Yeon J E, Kwon O S et al. Rapid Alanine Aminotransferase Normalization with Entécavir and Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Virus-Associated Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2017 Mar;62(3):808-16. Doi: 10.1007/s10620-016-4431-8.
56. Su T H, Hu T H, Chen C Y et al. Four-Year Entécavir Therapy Reduces Hepatocellular Carcinoma, Cirrhotic Events, and Mortality in Chronic Hepatitis B Patients. *Liver Int.* 2016 Dec; 36(12):1755-64. Doi: 10.1111/liv.13253.
57. Papatheodoridis G V, Dalekos G N, Yurdaydin C et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving Entécavir or tenofovir. *J Hepatol.* 2015 Feb; 62(2):363-70. Doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.045.

58. Boettler T, Thimme R. Antiviral Therapy in Hepatitis B Virus-Associated Liver Cirrhosis. *Dig Dis* 2015; 33(4):608-12. DOI:10.1159/000375357.
59. Ahn J, Lim J K, Lee H M et al. Lower Observed Hepatocellular Carcinoma Incidence in Chronic Hepatitis B Patients Treated With Entécavir: Results of the ENUMERATE Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(9): 1297-1304.
60. Honda K, Seike M, Murakami K. Benefits of nucleos(t)ide analog treatments for hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Hepatol.* 2015 Oct 8; 7(22): 2404-2410. Doi: 10.4254/wjh.v7.i22.2404.
61. Guan R, Lui H F. Treatment of Hepatitis B in Decompensated Liver Cirrhosis. *International Journal of Hepatology.* 2011; 2011: 1-11. Doi:10.4061/2011/918017.
62. BRONOWICKI J P. Traitement de l'hépatite B chez le cirrhotique décompensé. *La Lettre de l'hépto-gastroentérologue.* 2008 ; 11(1) :25-27.
63. Ferrarese A, Zanetto A, Gambato M et al. Liver transplantation for viral hepatitis in 2015. *World J Gastroenterol.* 2016 January 28; 22(4): 1570-81.
64. Roche B, Samuel D. Stratégies thérapeutiques chez les patients atteints de cirrhose décompensée et chez les patients transplantés. *Hépto-gastro & Oncologie Digestive.* 2008 ; 14 (5) :58-63.
65. Duclos-Vallée J C, Roche B, Samuel D. Transplantation hépatique chez les patients porteurs des virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et du virus de l'immunodéficience humaine. *Presse Med.* 2009; 38: 1281-89.
66. Tsai N, Jeffers L, Cragin L et al. Cost-effectiveness of Entécavir versus adefovir for the treatment of chronic hepatitis B in patients with decompensated cirrhosis from a third-party US payer perspective. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012; 4:227-35.

67. Lim Y S, Han S, Heo N Y et al. Mortality, Liver Transplantation, and Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Chronic Hepatitis B Treated With Entécavir Versus Lamivudine. *Gastroenterology*. 2014;147(1):152-61.
68. B ONEIB. Transplantation hépatique besoins indications et résultats. [Thèse de médecine]. Maroc : Université Med V faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ; 2008, 151p.
69. Lian J S, Zeng L Y, Chen J Y et al. De novo combined lamivudine and adefovir dipivoxil therapy vs Entécavir monotherapy for hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2013 Oct 7; 19(37): 6278-83. Doi: 10.3748/wjg.v19.i37.6278.
70. Hyun J J, Seo YS, Yoon E et al. Comparison of the efficacies of lamivudine versus Entécavir in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Liver International*. 2012; 32(4):656-64.
71. Miquel M, Núñez Ó, Trapero-Marugán M et al. Efficacy and safety of Entécavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Ann Hepatol*. 2013 ; 12(2) : 205-12.
72. Kim J H, Sinn D H, Kim K et al. Lamivudine versus Entécavir for Newly Diagnosed Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gut and Liver*. 2016 ; 10(6) : 939-47.
73. Yang J, Sun H, Liu Q. The Comparative Efficacy and Safety of Entécavir and Lamivudine in Patients with HBV-Associated Acute-on-Chronic Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology research and practice*. 2016; 2016:1-11. Doi:10.1155/2016/5802674.
74. Cui Y L, Yang F, Wang Y B et al. Nucleoside analogue can improve the long-term prognosis of patients with hepatitis B virus infection-associated acute on chronic liver failure. *Dig Dis Sci*. 2010; 55: 2373-80.

75. Chen T, He Y, Liu X et al. Nucleoside analogues improve the short-term and long-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Clin Exp Med*. 2012;12(3):159-64.
76. Chung G E, Lee J H, Kim Y J et al. Does antiviral therapy reduce complications of cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7306-11.
77. Wang F Y, Li B, Li Y et al. Entécavir for Patients with Hepatitis B Decompensated Cirrhosis in China: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016; 6: 327-22.
78. Garcia-Tsao G, Sanyal A J, Grace N D et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46:922-38.
79. Groszmann R J, Garcia-Tsao G, Bosch J et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005; 353:2254-61.
80. Merli M, Nicolini G, Angeloni S et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2003; 38:266-72.
81. El-Serag H B, Everhart J E. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:3566-73.
82. Tandon P, Gralnek I M, Lo G H et al. Management of Acute Variceal Bleeding in Patients with Cirrhosis: General Management, Drug Therapy, and Endoscopic Treatment. In: *Portal Hypertension VI*. Springer, Cham. 2016:241-59.
83. D'Amico G, Garcia-Pagan J C, Luca A et al. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006;131:1611-24.
84. Shah V, Long K H. Modeling our way toward the optimal management of variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(7): 1289-90. [PMID: 15233666].

85. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*. 2004; 40: 652-59. [PMID: 15349904 DOI: 10.1002/hep.20339].
86. Abdelaziz A, Yousif M M. Prevalence and Outcome of Bleeding Gastro-esophageal Varices in Medical Intensive Care Unit at Zagazig University Hospitals, Egypt. *Afro-Egypt J Infect Endem Dis*. 2014; 4(1): 13-22.
87. Koga H, Ide T, Oho K et al. Lamivudine treatment-related morphological changes of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2007; 37: 503-09. [PMID: 17539992 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00087.x].
88. Li C Z, Cheng L F, Li Q S et al. Antiviral therapy delays esophageal variceal bleeding in hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2013 October 28; 19(40): 6849-56.
89. Jwa H Y, Cho Y K, Choi E K et al. Regression of esophageal varices during Entécavir treatment in patients with hepatitis-B-virus-related liver cirrhosis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2016; 22(1):183-87.
90. Lampertico P, Invernizzi F, Viganò M et al. The long-term benefits of nucleos(t)ide analogs on esophageal varices in compensated HBV cirrhotic with no or small esophageal varices: A 12-year prospective cohort study. *J Hepatol*. 2015 Nov; 63(5):1118-25.
91. Viganò M, Lampertico P. Antiviral drugs for HBV liver disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2011; 11:285-300.
92. Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with Entécavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice. *J Viral Hepat*. 2012; 19:377-86.

93. Zhang X, Liu L, Zhang M et al. The efficacy and safety of Entécavir in patients with chronic hepatitis B- associated liver failure: a meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2015 Mar-Apr; 14(2):150-60.
94. Manns M P, Akarca U S, Chang T T et al. Long term safety and tolerability of Entécavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901. *Expert Opin Drug Saf.* 2012; 11:361-68.
95. Lange CM, Bojunga J, Hofmann W P et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with Entécavir in patients with impaired liver function. *Hepatology.* 2009; 50:2001-06.
96. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World J Hepatol.* 2017 Feb 18; 9(5):227-41. Doi: 10.4254/wjh.v9.i5.227.
97. Viganò M, Invernizzi F, Lampertico P. Optimal therapy of chronic hepatitis B: how do I treat my HBe Ag-negative patients?. *Liver Int.* 2015; 35(s1): 107-13.
98. Buti M, Morillas R M, Prieto M et al. Efficacy and safety of Entécavir in clinical practice in treatment naïve Caucasian chronic hepatitis B patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24(5): 535-42.
99. Hou J, Ren H, Wang Y et al. Efficacy and safety of Entécavir treatment in a heterogeneous CHB population in a real-life setting in China. 21st Conference of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) Bangkok, Thailand, 17-20 february 2011.
100. Zhaohui W. Clinical Observation of Entécavir Treatment for Severe Chronic Hepatitis B. *Guide of China Medicine.* 2011 ;9 :283-85.
101. Dan L. Prognosis of Entécavir to Treat Severe Chronic Hepatitis B. *Health Horizon.* 2011 ;5 :21-22.

102. Lei F. The treatment effect of Entécavir on chronic severe hepatitis B. *Medical Frontier*. 2013; 8:7-8.
103. Luo J, Li X, Wu Y et al. Efficacy of Entécavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *Int J Med Sci*. 2013; 10(4):427-33.
104. Ono A, Suzuki F, Kawamura Y et al. . Long-term continuous Entécavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* . 2012; 57(3):508-14.
105. Lampertico P, Soffredini R, Vigano M et al. 5-year Entécavir treatment in NUC-naïve ,field practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhosis .*J hepatol* 2013;58 : S306-07.
106. Seto W K, Lam Y F, Fung J et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of Entécavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29(5):1028-34.
107. Tanwande T, Charatcharoenwitthaya P, Chainuvati S et al. Efficacy and safety of Entécavir treatment of chronic hepatitis B patients in real -world clinical practice. *Hepatology*. 2013;58: 672A.
108. Fan X, Chen L, Yang J et al. Entécavir-Associated Thrombocytopenia in a Decompensated Cirrhotic Patient: A Case Report and Literature Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar; 95(12): e3103. Doi: 10.1097/MD.0000000000003103.
109. Baldick C J, Tenney D J, Mazzucco C E et al. Comprehensive evaluation of hepatitis B virus associated with Entécavir resistance. *Hepatology*. 2008; 47(5):1473-82.

110. Shen H, Ding F, Wang Z et al. Comparison of Telbivudine and Entécavir Therapy on Nephritic Function and Drug Resistance in Patients with Hepatitis B Virus-Related Compensated Cirrhosis. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 40(1-2):370-78.
111. Meng T, Shi X, Gong X et al. Analysis of the prevalence of drug-resistant hepatitis B virus in patients with antiviral therapy failure in a Chinese tertiary referral liver centre (2010-2014). *J Glob Antimicrob Resist*. 2017 Mar; 8:74-81. Doi: 10.1016/j.jgar.2016.10.012.
112. Dos Santos M I M A, Rugiere S P, Stocker A et al. Mutations Associated With Drug Resistance and Prevalence of Vaccine Escape Mutations In Patients With Chronic Hepatitis B Infection. *J Med Virol*. 2017 May 13. Doi: 10.1002/jmv.24853.
113. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009; 50(2):227-42.
114. Lacombe K, Gozlan J, Boelle P Y et al. Long-term hepatitis B virus dynamics in HIV-hepatitis B virus-co-infected patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS*. 2005; 19(9): 907-15.
115. De Clercq E. The clinical potential of the acyclic (and cyclic) nucleoside phosphonates. The magic of the phosphonate bond. *Biochemical Pharmacology*. 2011 ; 82(2) : 99-109.
116. Pol S. Traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés) Hépatologie, 7-015-B-31, 2008,8 p.*
117. Goyal S K, Dixit V K, Shukla S K et al. Prolonged use of tenofovir and Entécavir in hepatitis B virus-related cirrhosis. *Indian J Gastroenterol*. 2015; 34 (4), 286-91.

118. Rapti I, Hadziyannis S. Risk of hepatocellular carcinoma in the course of chronic hepatitis B virus infection and the protective effect of therapy with nucleos(t)ide analogues. *World J Hepatol.* 2015 May 18; 7(8): 1064-73.
119. Idilman R, Gunsar F, Koruk M et al. Long-term Entécavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the real-world setting. *J Viral Hepat.* 2015 May; 22(5):504-10.
120. Lee S K, Song M J, Kim S H et al. Safety and efficacy of tenofovir in chronic hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2017 April 7; 23(13): 2396-2403.
121. Köklü S, Tuna Y, Gülşen M T et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, Entécavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(1): 88-94.
122. Terrault N A, Bzowej N H, Chang K M et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016; 63: 261-83 [PMID: 26566064 DOI: 10.1002/ hep.28156].
123. Lin C L, Yang H C, Kao J H. Hepatitis B virus: new therapeutic perspectives. *Liver Int* 2016; 36(S1): 85-92 [PMID: 26725903 DOI: 10.1111/liv.13003].
124. Agarwal K, Fung S K, Nguyen T T et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* 2015; 62(3): 533-40 [PMID:25450717 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.035].
125. Alnouti Y, White C A, Bartlett M G. Determination of lamivudine in plasma, amniotic fluid, and rat tissues by liquid chromatography. *Journal of Chromatography B.* 2004; 803(2):279-84.

126. Wang G L, Liu Y, Qiu P et al. Cost-effectiveness of Lamivudine, Telbivudine, Adefovir Dipivoxil and Entécavir on decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Mar;20(5):866-72.
127. Liaw Y F, Sung J J, Chow W C et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351 (15): 1521-31.
128. Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J et al. Clinical course of Lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2004; 99 (1): 57-63.
129. J P ZARSKI. Prise en charge de la résistance aux analogues antiviraux chez un patient atteint de cirrhose décompensée. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30 (10-C2):20-21.
130. Woo H Y, Choi J Y, Yoon S K et al. Rescue therapy with adefovir in decompensated liver cirrhosis patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Clin Mol Hepatol*. 2014 Jun; 20(2):168-76. doi: 10.3350/cmh.2014.20.2.168.
131. Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H et al. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: two-year follow-up. *Journal of hepatology*. 2008 ; 48(6) :923-31.
132. Lee Y S, Suh D J, Lim Y S et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with Lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology*. 2006 ; 43(6) : 1385-91.

133. Lv G C, Yao J M, Yang Y D et al. Efficacy of combined therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2013 Jun 14; 19(22):3481-6. Doi: 10.3748/wjg.v19.i22.3481.
134. Chen C H, Lin C L, Hu T H et al. Entécavir vs. lamivudine in chronic hepatitis B patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation. *Journal of Hepatology*. 2014;60(6):1127-34.
135. Vávrová K, Lorencová K, Novotný J et al. Permeation enhancer dodecyl 6-(dimethylamino)hexanoate increases transdermal and topical delivery of adefovir: Influence of pH, ion-pairing and skin species. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008; 70 (3):901-07.
136. Hadziyannis S J, Tassopoulos N C, Heathcote E J et al. The Adefovir dipivoxil 438 study group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352 (26) : 2673-81.
137. Zhang J, Ying H, Wei L et al. Effect of nucleoside analogues in the treatment of hepatitis B cirrhosis and its effect on Th17 cell. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Jan; 21(2):416-20.
138. Kim H J, Park S K, Yang H J et al. Comparison of the clinical outcomes between antiviral-naïve patients treated with Entécavir and lamivudine-resistant patients receiving adefovir add-on lamivudine combination treatment. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Sep; 22(3):350-58.
139. Liu L, Yan Y, Zhou J et al. Curative effect of combined lamivudine, adefovir dipivoxil, and stem cell transplantation on decompensated hepatitis B cirrhosis. *Genet Mol Res*. 2014 Feb 21; 13(4):9336-42. Doi: 10.4238/2014.February.21.13.

140. Lin M T, Yen Y H, Tsai M C et al. Comparison of the Efficacies and Safety of Combined Therapy between Telbivudine Plus Adefovir and Lamivudine Plus Adefovir in Patients with Hepatitis B Virus Infection in Real-World Practice. *PLoS ONE*. 2016 ; 11(11): e0165416.
141. Ghany M and Liang T J. Drug Targets and Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Chronic Hepatitis B, *Gastroenterology* 2007; 132(4):1574-85.
142. Kim H R, Yim H J, Kang S et al. Efficacy of Telbivudine compared with Entécavir in hepatitis B virus-related cirrhosis: 2 year follow-up data. *Liver Int*. 2015 Mar;35(3):860-69. Doi: 10.1111/liv.12605.
143. Kim D H, Choi J W, Seo J H et al. Entécavir to Telbivudine Switch Terapy in Entécavir-Treated Patients with Undetectable Hepatitis B Viral DNA. *Yonsei Med J* 2017 May; 58(3):552-56.
144. Kayaaslan B and Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World J Hepatol*. Feb 18, 2017; 9(5): 227-41. Doi: 10.4254/wjh.v9.i5.227.
145. Ahn H J, Song M J, Jang J W et al. Treatment Efficacy and Safety of Tenofovir-Based Therapy in Chronic Hepatitis B: A Real Life Cohort Study in Korea. *PLoS One*. 2017 Jan 23;12(1):e0170362. Doi: 10.1371/journal.pone.0170362.
146. Sriprayoon T, Mahidol C, Ungtrakul T et al. Efficacy and safety of Entécavir versus tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: A randomized controlled trial. *Hepatol Res*. 2017 Mar; 47(3):E161-E168. Doi:10.1111/hepr.12743.
147. Chung G E, Cho E J, Lee J H et al. Tenofovir has inferior efficacy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients compared to nucleos(t)ide-naïve patients. *Clin Mol Hepatol*. 2017 Mar;23(1):66-73. Doi: 10.3350/cmh.2016.0060.

148. Calès P, Pilette C, Croquet V et al. Diagnostic de la cirrhose du foie. EMC-Hépatologie. 2000 ; 7-034-B-10.
149. TRINCHET J C, GRANDO-LEMAIRE V. Diagnostic de cirrhose. Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28 : D121-28
150. PILETTE C, CROQUET V, VUILLEMIN E. Diagnostic précoce et non invasif de la cirrhose du foie. Gastroenterol Clin Biol. 1999 ; 23 :657-65.
151. La Brecque D, Khan A G, Sarin S K et al. Varices oesophagiennes. WGO Practice Guideline. 2014 :1-16.
152. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique 2012 [Internet]. [Cité 23mars 2014]. Disponible sur:
<http://www.agencebiomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>.
153. Murray K F, Carithers R L. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. Hepatology. 1 Juin 2005;41(6):1407-32.
154. Durand F ,Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. Semin Liver Dis. Févr 2008; 28(1):110-22.
155. Kamath P S, Kim W R, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatol Baltim Md. mars 2007; 45(3):797-805.
156. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. Hepatol Baltim Md. Sept 2008;48(3):1002-10.
157. Men C, Zhang G. Endoscopic ultrasonography predicts early esophageal variceal bleeding in liver cirrhosis: A case report. Medicine (Baltimore). 2017 Apr; 96(17):e6749. doi: 10.1097/MD.0000000000006749.
158. Sawadogo A, Dib N, Calès P. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications Réanimation. 2007 ;16 (7-8) :557-62.

159. Pr Gilles Pelletier. Cirrhose et complications. Revue du praticien. 2005 ; 55 :1135-38.
160. Alexandre PARIENTE. Décompensation ascitique. Gastroenterol Clin Biol 2006;30:870-74.
161. Jean-Baptiste Nousbaum. Infection spontanée du liquide d'ascite au cours de la cirrhose. Presse Med. December 2015 ; 44(12) :1235-42.
doi.org/10.1016/j.lpm.2015.07.017.
162. Deltenre P, Mathurin P. Principes de prise en charge des complications des malades cirrhotiques. Revue du praticien 2005 ; 55 (14), 1555-63.
163. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010 ; 53 : 397-417.
164. Mouri S et Thabut D. Suivre un patient cirrhotique en 2016: Quelles complications chercher? Comment les dépister et quels sont les grands principes de prise en charge?. Hépatogastro & Oncologie Digestive. 2016 ; 23(8) : 710-20.
165. Moreau R, Durand F, Lebrec D. L'ascite réfractaire chez les malades atteints de cirrhose. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2008 ; 32 :703-04.
166. Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. J Hepatol 2015 ; 62 : 968-74.
167. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015;63:743-52.
168. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte : Conférence de consensus Gastroenterol Clin Biol 2004;28:136-41.

169. Katilé D, Dicko M Y, Doumbia Samake K et al. Encéphalopathie hépatique chez le cirrhotique à Bamako. *J Afr Hepato Gastroenterol*. 2017. Doi :10.1007/s12157-017-0709-5.
170. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014 ; 60 : 715-35.
171. Weiss N, Junot C, Rudler M et al. Hepatic vs. drug-induced encephalopathy in cirrhotic patients. *Liver Int*. 2016;36:1233-34.
172. Bajaj J S, Reddy K R, Tandon P. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2016; 64:200-08.
173. Pierre Berlioux, Christophe Bureau. Encéphalopathie hépatique. POST'U. 2014: 1-7.
174. Hermann B, Weiss N, Thabut D. Letter: stepwise diagnosis in covert hepatic encephalopathy - do not forget ammonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44: 906-07.
175. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 ; 56 : 908-43.
176. Charlotte Costentin. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire. *La Presse Médicale*. April 2017 ; 46(4): 381-85.
177. Pham P, Suybeng V, Takka M et al. Cirrhose et carcinome hépatocellulaire: diagnostic et suivi biologique. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2017 March ; 2017(490) :64-71.

178. Fares N, Otal P, Muscari F et al. Carcinome hépatocellulaire: dépistage, diagnostic et traitement. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*. 2016 ; 23(1) :46-64. DOI : 10.1684/hpg.2015.1248.
179. Diop A N, Cassagnes L, Boyer L et al. Chimioembolisation trans-artérielle lipiodolée répétée chez des patients porteurs de carcinome hépatocellulaire. *Journal Africain d'Imagerie Médicale*. 2015 ; 6(4).
180. Ruiz I, Féray C. Prise en charge du carcinome hépatocellulaire. *Cancer / Radiothérapie*. 2015; 19(6): 410-15. Doi: 10.1016/j.canrad.2015.05.008.
181. Grossi G, Viganò M., Loglio A et al. Hepatitis B virus long-term impact of antiviral therapy nucleot(s)ide analogues (NUCs). *Liver International*. 2017 ; 37(S1) : 45-51. Doi:10.1111/liv.13291.
182. Bonnard P, Sombie R, Lescure F. Comparison of Elastography, Serum Marker Scores, and Histology for the Assessment of Liver Fibrosis in Hepatitis B Virus (HBV)-Infected Patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 March; 82 (3): 454-58.
183. Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A et al. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver int*. 2009; 1507-15.
184. Cales P, Boursier J, Oberti F et al. FibroMeters: a family of blood tests for liver fibrosis. *Gastroentérol Clin Biol*. 2008; 32: 40-51.