



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 408

SEROPREVALENCE DE L'HEPATITE VIRALE D Chez une population suivie a l'hôpital Militaire D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Intissar EL MOATASSIM

Née le 19 Février 1995 à Tiznit

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Séroprévalence; Hépatite D; Hépatite B; Dépistage; Vaccination

Membres du Jury :

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Rachid ABI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Hicham EL ANNAZ

Professeur de Virologie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Mohamed JIRA

Professeur de Médecine Interne

Madame Hakima KABBAJ

Professeur de Microbiologie

Madame Fadwa MEKOUAR

Professeur Assistant en Médecine Interne

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Juge

Membre Associé

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –[Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMFA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

****Enseignant militaire***

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-[Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

****Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

**Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAoui Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir

Pr.AIT EL CADI Mina

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Pr.AMOR Mourad

Pr.AWAB Almahdi

Pr.BELAYACHI Jihane

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr.BENCHEKROUN Laila

Pr.BENKIRANE Souad

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Pr.BOUATIA Mustapha

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr.CHAIB Ali *

Pr.DENDANE Tarek

Pr.DINI Nouzha *

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr.ELFATEMI NIZARE

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Pr.EL HARTI Jaouad

Pr.EL JAUDI Rachid *

Pr.EL KABABRI Maria

Pr.EL KHANNOUSSI Basma

Pr.EL KHLOUFI Samir

Pr.EL KORAICHI Alae

Pr.EN-NOUALI Hassane *

Pr.ERRGUIG Laila

Pr.FIKRI Meryem

Pr.GHFIR Imade

Pr.IMANE Zineb

Pr.IRAQI Hind

Pr.KABBAJ Hakima

Pr.KADIRI Mohamed *

Pr.LATIB Rachida

Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr.MEDDAH Bouchra

Pr.MELHAOUI Adyl

Pr.MRABTI Hind

Pr.NEJJARI Rachid

Pr.OUBEJJA Houda

Pr.OUKABLI Mohamed *

Pr.RAHALI Younes

Pr.RATBI Ilham

Pr.RAHMANI Mounia

Pr.REDA Karim *

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)

Génétique

Neurologie

Ophtalmologie

****Enseignant militaire***

Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham *
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

****Enseignant militaire***

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI EL Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

****Enseignant militaire***



DÉDICACES



A ma chère mère,

Ce fut un jour d'immense importance pour moi un jour, car je sais que tu es fière et contente de voir le fruit de tes efforts sublimes et de ton éducation se matérialiser.

Ton soutien et ta prière ont été pour moi un stimulant pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Tu es et tu resteras pour moi le refuge, la référence et la lumière qui illumine mon chemin.

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Puisse Allah m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné. Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon cher père,

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée. Vous avez toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse. J'espère, cher père, que j'ai gagné votre confiance, votre satisfaction et votre fierté.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

J'implore Allah, tout puissant, de vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.





A mon adorable sœur Ikram,

Mon inspiration. Je prie à Dieu tout puissant de te protéger et de te procurer santé et bonheur pour plusieurs années à nos côtés. Que ton sourire illumine toujours nos vies.

A ma sœur Ibtihal,

Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je te porte. Tu es non seulement ma sœur, mais aussi ma meilleure amie, je n'aurais pas pu imaginer une vie sans toi. Que ce modeste travail soit le témoignage de mon amour et mon admiration et que Dieu te protège, t'accorde bonheur et plein de succès. Je t'aime.

A mon frère Saadeddine et sa petite famille,

Je vous souhaite tout le bonheur que vous souhaitez et méritez.

A vous je dédie ce travail.





A la mémoire de mon grand-père maternel,

Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

A ma grand-mère maternelle et mes grands-parents paternels,

Je vous dédie cette thèse pour vos prières, votre bénédiction et votre grand amour qui m'ont accompagné tout au long de ces années. Merci pour tout et que Dieu vous accorde une longue vie à nos côtés.

A ma très chère cousine Oumaima,

Je ne peux trouver les mots pour refléter mon amour et mon affection, tu es non seulement une sœur pour moi mais aussi une amie sur qui je peux toujours compter.

En témoignage des souvenirs de tous les moments qui nous unissent, je te dédie ce travail, à toi et ta précieuse famille, qui n'a cessé de me soutenir. Je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de succès.

A toute ma famille,

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Puisse Dieu, vous bénisse, vous garde et vous accorde joie et santé.





A mes merveilleuses amies

A Hajar,

Aucune dédicace ne pourra exprimer mon amour et ma gratitude de t'avoir comme amie. Je ne pourrais jamais imaginer ces dernières années sans toi. Ta simple existence me procure confort et stabilité. Sache que tu comptes énormément pour moi et je n'oublierais jamais ton soutien et tes encouragements, peu importe où la vie nous mène.

A Nora,

Ta tendresse, ton beau cœur et ta persévérance ne cessent de m'ébahir. Tu es et tu resteras une inspiration et je suis tellement reconnaissante de t'avoir toujours à mes côtés.

Je n'aurais jamais pu y arriver sans vous. Je vous remercie énormément. Je vous offre ce travail en souvenir de toutes ces fidèles et belles années de jeunesse. Puisse Dieu vous procure, bonheur, succès et prospérité.

Je vous estime et je vous aime beaucoup.

Je dédie cette thèse

A tous mes camarades de promotion, à mes collègues avec qui j'ai fait connaissance dans les stages, à la faculté, avec toutes mes expressions de respect et de gratitude.

A mes futurs patients, je veillerais tant que je pourrais à votre bien-être

A tous ceux qui ont contribué dans la réalisation et la finalisation de ce modeste travail.





REMERCIEMENTS





A Notre Maître et Président du Jury,
Monsieur le Professeur Abdelkader BELMEKKI
Professeur Agrégé d'hématologie

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Je vous exprime par ces quelques mots mon profond respect et ma reconnaissance de m'avoir permis de réaliser ce travail. Veuillez, cher maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre considération la plus distinguée et notre grand respect.





*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse,
Monsieur le Professeur Rachid ABI
Professeur agrégé en virologie*

Un Grand merci pour m'avoir donné le privilège de diriger ce travail. Je vous remercie de m'avoir guidé et aidé avec toute votre grande énergie et passion.

Vos aptitudes pédagogiques, scientifiques et humaines m'ont ému et vous ferez toujours pour moi un exemple à suivre. Je vous remercie infiniment pour votre aide ainsi que votre disponibilité et votre soutien tout au long de cette expérience enrichissante.





A Notre Maître et Juge de Thèse,
Monsieur le Professeur Hicham ELANNAZ
Professeur agrégé en virologie

Nous ne saurions être plus honorés que de pouvoir vous compter parmi les membres de notre jury. Aussi, nous vous sommes reconnaissants pour l'amabilité et le respect que vous nous avez témoigné toutes les fois où nous avons eu recours à vos lumières. Nous vous prions d'accepter en ces termes, nos remerciements sincères et l'assurance de notre estime.





A Notre Maître et Juge de Thèse,
Monsieur le Professeur Mohamed JIRA
Professeur agrégé de médecine interne

Vous nous faites l'honneur d'être parmi nos juges. Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré à l'encontre de notre travail. Veuillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde reconnaissance.





À Notre Maître et Juge de Thèse

Madame le Professeur Hakima KABBAJ

Professeur en Microbiologie

C'est un très grand honneur que vous ayez accepté d'être parmi notre jury. C'est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et grande considération.





À Notre Maître et Juge de Thèse

Madame le Professeur Mariama CHADLI

Professeur en Microbiologie

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Nous vous exprimons ici nos remerciements sincères, notre admiration et profond respect.





À Notre Membre Associé

Professeur Fadwa MEKOUAR

Professeur assistante en Médecine Interne

*Veuillez accepter, cher maitre, le témoignage de notre gratitude
et notre profond respect.*





LISTE DES ABRÉVIATIONS



Abréviations

Ac	: Anticorp
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
ALAT	: Alanine transférase
ARN	: Acide ribonucléique
ASAT	: Aspartate-Amino-Transférase
CHC	: Carcinome hépato-cellulaire
CMIA	: <i>Chemiluminescent microparticle immunoassay</i> - test immunologique microparticulaire par chimiluminescence
CV	: Charge virale
E/VS	: Echantillon/Valeur Seuil
ELISA	: <i>Enzyme linked immunosorbent assay</i> - test immunoenzymatique
FOGD	: Fibroscopie oesogastroduodénale.
HRSB	: Comportement sexuel à haut risque
IgM/IgG	: Immunoglobulines M et G
INF	: Interféron
IVDU	: Utilisateurs de drogues intraveineuses
NLS	: Signal de localisation nucléaire
NTCP	: <i>Human sodium taurocholate cotransporting peptide</i>
NUC	: Analogues nucléotidiques
OLT	: Transplantation hépatique orthotopique

OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i> : réaction d'amplification génique
RNP	: Ribonucléoprotéine
RVS	: Réponse virale soutenue
SVP	: Particules sous-virales vides
UI	: Unité internationale
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VHD	: Virus de l'hépatite delta
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



LISTE DES ILLUSTRATIONS



Liste des Figures

Figure 1: Centrifugeuse utilisée (a) et chambre de test (b) (photos prises au laboratoire de virologie de l'HMIMV)	6
Figure 2: Les tubules aliquotes (a) et sérums conservés au réfrigérateur (b) à +4°C (photos prises au laboratoire de virologie de l'HMIMV)	7
Figure 3: Principe du test CMIA	10
Figure 4: Automate Architect (Abbott) utilisé au laboratoire de virologie de l'HMIMV	11
Figure 5: Réactifs utilisés pour la recherche de l'AgHbs, conservés à +4°C (photo prise au laboratoire de virologie de l'HMIMV).	12
Figure 6: Schématisation du principe de la technique ELISA pour la recherche de l'AgHD	14
Figure 7: Répartition de la population selon l'âge	19
Figure 8: Répartition de la population selon le sexe.....	20
Figure 9: Répartition de la population selon le service d'origine	21
Figure 10: Profils sérologiques de l'hépatite B chronique chez la population d'étude.	24
Figure 11 Séroprévalence du VHD chez la population d'étude.....	26
Figure 12: Comparaison de structure du VHB et VHD	32
Figure 13: Tailles du génome de différents organismes vivants	35
Figure 14: Les différents types d'ARN du VHD	37
Figure 15: Mécanismes d'édition et modifications de l'ARN VHD	41
Figure 16: Schématisation des différentes phases du cycle viral VHD	42
Figure 17: Différents modes de transmission du VHD	44

Figure 18: Carte mondiale montrant la prévalence estimée de l'infection par le VHD et la distribution des génotypes	47
Figure 19: Résumé de l'histoire naturelle de l'infection au VHD.	52
Figure 20: Cinétique des différents marqueurs sérologiques au cours de l'infection par le VHD	60
Figure 21: Différents aspects fibroscopiques des varices œsophagiennes.....	64
Figure 22: Image échographique d'un CHC hétérogène	65
Figure 23: Score de Child-Pugh pour la classification de cirrhose. (Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey, Rev Med Suisse 2010).....	66
Figure 24: Recommandations de prise en charge de l'hépatite delta chronique [78] ..	70
Figure 25: Evolution de la couverture vaccinale anti-hépatite B au cours des années au Maroc (Ministère de Santé).	76
Figure 26: Variation de la séroprévalence du VHD parmi les pays de l'Afrique du Nord selon les dernières données publiées	84
Figure 27: Carte mondiale montrant la séroprévalence du VHD parmi les groupes de risque	90

Liste des tableaux

Tableau I: répartition de la population selon les différentes tranches d'âge	19
Tableau II: Répartition de la population selon le sexe.....	20
Tableau III: Répartition de la population selon le service d'origine.	21
Tableau IV: Profils sérologiques VHB de la population.....	23
Tableau V: Taux de l'AgHbs chez la population étudiée.....	25
Tableau VI: Charge virale du VHB chez la population étudiée.	25
Tableau VII : Profils sérologiques de la population étudiée pour le VIH et VHC.....	26
Tableau VIII: Caractéristiques des patients séropositifs pour le VHD.....	27
Tableau IX: Les différents tests de laboratoire et leurs résultats dans les différentes formes de l'hépatite delta	61
Tableau X: Différentes possibilités d'inclusion du vaccin anti-hépatite B aux calendriers vaccinaux (Ministère de Santé du Maroc).....	77
Tableau XI: Séroprévalence mondiale du VHD chez les porteurs chroniques du VHB dans les différentes études publiées	85



SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
PATIENTS ET METHODES.....	4
1. Objectifs de l'étude	5
2. Lieu et type de l'étude	5
3. Population d'étude	5
4. Période d'étude	5
5. Méthodologie	6
5.1. Prélèvements	6
5.2. Conservation	7
5.3. Tests	8
a- CMIA	8
b- ELISA	13
c- PCR	17
RESULTATS	18
1. Aspects épidémiologiques de la population	19
1.1. Selon l'âge	19
1.2. Selon le sexe	20
1.3. Selon le service d'origine	21
1.4. Selon les facteurs de risque	22
2. Aspects virologiques	22
2.1. Profils sérologiques de l'hépatite B	22

2.2. Profils moléculaires de l'hépatite B	25
2.3. Coinfection VIH, VHC, VHA	26
2.4. VHD	26
DISCUSSION	28
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	29
I. VIRUS DE L' HEPATITE DELTA	30
1. Historique	30
2. Taxonomie.....	31
3. Structure	31
3.1. Enveloppe.....	32
3.2. Ribonucléoprotéine.....	33
3.2.1. ARN viraux	33
1. L'ARN génomique	33
2. Autres ARN viraux.....	36
3.2.2. Les protéines virales	38
4. Cycle viral	38
II. INFECTION PAR LE VHD	43
1. Rappel épidémiologique	43
1.1. Réservoir	43
1.2. Transmission	43
1.3. Facteurs de risque	45
1.4. Génotypes	46

1.5. Aspects épidémiologiques	48
2. Physiopathologie	49
2.1. Coinfection	50
2.2. Surinfection	51
3. Manifestations cliniques	53
3.1. Hépatite D aiguë	53
3.2. Hépatite D chronique	54
III. DIAGNOSTIC	56
1. Circonstances du diagnostic	56
2. Diagnostic virologique	56
3. Différents scénarios	58
4. Diagnostic non spécifique	62
IV. TRAITEMENT	67
1. Traitement de l'hépatite D aiguë	67
2. Traitement de l'hépatite D chronique	67
2.1. Traitements antiviraux actuellement disponibles	68
2.2. Transplantation	71
V. PREVENTION	73
1. Vaccination	73
1.1. Efficacité	73
1.2. Généralités	74
1.3. Programmes de vaccination contre le VHB	75

1.4. Indications	77
1.5. Schémas vaccinal	77
1.6. Vaccination après exposition	78
2. Autres mesures préventives	78
Discussion de nos résultats	79
1. Prévalence	80
2. Facteurs démographiques	86
3. Evolution de la séroprévalence	87
4. Profils sérologiques du VHB	87
5. Facteurs de risque	88
6. Synthèse et limites de l'étude	91
CONCLUSION	92
RÉSUMÉS	95
BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE	99



INTRODUCTION



Le virus de l'hépatite delta (VHD) est un virus, hépatotrope, exclusivement humain, ayant un génome ARN, appartenant à la famille *Deltavirus*. Il se développe strictement en présence du virus de l'hépatite B (VHB), on parle de virus défectif ou satellite.

L'hépatite delta est la forme la plus sévère des hépatites virales ; elle affecte les patients infectés par le VHB soit lors d'une contamination simultanée (coinfection), ou par surinfection d'un sujet VHB positif chronique. Elle est responsable d'une aggravation significative du pronostic hépatique, avec des formes aiguës graves (hépatite fulminante) ou chroniques (une progression plus rapide vers la cirrhose, avec risque plus accru de carcinome hépatocellulaire par rapport à l'infection par VHB seul).

Ces deux virus ont les mêmes modes de transmission parentéraux, sexuels ou materno-foetaux, la prévention peut se faire par la vaccination contre le VHB.

Dans le monde, on estimait que plus de 250 millions de personnes seraient porteurs d'une infection chronique au VHB, et qu'environ 5% de ces sujets, approximativement 15-20 millions sont co-infectés par le VHD (1). Il a été pourtant démontré que ces chiffres seraient largement sous-estimés, et que le taux réel est de 587 millions de personnes infectées par le VHB dont environ 10.58%, ce qui correspond à presque 72 millions de personnes qui sont atteintes de VHD dans le monde.

La prévalence de l'hépatite delta varie considérablement à travers le monde. Les zones de forte prévalence sont les suivantes : Afrique centrale et Afrique de l'Ouest, Asie (du Nord ainsi que Centrale, notamment la Mongolie, le Vietnam, le Pakistan, le Japon et Taiwan), Moyen-Orient (tous les pays), Europe orientale (régions méditerranéennes orientales, Turquie), îles du Pacifique et Amérique du Sud (bassin de l'Amazone).

L'hépatite delta constitue un problème mondial de santé, non seulement en raison de la gravité de la maladie, mais aussi en raison de l'absence de traitement antiviral spécifique efficace. D'où l'intérêt de la recherche systématique du VHD dans le bilan initial chez tout porteur de l'infection par VHB. Malheureusement ce n'est pas le cas dans notre pays pour des raisons différentes, notamment la méconnaissance de l'infection et sa gravité, ou encore le manque de moyens.

L'objectif de notre étude est de décrire la séroprévalence du VHD chez une population connue et suivie à l'hôpital militaire Mohammed 5 de rabat.



PATIENTS ET METHODES



1. Objectifs de l'étude :

Cette étude a pour objectif de décrire la séroprévalence du VHD chez une population marocaine suivie à l'HMIMV. Devant la rareté et l'ancienneté des études menées au Maroc en ce sujet, cette étude permettra d'évaluer le profil sérologique de la population concernée et de souligner l'importance du dépistage systématique, au moins une fois, de l'infection au VHD chez tout patient porteur chronique du VHB.

2. Lieu et type de l'étude :

Ceci est une étude descriptive rétrospective visant à mesurer la séroprévalence de l'infection par le VHD chez une population chroniquement infectée par le VHB. L'étude a été menée au laboratoire de Virologie de l'hôpital militaire Mohammed 5 de Rabat.

3. Population d'étude :

L'étude a concerné 280 patients suivis pour hépatite virale B chronique. Le diagnostic ayant été établi par une valeur positive de l'AgHbs sur une période supérieure à 6 mois.

Ont été inclus dans cette étude des patients des deux sexes, de différentes tranches d'âge, hospitalisés dans divers services ou suivis en consultation externe.

4. Période d'étude :

Les données ont été collectées sur une période de 5 ans, entre janvier 2011 et décembre 2016.

5. Méthodologie :

5.1.Prélèvements :

Les prélèvements ont été réalisés sur un tube sec au laboratoire avec une fiche de renseignements relatifs à l'âge, le sexe, la date et les renseignements cliniques. Un échantillon de sang de 5 ml prélevé par ponction veineuse a été mélangé avec de l'EDTA, laissé coaguler à température ambiante, puis centrifugé pendant 20 min à 4000g.

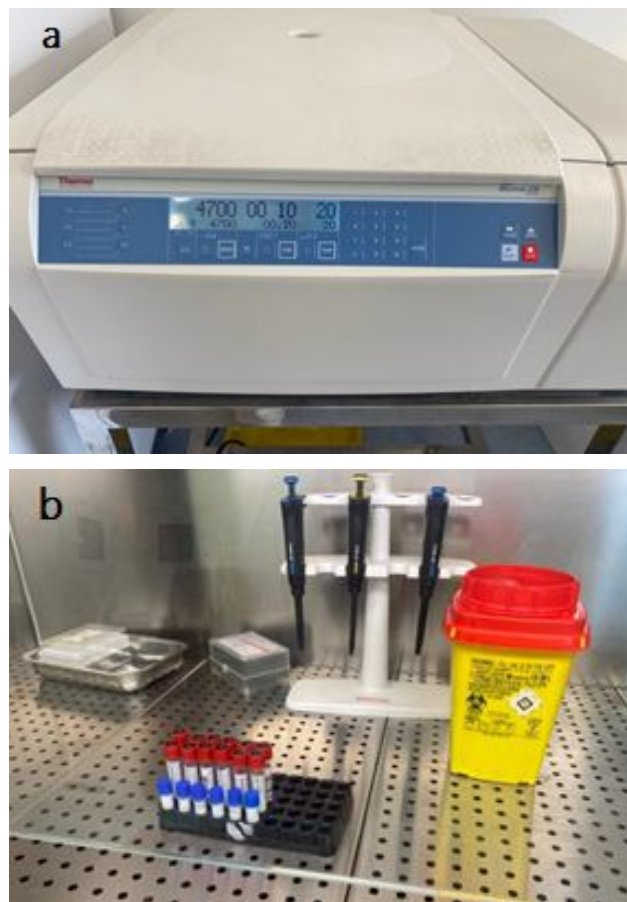


Figure 1: Centrifugeuse utilisée (a) et chambre de test (b)

(Photos prises au laboratoire de virologie à l'HMIMV)

5.2.Conservation :

Le sérum obtenu est divisé en deux aliquotes, l'un conservé à +4 °C pour les tests sérologiques, et l'autre conservé à -20 °C jusqu'à un an pour les dosages ultérieurs, notamment pour les tests moléculaires.

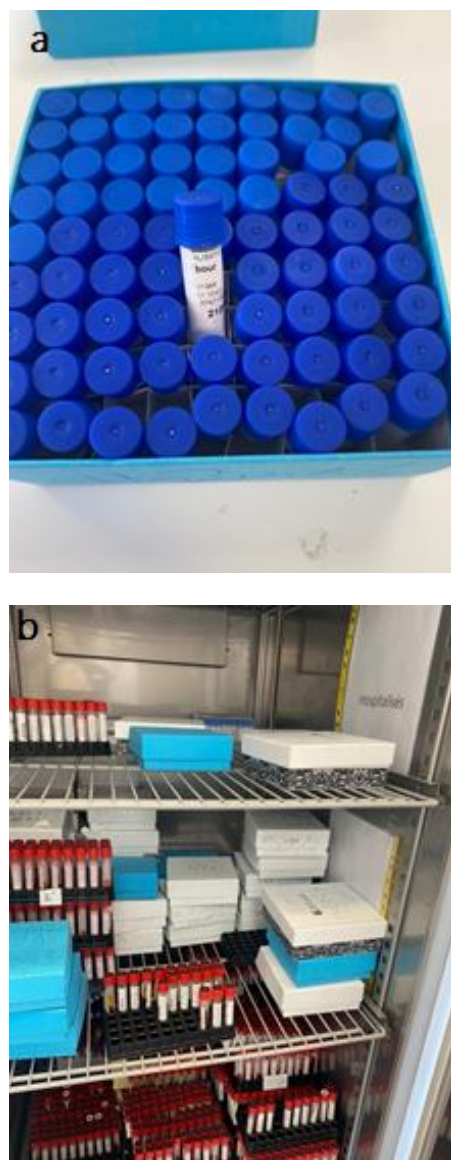


Figure 2: Les tubules aliquotes (a) et sérums conservés au réfrigérateur (b) à +4°C (photos prises au laboratoire de virologie de l'HMIMV)

5.3.Tests :

La recherche des marqueurs sérologiques dans la présente étude a été réalisée par le test immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) sur l'Automate Architect i1000 d'Abbott, et par le test ELISA à l'aide du kit de Diasorin.

Ces marqueurs sont : spécifiquement l'AgHbs et les Ac antiVHD, mais également les AcHbs, AcHBc, AcHbe et AgHbe.

Tandis que l'ADN VHB a été recherché et quantifié par le test PCR en temps réel, réalisé en France au laboratoire de virologie Avicenne, comme cela a été décrit par Lunel-Fabiani.

a- CMIA :

- Principes de la technique :

Les méthodes CMIA permettent d'identifier les antigènes et les anticorps associés aux infections hépatiques virales.

Dans la réaction finale, les conjugués antigène-anticorps liés marqués à l'acridinium sont utilisés pour générer un signal chimiluminescent.

Le principe de la chimiluminescence est le marquage des anticorps par des composés chimiluminescents, capables, en présence du carboxamide d'acridinium, de produire de la lumière proportionnellement à la concentration en antigène. (figure 3)

En pratique, des anticorps monoclonaux, dirigés contre l'AgHBs sont fixés sur des microparticules magnétiques, et mis en incubation avec le sérum du patient. Des anticorps monoclonaux dirigés contre l'AgHBs marqués au

carboxamide d'acridinium sont rajoutés au milieu réactionnel. Les puits de la microplaque sont exposés à un champ magnétique, qui sépare les microparticules des anticorps. La solution est ensuite alcalinisée, ce qui induit l'émission de lumière par le composé chimiluminescent. La lumière mesurée est proportionnelle à la concentration de l'AgHBs dans la solution.

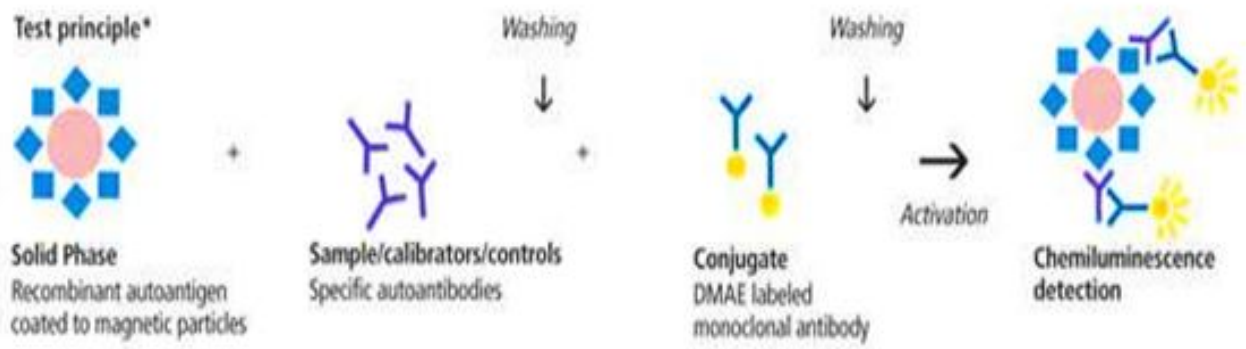


Figure 3: Principe du test CMIA



Figure 4: Automate Architect (Abbott) utilisé au laboratoire de virologie de l'HMIMV



Figure 5: Réactifs utilisés pour la recherche de l'AgHbs, conservés à +4°C (photo prise au laboratoire de virologie de l'HMIMV).

- Résultats et interprétation :

Le test calcule le résultat sur la base du rapport **E/VS**.

E/VS = URL (Unité Réduite de Lumière) de l'Echantillon / Valeur URL Seuil.

Calcul de la **valeur seuil** :

Valeur URL moyenne du calibre 1 x 0,074

- Les échantillons dont la valeur **E/VS** est inférieure à 1,00 sont considérés comme négatifs.

- Les échantillons dont la valeur **E/VS** est supérieure ou égale à 1,00 sont considérés comme réactifs et doivent être réanalysés en double.

b-ELISA :

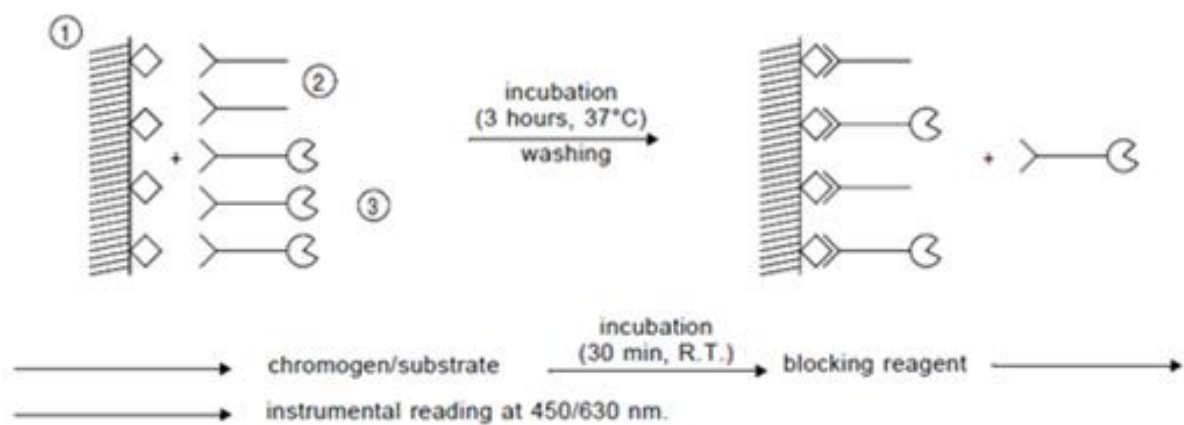
- Principes de la technique :

La méthode de détermination qualitative anti-HD est un dosage compétitif simultané, illustré sur la figure 3, basée sur la technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

L'anti-HD présent dans l'échantillon et les anticorps anti-HD marqués entrent en compétition pour une quantité fixe d'AgHD liée à la phase solide.

La quantité de traceur enzymatique liée à la phase solide et par conséquent l'activité enzymatique sont inversement proportionnelles à la concentration en anti-HD présente dans les échantillons ou contrôles.

L'activité enzymatique est mesurée en ajoutant une solution chromogène/substrat incolore. L'action enzymatique sur le chromogène/substrat produit une couleur qui est donc mesurée avec un spectrophotomètre.



- ① Well coated with recombinant HD.
- ② Anti-HD from sample or control.
- ③ Enzyme tracer: anti-HD Fab (human) conjugated to horseradish peroxidase (HRP).

Figure 6: Schématisation du principe de la technique ELISA pour la recherche de l'AgHD

• Procédure de dosage

Avant le dosage, il est important de régler la température de la chambre humide à $37^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$ et amener les réactifs à température ambiante ($20\text{-}25^{\circ}\text{C}$). Toutes les étapes du dosage doivent être effectuées sans arrêt, il faut que les échantillons et les contrôles soient soumis au même processus et au même temps d'incubation. De plus, le nombre de bandelettes doit être suffisant pour exécuter 3 contrôles négatifs, 2 contrôles positifs et les inconnues en singulier.

Préparer un puits blanc contenant uniquement du chromogène/du substrat. Un embout jetable doit être utilisé pour distribuer chaque échantillon et contrôle.

Distribuer les réactifs dans les puits de la barrette et procéder selon les étapes suivantes :

1. Distribuer 50 μL de contrôle négatif, de contrôle positif et d'échantillons dans leurs puits respectifs.
2. Distribuer 100 μL de traceur enzymatique dilué (4.2) dans tous les puits, à l'exception du puits à blanc.
3. Appliquer un scellant pour carton afin d'éviter l'évaporation.
4. Incuber pendant trois heures ± 15 min à $37^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$.
5. Préparez le chromogène/le substrat juste avant la fin de l'incubation.
6. Une fois l'incubation terminée, jetez le scellant en carton et rincez les bandelettes. Utiliser une laveuse automatique ou semi-automatique adaptée pour le lavage des bandes. Aspirer le liquide et rincer chaque puits cinq fois avec un volume de tampon de lavage allant de 0,30 à 0,37 ml. Eviter les débordements des puits de réaction. Lorsqu'une

laveuse automatique ou semi-automatique est utilisée, le temps de trempage entre chaque rinçage doit être de 30 secondes. Après le rinçage, retournez la bouche des bandes sur du papier buvard et tapotez doucement pour éliminer tout résidu de liquide. Laisser les bandes retournées sur du papier buvard jusqu'à ce qu'elles soient rincées.

7. Distribuer 100 µL de solution chromogène/substrat dans tous les puits.
8. Incuber 30 ± 2 min à température ambiante, à l'abri de la lumière intense.
9. Distribuer 100 µL de réactif de blocage dans tous les puits dans le même ordre et au même débit que pour le chromogène/le substrat.
10. Mesurer l'absorbance des échantillons avec un spectrophotomètre à 450/630 nm dans l'heure suivant l'ajout du réactif de blocage.

• Interprétation des résultats :

La présence ou l'absence d'anti-HD est déterminée en comparant l'absorbance des échantillons inconnus à celle de la valeur seuil.

Les échantillons inconnus avec des valeurs d'absorbance inférieures ou égales à la valeur seuil doivent être considérés comme réactifs pour l'anti-HD.

Les échantillons inconnus avec des valeurs d'absorbance supérieures à la valeur seuil doivent être considérés comme non réactifs.

Les échantillons dont les valeurs d'absorbance se situent à ± 10 % de la valeur seuil doivent être retestés afin de confirmer le résultat initial.

Les échantillons qui sont réactifs à plusieurs reprises doivent être considérés comme positifs.

Les échantillons non réactifs au deuxième test doivent être considérés comme négatifs.

- Spécificité et sensibilité diagnostique

- spécificité diagnostique : 98,99 % (intervalle de confiance à 95 % : 97,81-99,63 %).
- sensibilité diagnostique : 99,42 % (intervalle de confiance à 95 % : 96,81-99,99 %).

c- PCR :

Les tests moléculaires pour la recherche, quantification et génotypage de l'ADN du VHB ont été réalisés en France, dans les laboratoires de virologie d'Angers ou de Bobigny (Avicenne). L'extraction des acides nucléiques a été réalisée à l'aide de la plateforme NucliSENS Easy Mag (bioMérieux, Marcy l'étoile, France) selon les instructions du fabricant, à partir de 300 µL de plasma ou de sérum.

L'ADN-VHB a été quantifié sur la plateforme NucliSENS EasyQ (BioMérieux, Marcy l'étoile, France).



RESULTATS



1. Aspects épidémiologiques de la population :

Durant la période d'étude, une population de 280 patients a été suivie pour hépatite virale B chronique à l'Hôpital Militaire Mohammed 5 de Rabat. Ils sont répartis selon les caractéristiques suivantes :

1.1.Selon l'âge :

La médiane d'âge de la population étudiée a été de 42ans $\pm$ 12,6 avec des extrêmes d'âge allant de 5 à 78 ans.

Tableau I: répartition de la population selon les différentes tranches d'âge

Tranche d'âge	<18 ans	20-39 ans	40-59 ans	60-72 ans
Nombre	3	116	144	17
Pourcentage	1%	41.4%	51.43%	6.07%

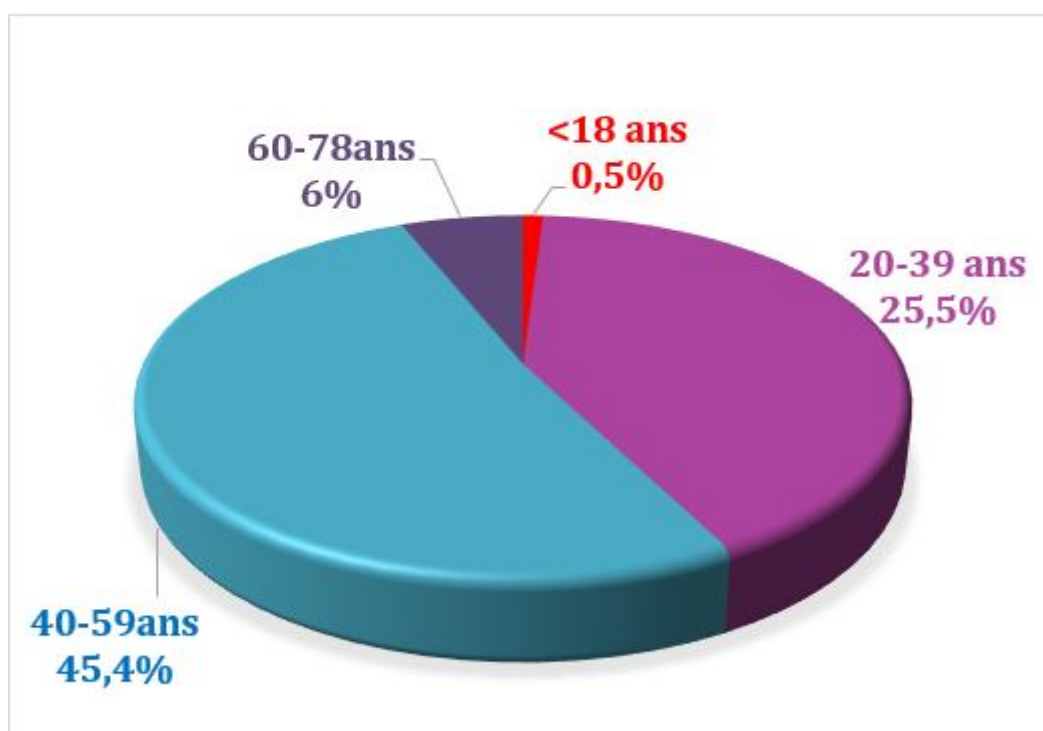


Figure 7: Répartition de la population selon l'âge

1.2.Selon le sexe :

Ont été inclus 79 femmes et 200 hommes, avec un ratio homme femme d'approximativement 2.5 : 1

Tableau II: Répartition de la population selon le sexe.

	<i>Femmes</i>	<i>Hommes</i>	<i>Enfant</i>
<i>Nombre</i>	79	200	1
<i>Pourcentage</i>	28.21%	71.43%	0.36%

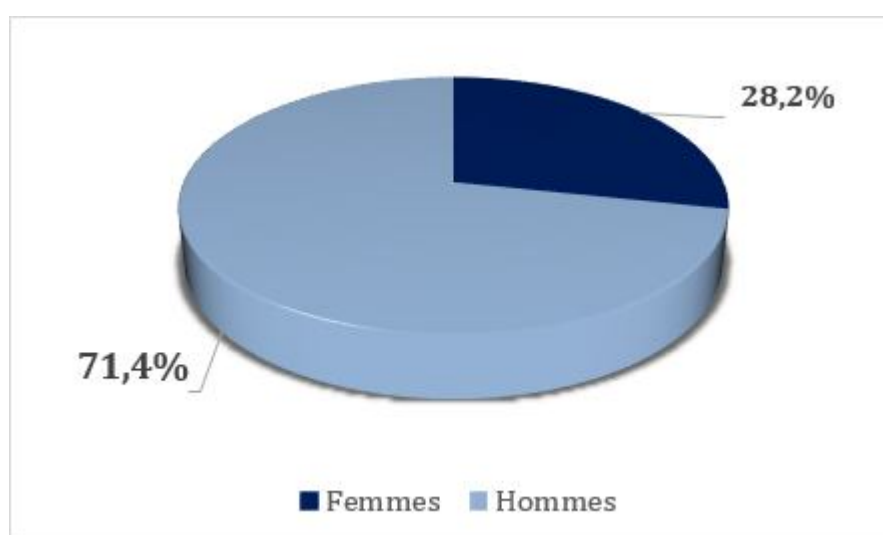


Figure 8: Répartition de la population selon le sexe.

1.3.Selon le service d'origine :

Dans cette étude, 71 patients sont hospitalisés dans divers services de l'hôpital, notamment en service de médecine B, médecine A et service VIP. Les autres 209 patients sont suivis en consultation externe.

Tableau III: Répartition de la population selon le service d'origine.

	<i>Hospitalisés</i>	<i>Externes</i>
<i>Nombre</i>	71	209
<i>Pourcentage</i>	25.3%	74.6%

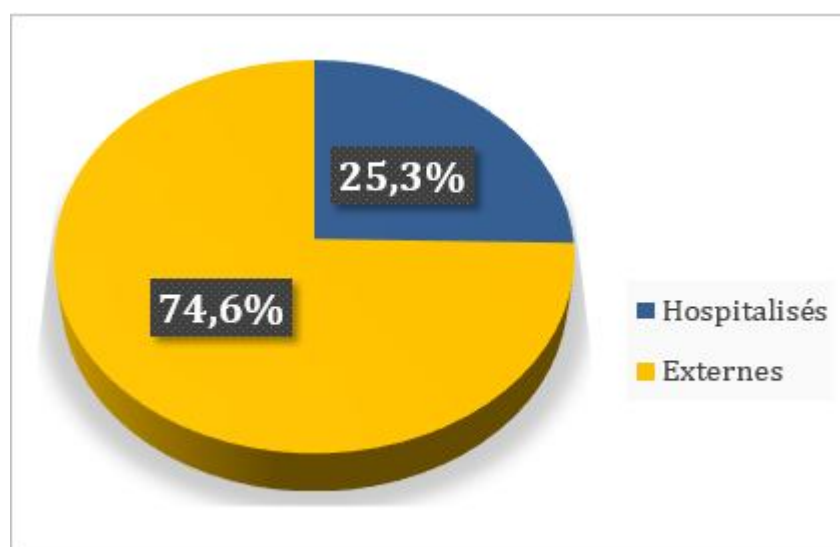


Figure 9: Répartition de la population selon le service d'origine

1.4.Selon les facteurs de risque :

Selon les antécédents de la population étudiée, les trois importants facteurs de risque ont été pris en considération. 33 patients avaient rapportés des antécédents de soins dentaires (soit 11.8%), 1 patient avait une histoire de rapports sexuels non protégés (0.3%), et aucun patient n'avait des antécédents de toxicomanie.

2. Aspects virologiques :

2.1.Profils sérologiques de l'hépatite B :

Parmi les 280 patients concernés par notre étude, la recherche de l'AgHbs est revenue positive chez 263, soit une prévalence de 93.9%. L'AcHbc et AcHbe a été positif chez 151 et 118 patients respectivement (53.9% et 42.1%). Tandis que l'AgHbe est négative chez la majorité des patients dont le profil sérologique est connu.

Tableau IV: Profils sérologiques VHB de la population.

	<i>Positive</i>	<i>Négative</i>	<i>Non précisé</i>
<i>Ac HBs</i>	5 (1.8%)	135 (48.2%)	140 (50%)
<i>Ac HBc</i>	151 (53.9%)	3 (1.1%)	126 (45%)
<i>Ac HBe</i>	118 (42.1%)	3 (1.1%)	159 (56.8%)
<i>Ag HBe</i>	1 (0.3%)	108 (38.6%)	171 (61.1%)
<i>Ag HBs</i>	263 (93.9%)	13 (4.6%)	4 (1.4%)

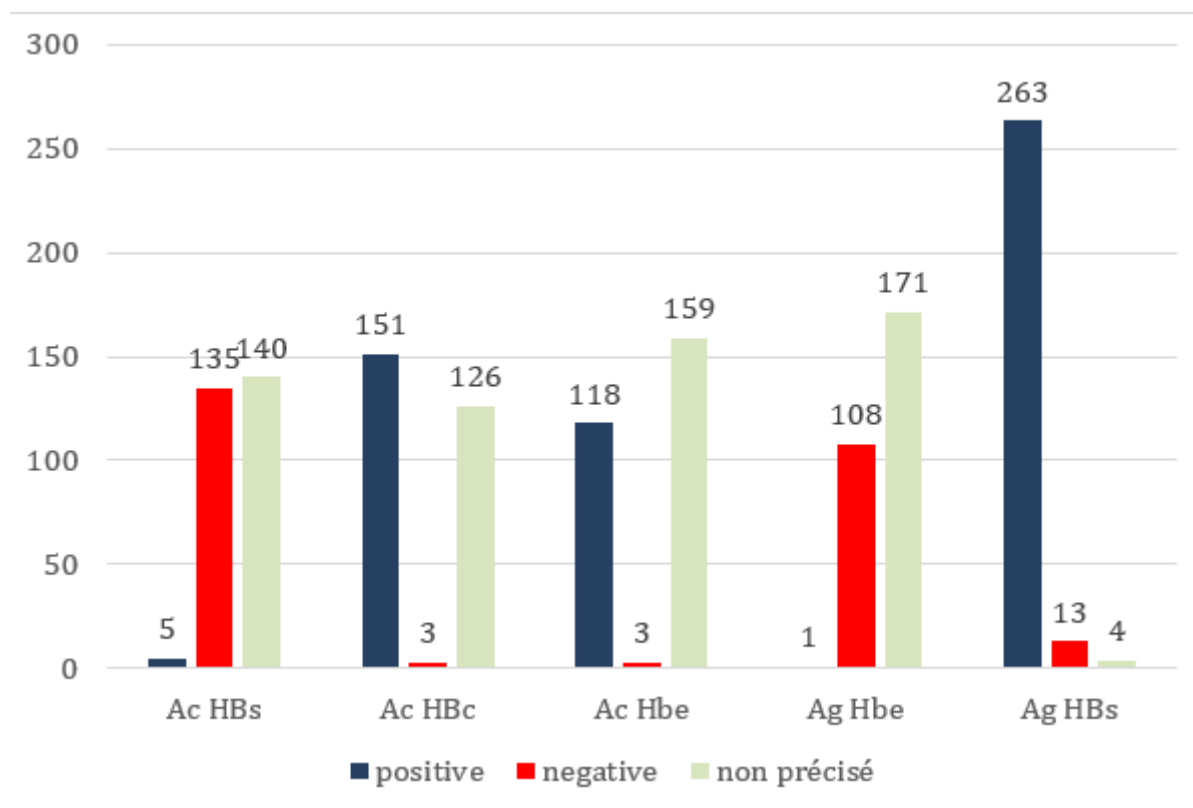


Figure 10: Profils sérologiques de l'hépatite B chronique chez la population d'étude.

Tous les patients sont connus suivis chroniquement pour l'hépatite B. Les valeurs négatives de l'**AgHBs** sont expliquées par une valeur inférieure au seuil de détection du test utilisé, notamment pour les patients, chez qui la réponse au traitement a été favorable.

• Quantification de l'Ag HBs :

Tableau V: Taux de l'AgHbs chez la population étudiée.

	<20	20-1000	>1000	Non précisé
<i>AgHBs quantitative</i>	27 (9.6%)	99 (35.3%)	105 (37.5%)	49 (17.5%)

2.2.Profils moléculaires de l'hépatite B :

La charge virale quantifiée par PCR en temps réel a été calculée en UI/ml et en log.

Les patients ayant une charge virale basse font 51.5% du total de la population étudiée, avec plus des 2 tiers ayant une charge virale inférieure à 20. Tandis que 36.4% ont une charge virale >200 ui/ml.

Tableau VI: Charge virale du VHB chez la population étudiée.

	<20	<200	200-1000	>1000	Non précisé
<i>Charge virale VHB</i>	91 (32.5%)	52 (18.6%)	53 (18.9%)	49 (17.5%)	35 (12.5%)

2.3.Coinfection VIH, VHC, VHA :

Parmi les 280 patients (66.4% de la population étudiée) chez qui le profil sérologique pour le VHC et/ou le VIH est connu, leur prévalence est de 0%

Tableau VII : Profils sérologiques de la population étudiée pour le VIH et VHC.

Sérologie	Positive	Négative	Non précisée
VIH	0	163 (58.2%)	116
VHC	0	184 (66.1%)	95

2.4.VHD :

Chez le groupe étudié, le VHD a été dépisté chez la totalité des patients. La sérologie anti-VHD est revenue positive chez 3 patients, soit une séroprévalence de 1.1%, alors qu'elle est négative chez 277 patients (98.9%). Selon le sexe, la séroprévalence est de 1,26% chez les femmes et 1% chez les hommes.

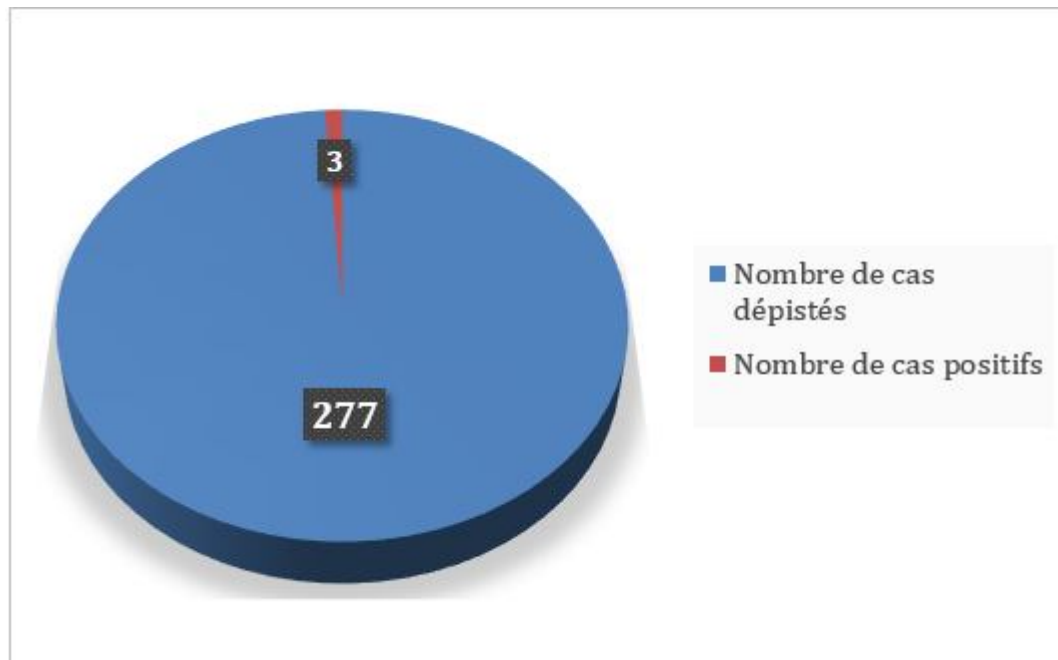


Figure 11 Séroprévalence du VHD chez la population d'étude.

Parmi ces 3 patients, 2 ont une charge virale VHB basse (<20ui/ml), tandis que l'autre patient a une charge virale élevée (33600ui/ml). Les IgM anti Hbc sont positifs chez 2 patients, suggérant le caractère simultané de la coinfection VHB-VHD. L'AgHbe n'a pas été détecté chez le patient 1. Le patient 3 avait des soins dentaires comme facteur de risque. (voir tableau 12)

Tableau VIII: Caractéristiques des patients séropositifs pour le VHD.

	Age	Sexe	AgHBs	AcHBs	AcHBc	AcHBe	AgHBe	CV VHB
<i>Patient 1</i>	65	H	P	N	-	-	-	<20
<i>Patient 2</i>	47	H	P	N	P	P	N	33600
<i>Patient 3</i>	47	F	P	N	P	P	N	<20



DISCUSSION



RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES :

I. VIRUS DE L' HEPATITE DELTA

1. Historique :

Le virus de l'hépatite delta (VHD) est un pseudo-virus à ARN très distingué par rapport aux autres virus du monde animal.

Il a été découvert en 1977 en Italie par Rizzetto et al. Au cours d'une analyse de biopsies hépatiques appartenant à des patients chroniquement infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et ayant des lésions hépatiques plus sévères. L'analyse des hépatocytes en utilisant la technique immunofluorescence a montré la présence d'un antigène spécifique, qui a été nommé par la lettre grecque δ et ensuite rebaptisé l'antigène Delta. Concomitamment, les chercheurs ont également trouvé des anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène delta (anti-AgHD) dans le sérum de ces patients [2]. Dans un premier temps, ils ont cru qu'il s'agissait d'un nouveau marqueur sérologique pour le VHB ; Cependant, des études avec les chimpanzés ont permis d'éclaircir cette association entre le VHB et l'antigène delta (AgHD) [3]. Il a été pourtant démontré que l'infection VHB associée à AgHD (VHB / VHD) n'a pas développé chez les chimpanzés qui, auparavant, présentaient des titres d'anticorps contre AgHBs (anti-HBs). Cependant, chez les chimpanzés chroniquement infectés par le VHB, on a observé une montée rapide et une persistance de l'AgHD [4].

Il a été suggéré que l'AgHD pourrait être un nouveau marqueur d'un agent pathogène transmissible, une variante du VHB ou même un autre agent viral qui aurait besoin de l'aide du VHB. Dans leur étude de séroprévalence, Rizzetto et al. ont noté la présence d'anticorps anti-AgHD dans le sérum des patients en provenance d'Italie et du monde entier, ce qui suggère que le virus était largement diffusé [5-6]. A côté de son association avec l'AgHBs, il a été

démontré que ce nouvel antigène a été codé par un matériel génétique indépendant de celui du VHB, un petit ARN circulaire. Par conséquent, cette particule, nommée agent delta ou VHD, a été décrite comme le premier virus animal identifié avec un génome ARN circulaire en 1986, chose qui était, jusqu'ici seulement trouvée chez les virus de plantes [7].

2. Taxonomie

Contrairement aux autres virus des hépatites, le VHD a été reconnu par le Comité international de taxonomie des virus (ICTV), comme une nouvelle espèce de virus des vertébrés, le seul représentant de la famille *Deltaviridae*, genre *Deltavirus* [8].

Bien que le virus est assez similaire structurellement et dans son mode de réplication aux phytopathogènes, viroïdes et virusoïdes, il est suffisamment différent pour être affecté à un genre distinct. Il est communément considéré comme un virus satellite du VHB, basé sur le principe biologique que le VHD est incapable d'engendrer une infection en l'absence du VHB [4].

3. Structure

Le VHD est le plus petit virus à ARN connu, il mesure 37nm de diamètre. Sa densité flottante dans un gradient de chlorure de césium est de 1,25g / cm³ et son coefficient de sédimentation est d'une valeur intermédiaire entre celle des particules sous-virales sphériques vides AgHBs (22 nm) et le virion VHB (particule de Dane, 42 nm).

La particule ayant une structure de chimère, est entourée d'une enveloppe renfermant deux composants spécifiques du virus delta : le génome et les protéines delta, constituant l'entité ribonucléoprotéine (RNP).

3.1. Enveloppe

Le VHD est en effet une particule de type virus défectueuse qui utilise une enveloppe formée de membranes lipidiques et **des trois formes de glycoprotéines du VHB**, nécessaires pour sortir et rentrer dans les hépatocytes, conférant ainsi le même tropisme aux deux virus

Ces glycoprotéines de surface sont : grande (L ou L-AgHBs), la moyenne (M ou M-AgHBs) et la petite (S ou S-AgHBs). Leur proportion respective est de 1/1/4 pour le VHB et 1/5/95 pour le VHD. L-AgHBs est essentielle pour **l'assemblage et l'infectivité** du VHB, bien qu'insuffisante, et S-AgHBs est nécessaire pour la **libération de particules** à partir des cellules [9]. En revanche, le VHD peut être **assemblé** par S-AgHBs seul, mais sans L-HBAs, la particule n'est pas **infectieuse** [10].

Bien qu'ils partagent la même enveloppe, le VHB et le VHD diffèrent par leur architecture et leur taille de virion : le VHB est plus gros (environ 42 nm) et contient une nucléocapside icosaédrique dans l'enveloppe. Il a été montré que cette nucléocapside organise l'enveloppe en interagissant spécifiquement avec le domaine matriciel de la protéine de surface L [11].

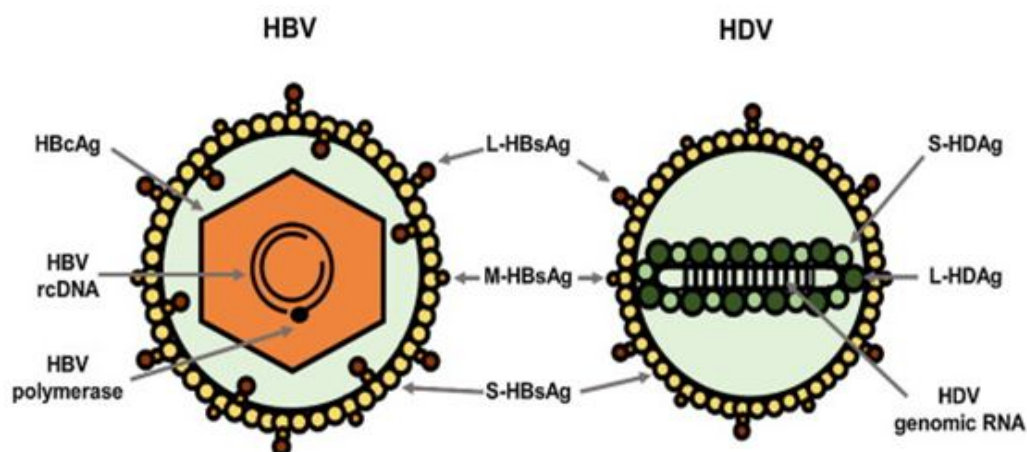


Figure 12: Comparaison de structure du VHB et VHD [12]

3.2. Ribonucléoprotéine

La ribonucléoprotéine (RNP), présente à la fois dans les particules virales et cellules infectées, contient le génome viral associé aux deux isoformes de l'antigène de l'hépatite delta (AgHD) formant une structure essentielle pour le trafic nucléaire de l'ARN du VHD et pour l'assemblage viral [13]. Bien que sa caractérisation complète reste toujours sujet de débat, son assemblage dépend de l'oligomérisation des molécules AgHD et de la structure secondaire du génome VHD [12].

En l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B, la réplication du VHD dans les cellules entraîne la constitution de la RNP et à un accroissement des ARN du virus dans les hépatocytes, les ribonucléoprotéines seules ne bourgeonnent pas ne peuvent sortir des cellules. Pourtant, quand les protéines d'enveloppe du VHB sont présentes, elles adhèrent à l'ergastoplasme où les AgHBs bourgeonnent qui, en enveloppant la RNP, libèrent les virus delta des cellules hôtes [14].

3.2.1. ARN viraux

1. L'ARN génomique

Le virion VHD contient un **génome**, qui est le plus petit de tous les virus mammifères connus et présente certaines similitudes avec ses homologues viroïdes végétaux. Il s'agit d'un ARN circulaire simple brin de polarité négative, dont la longueur varie entre 1679 et 1683 nucléotides. Il a une teneur élevée en guanine et cytosine (60%), et environ 74% d'appariement intra-base lui permettant de se plier en une structure secondaire, en pseudo double brin, lui conférant une forme de tige ou de bâtonnet [15,16], résistante aux nucléases.

Il existe plusieurs variétés génétiques, responsables de 8 génotypes décrits à ce jour. Les différents génotypes ont 81 à 89% d'homologie entre les séquences nucléotidiques dans le même génotype, et jusqu' à 35% de divergence entre différents génotypes [10].

Les cellules infectées peuvent contenir environ 300 000 molécules de génome du VHD, réparties entre le noyau et le cytoplasme, indiquant ainsi un niveau élevé de réplication [17,18].

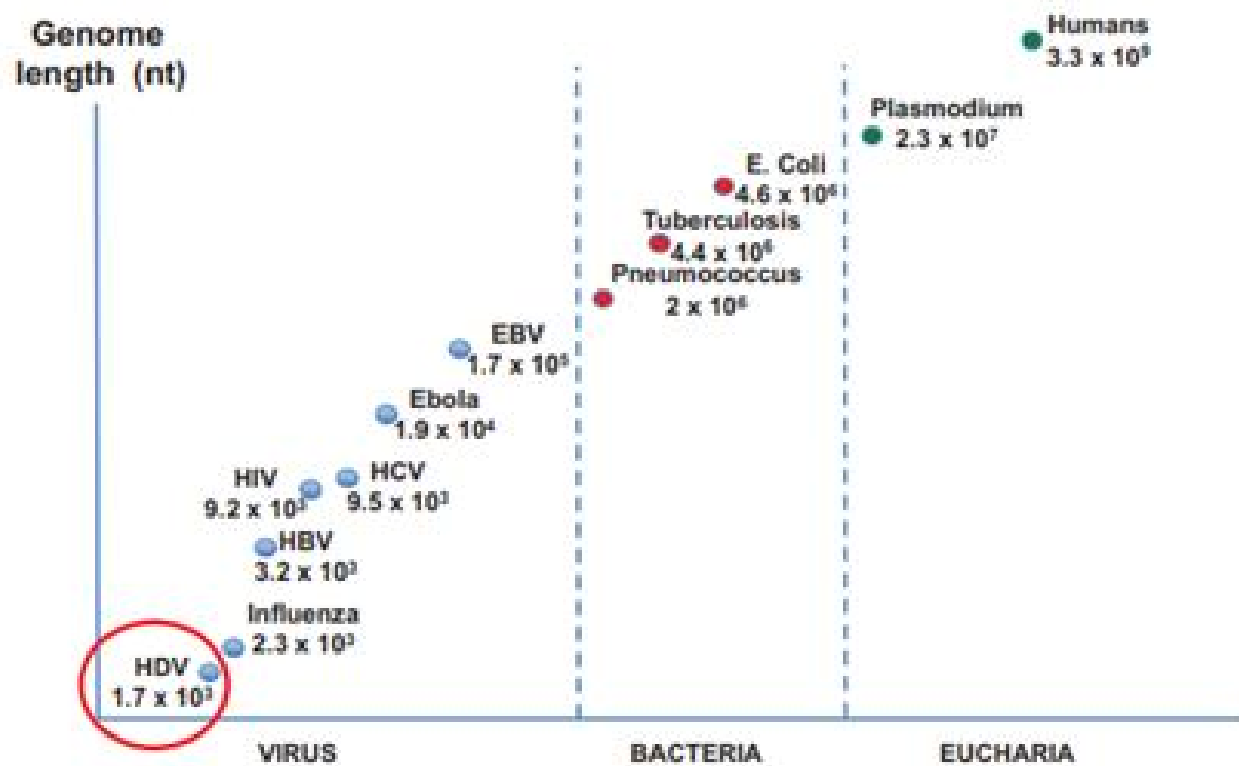


Figure 13: Tailles du génome de différents organismes vivants [19]

2. Autres ARN viraux

Lors de la réplication dans les cellules infectées, deux **autres** ARN viraux principaux peuvent être détectés :

- **L'antigénome**, ou molécule complémentaire génomique
- et **l'ARNm** du VHD (Fig. 14).

L'ARN antigénomique VHD est un intermédiaire réplcatif à polarité positive, complémentaire de la séquence génomique et comporte la séquence codante pour l'AgHD. Il est 5 à 22 fois moins abondant que le génome, trouvé exclusivement dans le noyau des cellules infectées et donc non conditionné en virions [17,18].

Les protéines VHD sont traduites à partir d'un **ARNm** VHD spécifique, de 800 nucléotides de longueur [20], qui est transcrit par l'hôte ADN-dépendant / ARN-polymérase II et mûri (c'est-à-dire coiffé et à queue polyA), sous forme d'ARNm cellulaires [10,21]. (Voir Cycle viral)

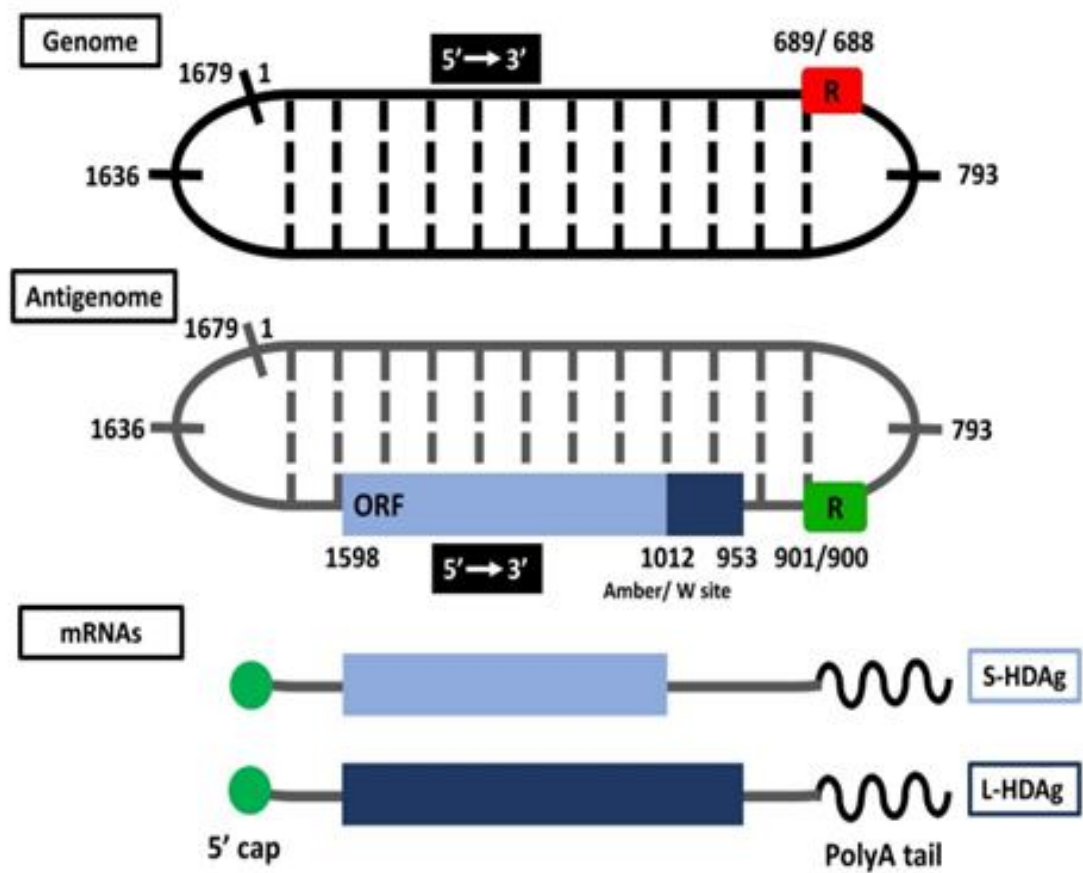


Figure 14: Les différents types d'ARN du VHD [10]

3.2.2. Les protéines virales :

Le génome du VHD code pour 1 protéine : antigène delta ou AgHD qui a un rôle essentiel dans la régulation du cycle de réplication.

Elle existe sous 2 isoformes, le “petit” S-AgHD (24kDa) de 195 acides aminés, qui permet d’amplifier la réplication du génôme, et le “grand” L-AgHD (27kDa) de 214 acides aminés, qui à son tour permet l’assemblage de la particule delta [10].

L'AgHD interviendrait aussi dans l'interaction entre le VHD et le VHB et dans la pathogenèse de la coinfection (voire Cycle viral). Ce virus étrange pourrait être un prototype de nouveaux agents infectieux, tant pour les animaux que pour les hommes.

4. Cycle viral :

Le VHD se transmet exclusivement dans le cadre de l’infection par le VHB. En effet, l’AgHBs du VHB est nécessaire pour le cycle du VHD : d’où le terme de virus satellite.

Le VHD est un virus qui cible particulièrement les hépatocytes. Bien que la plausibilité d'une réplication extra-hépatique dans une infection par le VHB ait été émise, notamment dans les lymphocytes [22], aucune preuve n'existe pour le VHD [23]. Contrairement aux cellules de plusieurs autres mammifères, la réplication du VHD peut avoir lieu, si le génome est délivré expérimentalement, ce qui suggère que son hépatotropisme dépend strictement de la présence de récepteur [12,24].

L'entrée du VHD dans sa cellule hôte, l'hépatocyte, s'effectue par un mécanisme pareil au virus de l'hépatite B, à l'aide de l'interaction entre ses protéines d'enveloppe (surtout la L-AgHBs) et le récepteur cellulaire NTCP (human sodium taurocholate cotransporting peptide), exprimé par les deux virus [25]. Ensuite, la ribonucléoprotéine virale est livrée vers le noyau, où la totalité du cycle de réplication prend lieu, indépendamment de celui du VHB.

Ainsi, le génome viral est amplifié par un mécanisme de réplication circulaire, permettant la synthèse de molécules multimériques d'ARN viral. Le VHD ne possède pas son propre ARN polymérase ARN dépendante, et n'utilise pas la polymérase du VHB, sa réplication est probablement médiatisée par les ARN polymérases ADN-dépendantes de la cellule hôte (ARN pol II et I) [26].

Les molécules d'ARN synthétisées contiennent chacune une séquence nucléotidique ribozyme. Ainsi, elles ont une propriété d'auto-clivage, responsable de l'hydrolyse des ARN linéaires produites en monomères, eux-mêmes encadrés de manière covalente, vraisemblablement par une ligase cellulaire [27]. On trouve donc 3 formes d'ARN viral : génome circulaire, ARN messager linéaire polyadénylé et anti-génome. [17].

Ces ARN messagers et génomiques sont donc livrés vers le cytoplasme, où l'assemblage de l'ARN génomique aux protéines Ag HD traduites à partir de l'ARNm, a lieu dans les ribosomes associés au réticulum endoplasmique, et forment des RNP.

Ensuite, les protéines de surface du VHB doivent envelopper la RNP, grâce à l'interaction entre l'AgHBs et la grande protéine Delta (L-AgHD), pour faciliter l'assemblage et la sécrétion des particules du virus delta. Cette réaction dépend d'une édition post-traductionnelle de l'AgHD (farnésylation) [28]. Par

conséquent, la co-infection des cellules par le VHB est indispensable, bien que le VHD puisse entrer et se répliquer de manière indépendante dans les cellules hépatiques dans une infection naturelle, il ne peut être sécrété [29]. En effet, les trois formes de l'AgHBs, produites en grandes quantités, bien supérieures à celles nécessaires pour la production du virion du VHD, peuvent s'auto-assembler et être sécrétées sous forme de particules sous-virales vides (SVP). Ces SVP ne sont pas infectieuses et sont sécrétées en excès par rapport aux virus infectieux, elles peuvent être impliquées dans l'échappement du VHB de la réponse immunitaire, il sera aussi probable que le VHD utilise la voie de sécrétion des SVP pour son assemblage et sa libération.

Par contre la sortie virale dépend de signaux nucléaires de la grande protéine LHD_{Ag}, de l'isoprénnylation qui donne une orientation membranaire à la ribonucléoprotéine et particulièrement du bourgeonnement des AgHBs du VHB dans les voies de sécrétion de la cellule [30].

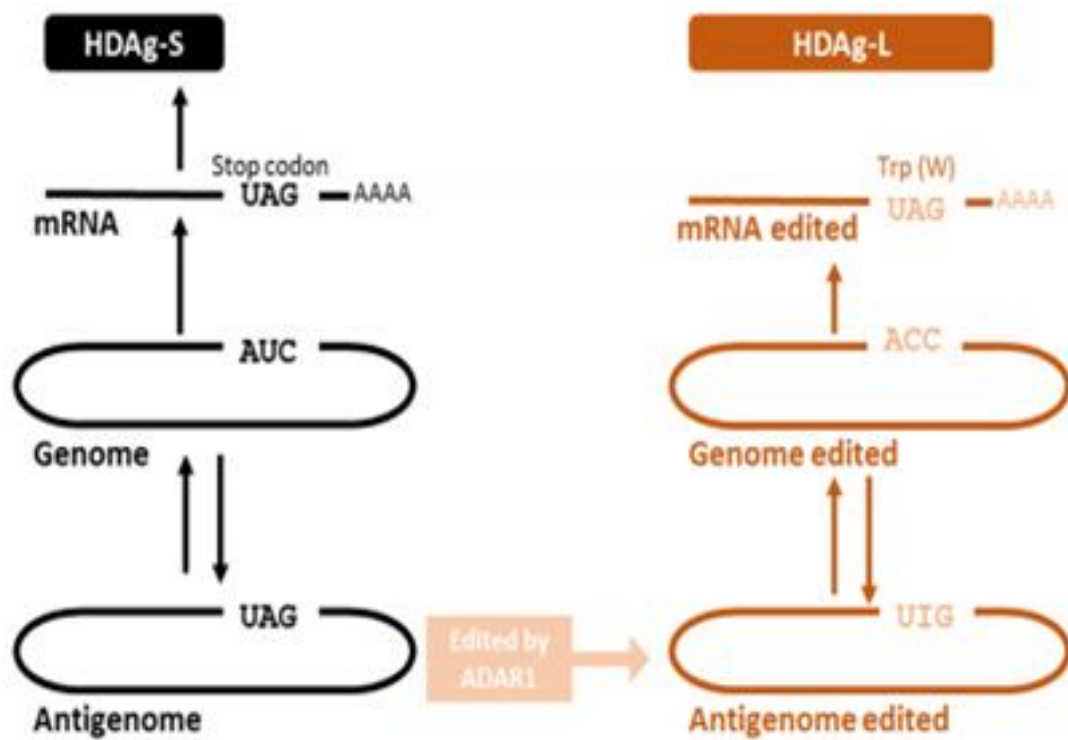


Figure 15: Mécanismes d'édition et modifications de l'ARN du VHD [4]

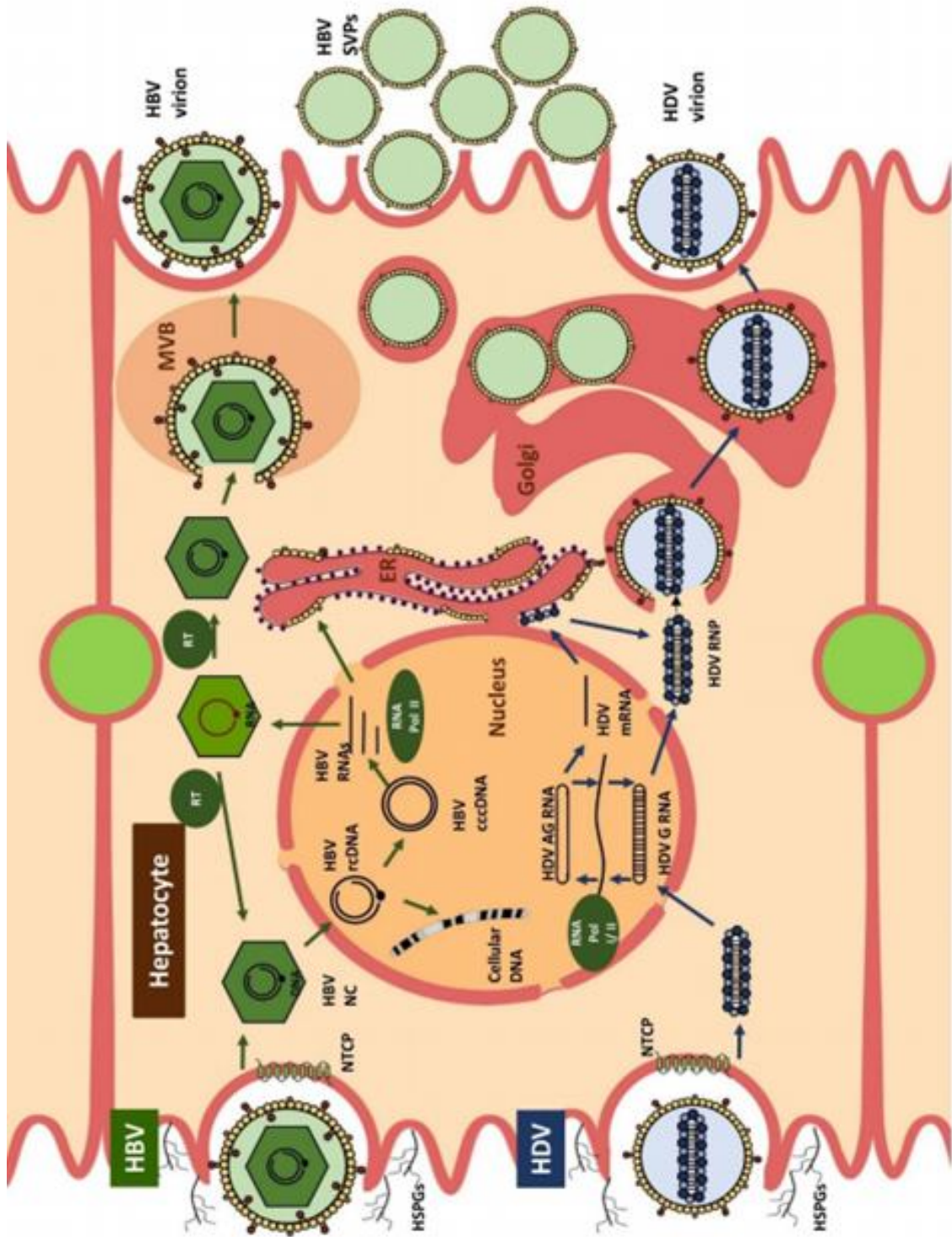


Figure 16: Schématisation des différentes phases du cycle viral VHD [10]

II. INFECTION A VHD :

1. Rappel épidémiologique:

1.1. Réservoir :

Le VHD est le plus petit virus connu infectant les mammifères, dont les humains sont le seul réservoir naturel.

D'autres mammifères hôtes susceptibles ont été identifiés et utilisés à des fins de recherche ; ceux-ci incluent les chimpanzés, les musaraignes arboricoles (toutes deux avec le VHB comme virus auxiliaire) et les marmottes (en présence du virus de l'hépatite de la marmotte d'Amérique, WHV).

Bien que des orthologues du VHB aient été trouvés chez une variété de mammifères non humains et se soient avérés avoir une infectivité interspécifique potentielle, aucun orthologue de VHD n'avait été décrit jusqu'à l'identification très récente d'agents de type VHD chez les oiseaux et les serpents [12].

1.2. Transmission :

Le VHD est un virus satellite du VHB, il ne peut être transmis qu'en présence d'une infection concomitante par le VHB, soit par :

- coinfection simultanée
- surinfection : infection d'un individu infecté chroniquement par le VHB

Les principales voies de transmission sont :

- Exposition parentérale : l'inoculation directe est le moyen le plus efficace de transmission du VHD, par piqûre d'aiguille souillée, notamment avec l'usage de drogues intra-veineuses, ou au cours de

transfusions. L'exposition nosocomiale est un des facteurs de risque peu visibles, mais reste un problème dans les pays en développement, où le VHD est une infection associée aux soins de santé, en l'absence de précautions universelles pour le contrôle des infections. Dans la communauté, elle est associée aux pratiques culturelles telles que les tatouages et la circoncision.

- Transmission sexuelle : via le sperme ou sécrétions vaginales.
- Transmission maternofoetale (verticale) : faible par rapport aux autres voies, liée en partie à l' inhibition de la réplication du VHB par le VHD. La transmission dans la petite enfance est généralement intrafamiliale.

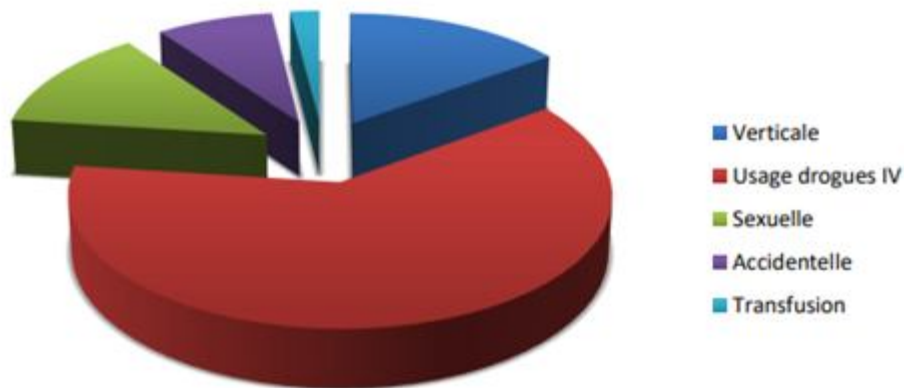


Figure 17: Différents modes de transmission du VHD [31]

1.3. Facteurs de risque :

Selon l'OMS, le groupe le plus à risque est les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse (IVDU), et devrait être spécifiquement ciblé par les programmes de vaccination contre le VHB. La population IVDU à AgHBs positifs a une séroprévalence du VHD 3 fois plus élevée que la population sans facteurs de risque.

La prévalence est aussi élevée chez les patients VIH positifs.

Pourtant, il n'existe pas de données concluantes sur l'effet des activités sexuelles à haut risque sur la séroprévalence de l'infection dans le monde. Le taux augmenté chez ce groupe pourrait être attribué à l'influence globale de plusieurs facteurs, notamment la propagation intrafamiliale dans les régions endémiques.

La promiscuité et surpopulation, notées surtout dans les régions à faible indices socio-démographiques et économiques. La migration de ces pays a entraîné l'émergence d'endémies dans plusieurs régions, surtout en Europe, où l'infection était plus ou moins contrôlée durant les années 90, résultat surtout de la généralisation de la vaccination contre le VHB [32].

Cette vaccination, malgré sa grande importance dans le contrôle de l'endémie, n'est malheureusement pas généralisée. La couverture mondiale des nourrissons par le vaccin à la naissance reste très faible, estimée à 38% en 2014.

1.4. Génotypes :

Il existe huit génotypes de VHD, très hétérogènes, avec jusqu'à 40% de séquence de divergence [33].

- Le génotype 1 est présent dans le monde entier et est le virus prédominant en Europe et en Amérique du Nord.
- Le génotype 3 est identifié en Amérique du Sud.
- les génotypes 2 et 4 sont communs en Asie de l'Est.
- les génotypes 5 à 8 se trouvent principalement en Afrique.

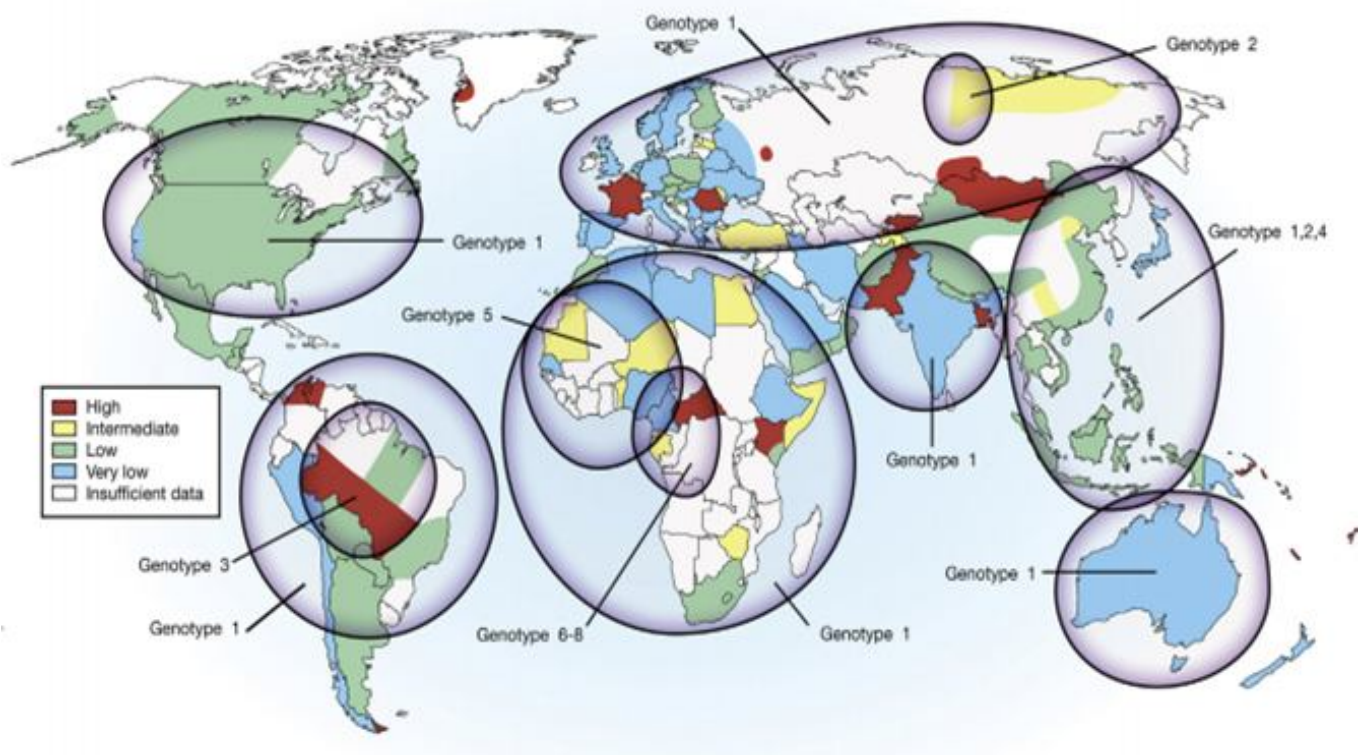


Figure 18: Carte mondiale montrant la prévalence estimée de l'infection par le VHD et la distribution des génotypes [34].

Bien que les études de bonne qualité soient limitées, différents génotypes semblent être associés à une sévérité distincte de la maladie hépatique. En comparaison avec le génotype 1, les génotypes 2 et 4 semblent provoquer une maladie hépatique plus bénigne. Le génotype 2 en particulier a été associé à une incidence plus faible de cirrhose, de CHC et de mortalité que le génotype 1 dans une étude prospective menée en Asie [35]. Le génotype 3, en revanche, est associé à une évolution plus sévère des infections aiguës et à un risque plus élevé d'insuffisance hépatique aigue [36].

Connaître les différents génotypes et leur distribution a un rôle important dans la prédiction du risque de maladie hépatique sévère, et pourrait être utile pour l'étude épidémiologique des populations avec prévalence élevée d'une variété de génotypes.

1.5. Aspects épidémiologiques :

Depuis sa découverte, des études épidémiologiques menées ont montré que le virus était présent dans le monde entier avec une prévalence variant considérablement dans différentes régions du monde, quelle que soit la prévalence de l'infection par le VHB.

On peut délimiter trois catégories selon la prévalence de l'hépatite delta. Les zones de forte endémie, comprenant l'Afrique subsaharienne et centrale, le Bassin amazonien (Brésil, Pérou, Venezuela et Colombie), les îles du Pacifique et le Vietnam, de même que la Turquie, la Mongolie, le sud de l'Italie et les républiques de l'ex-Union soviétique. Au contraire, les zones de faible endémie sont l'Europe de l'Ouest et du Nord ainsi que l'Australie et l'Amérique du Nord. Des zones de moyenne endémie ou d'endémie intermédiaire ont été proposées, mais des données manquent pour beaucoup de régions du monde [32] (figure 18).

2. Physiopathologie :

Le VHD est un virus hépatotrope qui semble se répliquer exclusivement dans le foie et est considéré hautement pathogène. L'exact mécanisme physiopathologique de l'infection est encore mal connu. Bien que le VHB ne soit pas directement cytotoxique pour les hépatocytes infectés, le VHD par contre pourrait avoir des effets cytotoxiques directs spécifiquement liés au S-AgHD [37-39]. De plus, les lésions hépatiques pourraient être médiées par des réponses immunitaires innées et adaptatives. Le L-AgHD favorise une réponse inflammatoire, éventuellement en activant le transducteur de signal et l'activateur de la transcription (STAT)3 et le facteur nucléaire kB, bien que cela puisse aider à éliminer les cellules infectées par le VHD. Les effets de cette réponse inflammatoire comprennent le stress du réticulum endoplasmique et la nécro-inflammation ainsi que d'éventuelles augmentations de la production d'espèces réactives de l'oxygène, qui pourraient favoriser le développement du CHC. Le VHD pourrait également avoir la capacité d'interférer avec la signalisation de l'interféron (INF) alpha en bloquant l'activation et la translocation des protéines STAT, ce qui pourrait contribuer à la persistance du VHD et diminuer l'effet des thérapies à base d'INF alpha. La réponse immunitaire adaptative à l'infection par le VHD a été décrite comme faible. Ces caractéristiques combinées pourraient permettre à une infection chronique à VHD d'induire une maladie hépatique rapide et progressive [34,40,41].

Histoire naturelle de l'infection par VHD :

En raison de son association vitale avec le VHB, il ne peut être transmis qu'en présence d'une infection concomitante par le VHB, et ceci selon le statut antérieur de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) de l'individu infecté [42].

2.1. Coinfection

L'infection simultanée d'un individu sensible au VHB et au VHD entraîne à la fois une hépatite B aiguë et une hépatite D aiguë [43].

Puisque le virus est défectueux, dépendant de la synthèse de l'AgHBs, l'infection par le VHD ne commence qu'après que le VHB a infecté les hépatocytes; son expression est limitée par la virulence de l'infection concomitante par le VHB. Une expression restreinte de l'AgHBs peut entraîner une infection à VHD avortée, tandis qu'une expression importante fournit un terrain fertile pour l'expression complète du VHD et de sa pathogénicité. L'expression clinique de la coinfection par le virus de l'hépatite B et D donc varie d'une hépatite légère à sévère, voire fulminante.

La période d'incubation de l'hépatite D dépend du titre de l'inoculum coinfectant du VHB, qui détermine le temps d'incubation de l'hépatite B [44].

L'hépatite aiguë peut se présenter soit avec un seul pic (monophasique), soit avec deux pics distincts (biphasique) selon les titres relatifs du VHB et du VHD. Le premier pic d'hépatite est causé par le VHB et le second par le VHD. Un schéma inverse a été parfois observé dans le modèle chimpanzé [45].

La coinfection conduit généralement à une hépatite aiguë spontanément résolutive qui ne peut pas être cliniquement différenciée de l'hépatite virale B ordinaire. Comme l'antigénémie HBs nécessaire pour soutenir la réplication du VHD est transitoire, dans la plupart des cas, le résultat de cette hépatite D aiguë est une guérison complète, comme typique de l'hépatite B aiguë, et dans seulement 2 à 5% des cas, elle peut évoluer vers la chronicité [46].

Cependant, la coinfection est une cause d'hépatite sévère ou fulminante [47].

2.2. Surinfection

Lorsque le VHD infecte des individus infectés chroniquement par le VHB, L'expression clinique et l'issue de l'hépatite D diffèrent largement.

Dans ce contexte, le statut AgHBs préexistant fournit un fond biologique parfait pour l'expression rapide du virus delta défectueux, qui établit immédiatement une infection en utilisant l'AgHBs de l'infection par le VHB préexistante, et non celle fournie par le VHB présent dans l'inoculum infectieux [42].

Le résultat clinique de la surinfection est variable, bien qu'elle provoque généralement une hépatite aiguë sévère avec une période d'incubation relativement courte.

Cliniquement, il peut se présenter par une exacerbation de l'hépatite B chronique préexistante conduisant à une décompensation hépatique, ou par une nouvelle hépatite chez un porteur AgHBs auparavant asymptomatique [48].

La surinfection par le VHD peut parfois entraîner une hépatite fulminante.

Étant donné que le statut AgHBs fournit le terrain biologique pour le maintien de la réplication du VHD, les porteurs chroniques de l'AgHBs surinfectés par le VHD développent une hépatite D chronique progressive dans plus de 90% des cas [42,49].

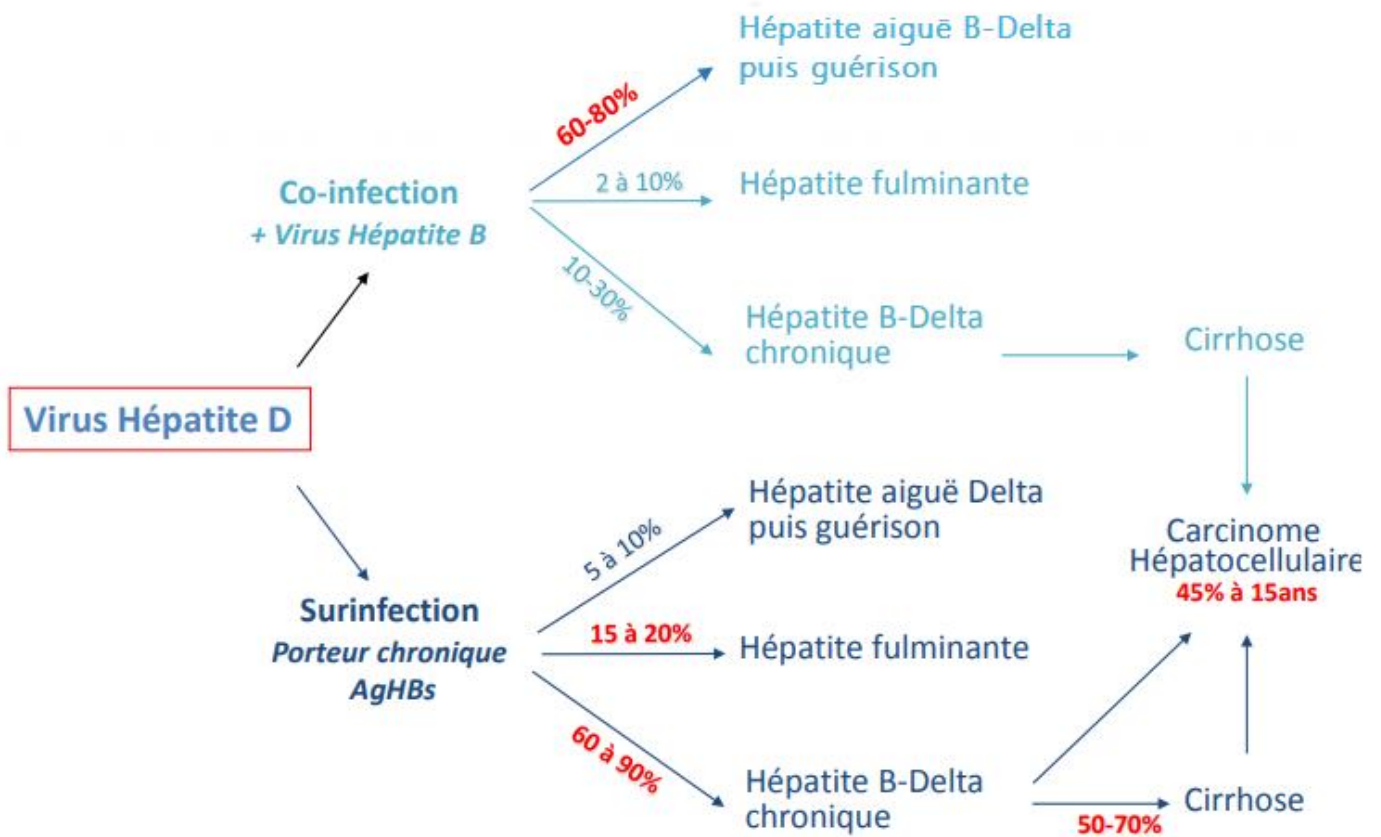


Figure 19: Résumé de l'histoire naturelle de l'infection par le VHD.

3. Manifestations cliniques

3.1. Hépatite D aiguë

Les symptômes cliniques de l'hépatite D aiguë ne se distinguent pas de ceux signalés dans les différentes formes des hépatites virales, même s'ils ont habituellement tendance à être plus graves.

3.1.1. Hépatite spontanément résolutive :

Après une période d'incubation allant de 3 à 7 semaines, marquée par une réplication active du virus delta, la symptomatologie commence par des signes cliniques non spécifiques, notamment des nausées, une fatigue, une anorexie et une léthargie, associées à une augmentation importante de l'ALAT et de l'ASAT, ainsi qu'une diminution de la réplication virale. Ceci peut être suivi d'une phase de jaunisse avec apparition d'un ictère franc, des urines foncées et des selles argileuses et persistance de nausées et de fatigue, parallèlement à une augmentation des taux de bilirubine sérique [49].

Chez les patients atteints d'hépatite aiguë spontanément résolutive, la phase de convalescence commence par la disparition des symptômes cliniques, à partir de l'anorexie et des nausées puis de la léthargie et de la fatigue.

3.1.2. Hépatite fulminante

L'hépatite fulminante ou insuffisance hépatique aiguë (IHA), qui est un syndrome clinique grave caractérisé par la perte brusque d'hépatocytes conduisant à une défaillance multi-organique chez un sujet sans antécédent de maladie hépatique. Elle est plus marquée lors d'une surinfection. La majorité des cas d'IHA chez les sujets AgHBs positifs sont causés plutôt par le VHD qu'au VHB seul [49].

Cliniquement, elle se présente au début par un malaise et des nausées, suivis d'ictère, de coagulopathie et d'encéphalopathie hépatique, qui se manifeste d'abord par une confusion, des changements de personnalité, puis une somnolence et un coma [44]. L'apparition de l'encéphalopathie peut également précéder l'apparition de l'ictère.

Les ALAT et ASAT sériques peuvent être élevés ou faibles à la présentation car peu d'hépatocytes sont viables en raison de la nécrose hépatique, avec une diminution marquée du niveau de réplication du VHD.

L'évolution clinique est souvent si rapide que le patient passe d'un état de santé à une mort imminente en 2 à 10 jours.

Avant l'avènement de la transplantation hépatique orthotopique (OLT), le taux de mortalité de l'IHA était très élevé, à environ 80% [50].

3.2. Hépatite D chronique

L'hépatite D chronique est une séquelle très fréquente de l'hépatite D aiguë acquise lors d'une surinfection, survenant dans plus de 90% des cas. Il s'agit de la forme la moins courante, mais la plus sévère et la plus rapidement évolutive de l'hépatite virale chronique à tout âge, conduisant à une cirrhose dans 70% des cas dans les 5 à 10 ans et à un plus jeune âge. Chez 15% des patients, la cirrhose se développe dans les une à deux ans suivant l'apparition de l'hépatite D aiguë. Le risque de développement de cirrhose est 3 fois plus important chez les patients infectés par le virus delta que chez ceux atteints du VHB seul [49].

Une fois établie, la cirrhose à VHD peut être une maladie stable pendant de nombreuses années, bien qu'une proportion élevée de patients finissent par mourir d'une insuffisance hépatique ou d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) à moins de recevoir une OLT [51].

L'association du VHD avec le CHC a été démontrée, mais les données sur le risque de CHC chez les patients atteints d'hépatite D chronique sont controversées.

Alors que dans certaines études, le VHD semblait être un facteur de promotion du CHC [52–54] avec un risque triplé par rapport aux patients atteints de cirrhose par le VHB seul [55], dans d'autres études, le VHD ne semblait pas augmenter significativement le risque [56,57]. Bien que la cirrhose représente le principal facteur de risque de développement du CHC, il reste à déterminer si le VHD a des propriétés oncogéniques inhérentes. La nature défectueuse du VHD, la progression rapide de la maladie à VHD vers une maladie hépatique en phase terminale et le manque de grandes études prospectives sur l'hépatite D chronique rendent extrêmement difficile la définition du rôle du VHD dans la pathogenèse du CHC.

Chez environ la moitié des patients, l'hépatite D chronique est initiée par une hépatite aiguë cliniquement manifeste, qui représente très probablement le moment de la surinfection à VHD [42].

L'hépatite D chronique a une présentation clinique assez variable. Elle peut être asymptomatique et découverte fortuitement, ou elle peut s'associer à des signes cliniques notamment : malaise, fatigue et anorexie. Après le développement de la cirrhose, la maladie pourrait se stabiliser et être asymptomatique ou elle peut s'aggraver, avec des complications associées à la cirrhose de stade avancé induisant une insuffisance hépatique. Les symptômes peuvent associer un inconfort du quadrant supérieur droit, ascite, faiblesse et fonte musculaires, ictère et urines foncées et splénomégalie. Les patients peuvent également présenter des complications majeures de cirrhose avancée telles que l'hypertension portale, l'ascite et l'encéphalopathie [49].

III. DIAGNOSTIC

1. Circonstances de diagnostic :

Le dépistage d'une éventuelle infection par le VHD doit être réalisé chez toutes les personnes infectées par le virus de l'hépatite B, incluant les porteurs asymptomatiques, minimum 1 fois au cours de l'évolution de la maladie, idéalement au moment du diagnostic de l'infection par le VHB, mais aussi dans une de ces 3 situations :

- Hépatite aigüe chez les porteurs chroniques de l'AgHBs
- Hépatite B aigüe sévère, chez des sujets à risque ou vivant dans une zone endémique pour le VHD.
- Rechute sévère de l'hépatite aigüe B.

Le diagnostic doit bien sûr indiquer s'il existe une infection à VHD, mais il doit aussi distinguer entre les trois situations d'infection : coinfection aiguë VHB / VHD, surinfection aiguë par VHD chez un porteur chronique du VHB ou infection chronique par VHD.

2. Diagnostic positif :

Diagnostic indirect :

Le virus de l'hépatite D induit une réponse immunitaire innée et adaptative chez l'hôte infecté, qui consiste en une production d'immunoglobulines IgM et IgG. Ils peuvent être détectés par ELISA (voir méthodologie).

Le contact avec le VHD est marqué par la détection des Ac anti-VHD. Ces Ac demeurent pareillement quand l'infection évolue vers la chronicité ou la guérison.

Ceci est une des spécificités du VHD notamment au cours de l'infection chronique. Selon quelques études cliniques, leur détection contredit l'arrêt du traitement même quand la charge virale est négative, par conséquent, la détection des AcIgM pourrait affecter les décisions pour la prise en charge et suivi des patients [58]. Pourtant, les IgM antiVHD peuvent rester longtemps détectable et osciller lors du portage chronique du virus delta, ce qui limite leur usage en pratique. En effet, il a été démontré que chez près de 24,6% des patients ARN VHD positifs, les anticorps IgM antiVHD étaient absents. Il reste tout de même à démontrer, si ceci est dû ou non à une sensibilité insuffisante des tests utilisés, ou à la souche virale [59-60].

Diagnostic direct :

L'ARN viral peut être détecté dans le sérum des patients atteints d'hépatite D aiguë ou chronique, généralement par RT-PCR. C'est l'examen clé pour le diagnostic et la prise en charge adéquate des sujets infectés. La positivité de l'ARN VHD permet d'affirmer le caractère répliatif de l'infection, et également d'évaluer l'efficacité du traitement institué en suivant la cinétique de l'ARN viral [58]. Des taux d'anticorps antiVHD négatifs ne justifient pas la réalisation du test PCR, puisqu'il apparaît que toute personne infectée par le VHD produit des Ac antiVHD. Néanmoins, quand la serologie est positive, le diagnostic devrait idéalement être complété par la quantification de la charge virale du virus delta, ce qui confirmera le caractère actif de l'infection [29].

On pourra aussi rechercher l'antigène delta. Pourtant, il est détecté irrégulièrement dans le sérum, au cours du stade aiguë ou chez les immunodéprimés. Sa recherche n'a alors pas d'intérêt pour le diagnostic [29].

3. Différents scénarios :

- Coinfection aigue delta :

La coinfection par le VHD est caractérisée par une hépatite biphasique avec apparition première de l'ADN du VHB sérique et suivi de la positivité de l'ARN sérique du VHD. L'AgHBs est d'abord détecté, puis les anticorps anti-HBc, suivis par l'augmentation des IgM et tardivement des IgG anti-VHD. Cette réponse anti-VHD est lente et peut être retardée de plusieurs jours, voire de plusieurs semaines. Deux pics d'élévation des transaminases peuvent être observés au cours de l'hépatite aiguë ; le premier pic est généralement lié au VHB, tandis que le second est lié au VHD. De même, une coinfection delta aiguë conduira à l'éradication des deux virus dans la grande majorité des cas. Dans moins de 5% des cas, les patients peuvent développer une hépatite chronique [61].

- La surinfection à l'hépatite d

Le taux d'ALAT sérique n'a généralement pas d'évolution biphasique. Lorsqu'une lésion hépatique aiguë (taux d'ALAT 10 fois ou plus la limite normale supérieure) se développe chez des patients présentant une positivité connue de l'AgHBs, les anti-VHD doivent être étudiés [62]. Chez les patients AgHBs-positifs, anti-HBc IgM-négatifs, la détection de l'un des tests suivants : des anticorps anti-VHD IgM ou un taux détectable d'ARN VHD établit le diagnostic de surinfection delta. L'ADN du VHB est aussi négatif. Dans environ 10% des cas, cela peut conduire à une clairance du VHD, voire de l'AgHBs [61].

- L'hépatite delta chronique

Chez les patients AgHBs positifs et présentant une positivité totale anti-VHD de plus de six mois, l'ARN VHD sérique positif par RT-PCR qualitative ou quantitative permet de poser le diagnostic de l'infection à VHD chronique, généralement à titres élevés. L'expression du VHB est souvent supprimée, bien que, au cours de l'évolution, des cas de changement du virus dominant ont été rapportés [61].

Sur le plan sérologique, l'Ag HBe est négatif et l'anti-HBe est positif dans plus de 80% des cas. Les taux d'AgHBs ne sont pas directement corrélés au taux d'ADN du VHB sérique chez les patients à AgHBe négatifs, cependant, la production d'AgHBs est préservée [63].

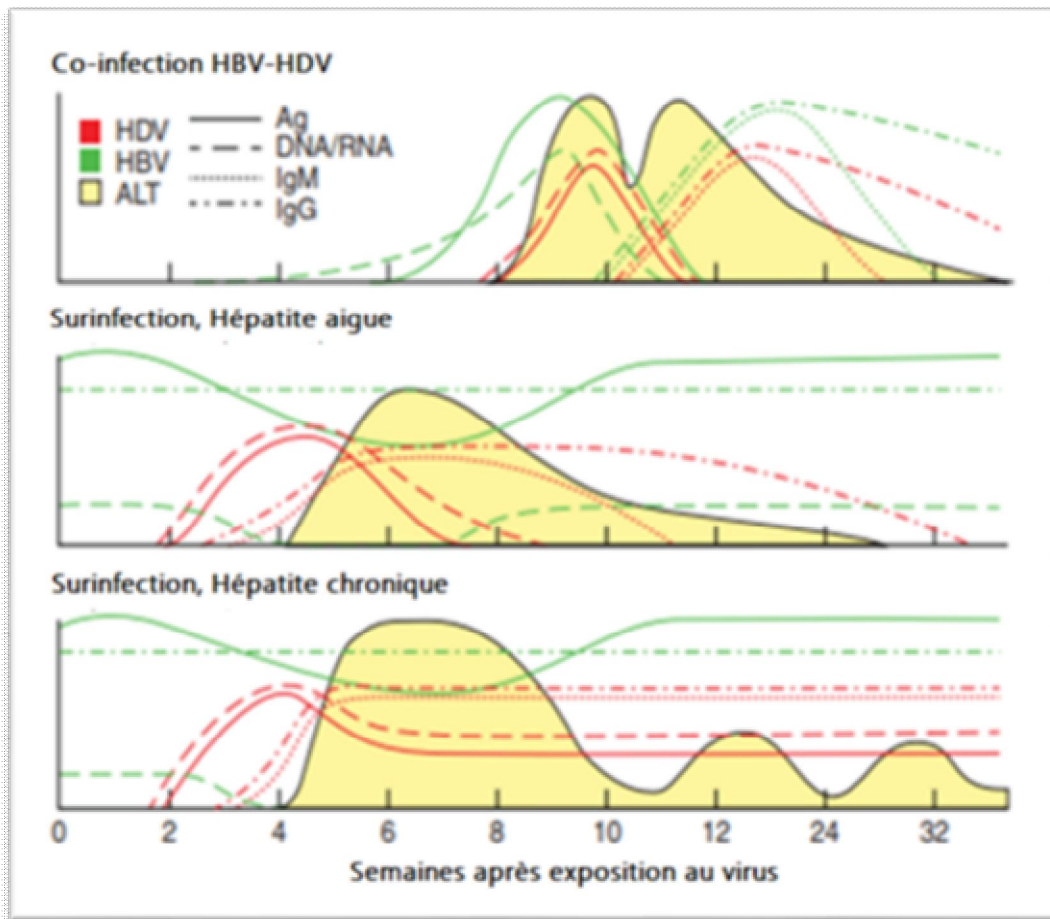


Figure 20: Cinétique des marqueurs sérologiques au cours de l'infection au VHD [64].

Tableau IX: Les différents tests de laboratoire et leurs résultats dans les différentes formes de l'hépatite delta

MARQUEURS	COINFECTION AIGUE	SURINFECTION	HEPATITE CHRONIQUE
AgHBs	Positif	Positif	Positif
Ac anti HBc (IgM)	Positifs	Négatifs	Négatifs
AgHD sérique	Précoce et de courte durée (1-4 semaines après le début des symptômes)	Précoce et de courte durée	Ne peut être identifié
ARN VHD sérique	Précoce et transitoire mais reste plus longtemps que AgHD	Précoce et persistant	Généralement positif
Ac anti VHD totaux	Tardifs, faible titre	Titres en augmentation rapide	Positifs à hauts titres
Ac anti VHD IgM	Transitoires. Peuvent être le seul marqueur	Titres en augmentation rapide et permanents	Titres variables, généralement augmentés
AgHD hépatique	Non indiqué	Positif	Généralement positif, peut être négatif en phase tardive

4. Diagnostic non spécifique :

Après avoir posé le diagnostic d'une hépatite delta chronique, l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique est indispensable et doit être systématique pour diagnostiquer une cirrhose. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande des méthodes non-invasives de diagnostic de la cirrhose notamment : la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan ou le test sanguin (FibroTest, FibroMètre, Hépascore). Ces méthodes non-invasives sont nécessaire même quand la cirrhose est cliniquement apparente, elles ont particulièrement un intérêt pronostique [65].

Les patients chez qui la mesure d'élasticité hépatique est inférieure à 20kPa, et qui ont un taux de plaquettes supérieur à $150000/\text{mm}^3$, il ne leur est pas indispensable de réaliser une endoscopie digestive haute (FOGD) afin de rechercher des varices œsophagiennes. Il est suffisant de faire le suivi de ces sujets par une mesure de l'élasticité hépatique et la réalisation d'un hémogramme annuellement pour rechercher une possible neutropénie, une thrombopénie ou une anémie, est généralement microcytaire. Dans le cas où l'élasticité hépatique est élevée ou la thrombopénie s'aggrave, une endoscopie digestive haute est recommandée (Figure 21).

Dans le cas de cirrhose, une échographie abdominale est nécessaire tous les 6 mois pour le dépistage du CHC. Chez les patients cirrhotiques à haut risque de CHC (ayant des comorbidités, un âge > 50 ans, une hypertension portale, score de Child B ou C - Figure 23) un examen tomodensitométrique devrait être proposé, surtout quand l'échographie abdominale n'est pas assez concluante. (Recommandations AFEF 2017)

L'échographie est tout de même nécessaire, elle pourrait détecter les nodules d'une taille inférieure à un centimètre. L'aspect du CHC est traditionnellement une zone hypoéchogène. Cependant, pas toutes les lésions hypoéchogènes correspondent à un CHC (elles peuvent être des nodules de régénération bénins) et pas tous les CHC sont hypoéchogènes. En cas d'incertitude, l'échographie devrait donc être suivie par une TDM et/ou une imagerie par résonance magnétique. En imagerie, les CHC sont caractérisés par leur aspect hypervasculaire au temps artériel et hypovasculaire au temps veineux (portal) vis-à-vis du parenchyme hépatique contigu. En cas d'un comportement des nodules en imagerie non concluant, la biopsie écho-guidée pourra être indispensable [66].



Figure 21: Différents aspects fibroscopiques de varices œsophagiennes
 (**a** : absence de varice, **b** : petite varice grade I, **c** : grosse varice de grade III)



Figure 22: Image échographique d'un CHC hétérogène

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)
Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points: Child-Pugh A (5-6 points): survie à 1 an de 100% Child-Pugh B (7-9 points): survie à 1 an de 80% Child-Pugh C (10-15 points): survie à 1 an de 45%			
INR: International normalized ratio; TP: taux de prothrombine.			

Figure 23: Score de Child-Pugh pour la classification de cirrhose. (Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey, Rev Med Suisse 2010)

IV. TRAITEMENT

1. Traitement de l'hépatite D aiguë

L'hépatite aiguë nécessite la surveillance des paramètres cliniques et biochimiques de la fonction hépatique pour permettre la détection précoce d'une progression vers l'hépatite fulminante. En cas d'hépatite fulminante, la transplantation hépatique orthotopique est le seul traitement.

2. Traitement de l'hépatite D chronique

L'infection concomitante par un virus à ARN (VHD) et à ADN (VHB) rend l'hépatite D chronique plus difficile à traiter que l'hépatite B chronique seule. Comme pour l'hépatite B, des résultats médiocres ont été obtenus dans le traitement de l'hépatite D avec des médicaments immunosuppresseurs et immunostimulants [67,68]. Au milieu des années 1980, des essais cliniques pilotes ont suggéré que l'interféron- α (INF) pouvait inhiber la réplication du VHD et contrôler l'hépatite D chez certains groupes de patients, avant l'avènement de l'interféron alpha pégylé.

Les patients avec cirrhose hépatique nécessitent une surveillance et dépistage du carcinome hépatocellulaire, soit une échographie abdominale et une recherche semestrielle de l' α -foetoprotéine, comme mentionné précédemment.

L'issue idéale du traitement de l'hépatite delta chronique serait l'élimination des infections par le VHB et le VHD du foie, se traduisant en une séroconversion anti-HBs, pour prévenir la progression de la maladie hépatique.

Bien que les cinétiques de l'ARN du VHD sérique pendant et après le traitement aient été utilisées pour évaluer la réponse thérapeutique, il existe des preuves cumulatives que celles-ci ne permettent pas de prédire les résultats virologiques à long terme. En effet, bien que l'on s'attende à ce que la virémie indétectable du VHD soit un marqueur d'une réponse favorable au traitement, une définition classique de la réponse virologique soutenue (ARN viral indétectable pendant 6 mois après la fin du traitement) doit être utilisée avec prudence dans l'hépatite delta chronique, car des rechutes ultérieures ont survécu chez plus de 50 % des patients traités par INF-alpha pégylé [12,69].

2.1. Traitements antiviraux actuellement disponibles

- **INF-alpha pégylé**

Malgré le fait que son mécanisme d'action précis doive encore être clarifié, l'INF-alpha reste le seul traitement recommandé pour l'hépatite delta chronique [70,71].

L'INF-alpha pégylé (Peg-INFa), ayant une demi-vie plasmatique prolongée, permet une administration une fois par semaine, avec une meilleure efficacité et conformité que l'INF-alpha standard [72].

En effet, dans une méta-analyse réalisée en 2011, le traitement à l'INF-alpha standard était associé à une suppression soutenue de 17% de l'ARN du VHD à six mois de suivi (contre 25% pour l'INF-alpha pégylé) et à des événements indésirables (par exemple anorexie, nausées, perte de poids, alopécie, leucopénie et thrombocytopénie). Les résultats sont comparables pour les INF-alpha 2a et 2b pégylés et sont proportionnels à la dose d'INF (9MU étant plus efficaces que 3MU) [12].

Les données des essais cliniques ne permettent pas une prédiction précise de la réponse thérapeutique et aucune règle d'arrêt n'existe. Cependant, la négativité de l'ARN du VHD à 24 semaines de traitement a été identifiée comme un prédicteur de la suppression prolongée de l'ARN du VHD pendant le suivi. Néanmoins, la durée optimale du traitement n'a pas été établie. Dans la plupart des études, l'INF-alpha pégylé a été utilisé pendant 48 semaines et c'est maintenant la durée de traitement recommandée [73].

Malheureusement, comme mentionné ci-dessus, des rechutes virales tardives surviennent fréquemment chez les patients atteints d'hépatite delta chronique qui ont atteint une RVS [74], ce qui indique qu'il peut s'agir d'un critère d'évaluation inadéquat pour identifier les patients qui restent en rémission permanente. La persistance de l'AgHBs circulant chez les patients ayant obtenu une RVS peut permettre le sauvetage tardif du VHD encore présent à des niveaux faibles mais indétectables par les tests d'ARN du VHD actuellement disponibles [74,75].

Les patients atteints de cirrhose ont un taux de réponse au traitement plus faible et ont présenté un taux plus élevé d'effets indésirables. Le maintien de la clairance du VHD réduit la probabilité de morbidité ou de mortalité, et la réponse au traitement entraîne une stabilisation et une amélioration de la cirrhose [76]. Les événements cliniques surviennent à un taux annuel de 2,5% (4,9% dans la cirrhose), significativement moins fréquemment que chez les patients traités exclusivement avec des analogues nucléotidiques ou les patients non traités [77].

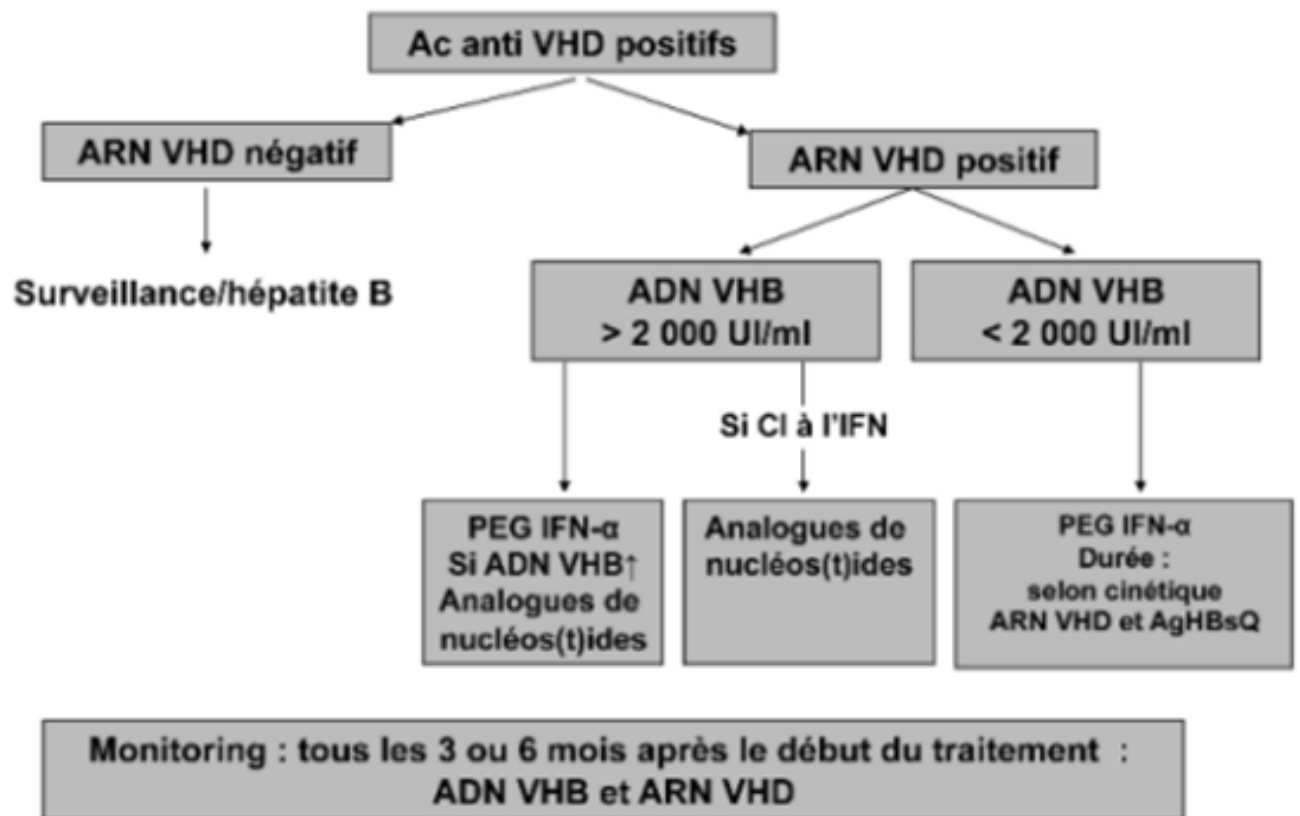


Figure 24: Recommandations de prise en charge de l'hépatite delta chronique [78].

- **Analogues nucléotidiques :**

Les analogues nucléosidiques/nucléotidiques (NUC) agissent sur la transcriptase inverse du VHB, et inhibent efficacement la réplication du VHB, avec peu d'effet sur l'expression de l'AgHBs. Bien qu'en théorie, l'inhibition du virus auxiliaire devrait affecter le cycle de vie du VHD, en réalité, les NUC ne sont pas efficaces contre le VHD.

Les molécules testées comprennent : adéfovir [73] famciclovir [79], ribavirine [80], lamivudine [81], entécavir [82], ténofovir [83] mais aucun n'a montré une efficacité, ni en monothérapie ni en association avec l'INF-peg.

Cependant, une étude prospective sud-américaine a rapporté des résultats encourageants avec la combinaison d'entécavir et d'INF-alpha pégylé. Le traitement a été administré pendant 48 semaines chez des patients infectés par le génotype 3 du VHD. 21 des 22 patients inclus avaient un taux d'ARN du VHB indétectable à la fin du traitement et au suivi de six mois, et 20 des 22 patients avaient un taux d'ADN du VHB indétectable après six mois suivi, suggérant que le génotype 3 pourrait réagir différemment à ces molécules, étant potentiellement plus faciles à traiter [12,84].

- **Les nouvelles thérapies / en cours de développement**

Les efforts thérapeutiques actuels visent soit sur la stimulation indirecte du système immunitaire inné (*INF-lambda*), soit sur des cibles cellulaires impliquées dans d'autres étapes du cycle de vie viral, comme : *Le bulevirtide* (*Myrcludex-B*) [85], *le lonafarnib* (LNF) et les polymères d'acide nucléique (NAP) (*Le REP2139*).

Il est important d'étudier les potentiels thérapeutiques de ces médicaments et d'élaborer des stratégies combinées pour empêcher l'entrée, l'assemblage et la transmission virales ainsi que pour induire la destruction à médiation immunitaire des hépatocytes infectés.

2.2. Transplantation

En l'absence de thérapies efficaces contre le VHD, le traitement restant est la transplantation hépatique.

Les indications de greffe comprennent la cirrhose décompensée ainsi que le CHC limité (un nodule inférieur à cinq centimètres ou inférieur ou égal à trois nodules de moins de trois centimètres, selon les critères de Milan).

Une survie post-transplantation de 88 % à 5 ans a été rapportée [86], certains chercheurs décrivant un avantage de survie par rapport à la monoinfection par le VHB [87].

Une prophylaxie efficace contre le VHB post-greffe est cruciale pour prévenir la réinfection du greffon, avec une morbidité et une mortalité élevées avant son introduction, et une clairance spontanée du VHB/VHD dans seulement 18 % des cas. Cependant, l'utilisation d'immunoglobulines contre l'hépatite B (IgHB) a réduit la réapparition du VHB/VHD à 13,2% des cas, tandis que l'association d'analogues nucléos(t)ides aux IgHB réduit encore la récurrence à 5,8% des cas. Une durée plus longue de l'IgHB a été recommandée car une utilisation plus courte était associée à une récurrence du VHD et parce que l'AgHD intrahépatique peut rester détectable une fois que les marqueurs sériques du VHD sont négatifs [88].

Bien qu'une virémie isolée du VHB ait été décrite dans quelques rapports, peut-être en fonction de la capacité de la PCR à détecter de faibles niveaux de VHB, la réactivation du VHB est nécessaire pour une maladie hépatique cliniquement apparente [86].

V. PREVENTION

Tout comme les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de l'hépatite C (VHC), le VHD semble avoir établi des mécanismes échappant à une réponse immunitaire innée ou cellulaire appropriée. Peu de temps après la découverte du VHD, des efforts ont été entrepris pour développer un vaccin spécifique contre l'infection par le VHD, mais ils n'ont toujours pas abouti à des résultats favorables, et les résultats chez les animaux ont été décourageants [89].

La vaccination contre le VHB protège efficacement contre l'infection par le VHD et le VHB. Les campagnes de vaccination ont en effet réduit le réservoir de patients VHB potentiellement infectés par le VHD. Une étude publiée en 2007 [90] a montré une corrélation claire entre l'introduction de la vaccination contre le VHB et la diminution de l'incidence du VHD en particulier chez les personnes entre 15-24ans, probablement aussi en raison d'une transmission iatrogène réduite [12].

1. Vaccination

Des vaccins sûrs et efficaces contre l'hépatite B contenant de l'AgHBs inactivé sont disponibles depuis le début des années 1980. Les premiers vaccins étaient dérivés du plasma ; ceux-ci ont été remplacés au fil des années par des vaccins fabriqués dans des cellules de levures ou de mammifères en utilisant la technologie de l'ADN recombinant [91].

1.1. Efficacité

L'efficacité du vaccin (définie comme une concentration d'antiHBs de 10 mUI/ml) est la plus élevée chez les nourrissons. Les enfants et les jeunes adultes, avec des niveaux d'anticorps protecteurs atteints chez 95 % des

personnes vaccinées [92]. Après 40 ans, la proportion de personnes ayant une réponse immunitaire protectrice suite à la vaccination diminue à 90 %, et à 75 % chez les personnes vaccinées à partir de 60 ans [93]. D'autres facteurs associés à une réponse réduite à la vaccination comprennent l'immunosuppression, les maladies du foie, l'insuffisance rénale, le tabagisme et l'obésité. La vaccination contre l'hépatite B confère une protection, qui s'est avérée durable, le risque d'infection par le VHB étant considérablement réduit même lorsque les concentrations d'anti-HBs diminuent à 10 mUI/ml au fil du temps [91].

1.2. Généralités :

Présentation : Les vaccins anti-hépatite B sont disponibles sous forme liquide dans des flacons de verre unidoses ou multidoses et dans des dispositifs d'injection préremplis unidoses (par exemple UnijectTM). Les flacons multidoses contiennent généralement deux, six ou dix doses.

Contre- indications : Choc anaphylactique ou hypersensibilité après une dose précédente.

Effets secondaires :

- Graves : choc anaphylactique, rare
- Bénignes : réaction au point d'injection (douleurs, rougeurs, œdèmes), céphalées, fièvre

Points d'injections : Injection intramusculaire dans la partie antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et muscle deltoïde du haut du bras chez les enfants moins jeunes et les adultes.

Conservation : Ne pas congeler, entre +2°C et +8°C.

1.3. Programmes de vaccination contre le VHB

En 1992, l'OMS a recommandé à tous les pays d'introduire la vaccination universelle contre le VHB dans leurs programmes de vaccination de routine [94]. L'impact de la vaccination universelle des nourrissons contre le VHB a été signalé dans divers pays et contextes.

En 2008, 177 des 193 États membres de l'OMS (92 %) avaient intégré la vaccination contre le VHB dans leurs calendriers nationaux de vaccination des nourrissons. En Europe, 22 des 29 pays de l'UE/EEE ont mis en œuvre un programme universel de vaccination contre le VHB pour les nourrissons ou les adolescents. Les sept pays restants, dont le Royaume-Uni, ont adopté un programme de vaccination sélective ciblant les groupes à risque sur la base de l'épidémiologie locale de l'infection par le VHB [95,96].

La vaccination contre l'hépatite virale B a été introduite au Maroc en juillet 1999. Les taux de vaccination atteints sont assez élevés depuis son lancement. Pourtant, en 2010, il a été recommandé par l'Assemblée de l'OMS à tous les pays de l'Afrique du Nord et de la Méditerranée Orientale, d'administrer ce vaccin à un âge plus avancé, chez les nouveau-nés durant leurs premières 24 heures de vie, pour prévenir ainsi la transmission verticale du virus de la mère au nouveau-né au cours de l'accouchement (Ministère de Santé - Maroc).



Figure 25: Evolution de la couverture vaccinale anti-hépatite B au cours des années au Maroc (Ministère de Santé).

1.4. Indications

Actuellement, tous les enfants devraient recevoir le vaccin seul contre l'hépatite B à la naissance, puis deux ou trois doses. (voir schéma vaccinal)

La vaccination et les tests de réponse post-vaccination sont recommandés pour les personnes à risque professionnel d'exposition au VHB, notamment les professionnels de santé, personnels de laboratoire, personnel des logements résidentiels pour les personnes handicapées mentales et d'autres groupes professionnels à risque accru, par exemple les pompes funèbres, les embaumeurs et le personnel pénitentiaire.

1.5. Schémas vaccinal :

Le vaccin est administré obligatoirement seul à la naissance, puis les deux ou trois doses suivantes sont administrées avec les vaccins DTC et Hib, de préférence sous forme de vaccins pentavalents.

Tableau X: Différentes possibilités d'inclusion du vaccin anti-hépatite B aux calendriers vaccinaux (Ministère de Santé du Maroc).

Age	Visite du PNI	Antigènes administrés lors de la même visite	Aucune dose à la naissance	Une dose à la naissance	
			Option 1	Option 2	Option 3
Naissance	0	BCG (VPO0) ^a		HepB-naissance (m)	HepB-naissance (m)
6 semaines	1	VPO1, DTC1, Hib1	HepB1 (m/a)		DTC-HepB1 (a)
10 semaines	2	VPO2, DTC2, Hib2	HepB2 (m/a)	HepB2 (m)	DTC-HepB2 (a)
14 semaines	3	VPO3, DTC3, Hib3	HepB3 (m/a)	HepB3 (m)	DTC-HepB3 (a)

^a Administré uniquement dans les pays d'endémie de la poliomyélite. (m) = vaccin monovalent ; (m/a) = vaccin monovalent ou combiné ; (a) = vaccin combiné

1.6. Vaccination après exposition

La vaccination après exposition, commençant à la naissance avec soit un vaccin antihépatite B seul soit un vaccin antihépatite B et une immunoglobuline antihépatite B (HBIG), peut prévenir plus de 90 % des transmissions mère-enfant [97]. Il est aussi efficace d'administrer des vaccins antihépatite B recombinés seuls qu'un vaccin antihépatite B plus une HBIG. Ainsi, l'utilisation de l'immunoglobuline HB n'est pas nécessaire, en particulier dans les pays où les femmes enceintes ne subissent pas de dépistage de l'antigène HBs. On obtient une efficacité optimale en matière de prévention des infections périnatales par le VHB lorsque le vaccin est administré dans les 24 heures qui suivent la naissance. Rien n'indique qu'on puisse prévenir une transmission périnatale si la première dose de vaccin est administrée plus de sept jours après la naissance [97].

2. Autres mesures préventives :

En plus de la vaccination, le risque de transmission du VHD (et VHB) peut être réduit grâce à d'autres mesures de prévention, notamment :

- Dépistage à l'aide des tests de routine sur les donneurs de sang, d'organes et de tissus.
- Des conseils sur la réduction des risques et la mise en place de programmes d'échange de seringues pour les consommateurs de drogues injectables.
- La promotion de l'utilisation du préservatif pour réduire le risque de transmission sexuelle.
- Le respect strict des mesures d'hygiène et de stérilisation du matériel de soins, utilisé lors d'actes médicaux invasifs, ce qui permet de lutter contre la transmission nosocomiale.

Discussion de nos résultats :

1. Prévalence

À ce jour, aucune donnée n'est disponible concernant l'infection au VHD dans notre pays, à l'exception d'une étude ancienne publiée en 1987 par Rioche et ses co-auteurs [98], trouvant un seul patient séropositif parmi les 85 patients AgHBs positifs étudiés.

Au terme de notre étude, 280 patients atteints d'hépatite B chronique, suivis à l'hôpital militaire de rabat ont été dépistés pour la présence des anticorps anti-VHD, 3 (soit une séroprévalence de 1,1%) se sont révélés porteurs du virus de l'hépatite delta, ce qui confirmerait les résultats de l'étude citée précédemment, et pourrait affirmer que le Maroc est un pays de faible endémicité pour l'infection à VHD.

Diverses études épidémiologiques sur la séroprévalence de l'hépatite D ont été réalisées à travers le monde et divers taux de séroprévalence y ont été rapportés. Une méta-analyse réalisée en 2019 a estimé une prévalence mondiale à 0,80% chez la population générale et à 13,02% chez la population AgHBs positive, correspondant à environ 48-60 millions de personnes atteints d'hépatite virale delta dans le monde [99].

L'infection par le VHD est particulièrement répandue dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire de la tranche inférieure, mais parallèlement, les données de ces pays aux ressources limitées sont relativement insuffisantes. L'Asie (44,41 %-56,55 %) suivie de l'Afrique (22,30 %-38,37 %) sont prédominantes en ce qui concerne la charge mondiale de VHD [99].

En Afrique, différents taux ont été rapportés en fonction de la prévalence de l'hépatite B dans la population étudiée. En effet, il existe des pays africains à forte prévalence de VHD et ceux à faible prévalence.

Contrairement au Maroc, la Mauritanie est un des pays à forte endémicité, avec une séroprévalence à 19%, rapportée sur 3 études entre 2008 et 2009, portant sur 718 patients chroniquement infectés par le VHB [100]. Dans une autre étude en 2013, parmi 300 patients AgHbs positifs, 30% ont été également porteurs de VHD [101]. En Egypte, une étude de 2016, recherchant les anticorps anti-VHD chez 121 patients hospitalisés, la séroprévalence était de 8,3% [102].

Les autres pays de l'Afrique du nord ont enregistré des nombres moins élevés ou en cinétique de baisse. Pour la Tunisie, une étude publiée en 2015, portant sur 1615 patients suivis pour hépatite B chronique, la séroprévalence du VHD était de 2% [103], par rapport à 16,1% enregistrée en 1997, chez une population de 650 patients [104]. De la même manière, une séroprévalence anti VHD de 4% a été rapporté chez une population de 296 patients suivis en Algérie en 2013 [105], alors qu'en Lybie, la séroprévalence était de 2% sur les 346 patients étudiés en 2015 [106]. Le Maroc reste le pays avec la séroprévalence la plus basse, dans la limite des données disponibles à ce jour (figure 26).

Plus généralement, en Afrique subsaharienne, la prévalence de l'infection par le VHD chez les patients AgHBs positives a été rapportée dans une revue systématique et une méta-analyse récente, comprenant 30 études de 1995 à 2016 [107]. En Afrique de l'Ouest, la séroprévalence combinée du VHD était de 7,3 % dans la population générale, et de 26 % en Afrique centrale. Par contre en Afrique du Sud et de l'Est, la séroprévalence du VHD n'était que de 0,05 % dans la population générale, quoique les données soient insuffisantes pour conclure définitivement.

Ces données font penser qu'il existe une grande variabilité géographique, avec des zones fortement endémiques en Afrique centrale et de l'Ouest. Généralement, la séroprévalence du VHD dans les populations AgHBs positives dans multiples pays d'Afrique de l'Ouest et Centrale excède la prévalence mondiale estimée, suggérant qu'ils peuvent contribuer considérablement à l'impact des maladies hépatiques en Afrique subsaharienne.

Au moyen orient et autres régions de la méditerranée, les données collectées des revues systématiques entre les années 2000 et 2010, indiquent que le VHD est hautement endémique, avec une séroprévalence du VHD totale à 15%. Particulièrement en Turquie, où le VHD reste un problème de santé majeur dans le sud-est et le centre de la Turquie, où les anticorps anti-VHD ont été détectés respectivement chez 27 % et 12 % des patients atteints d'hépatite B chronique, par rapport à 5% en ouest du pays [108].

En Mongolie, où la prévalence du carcinome hépatocellulaire est la plus élevée du monde, un taux extrêmement élevé d'anti-VHD positif (74 %) a été récemment remarquable dans la population générale AgHBs positive [109]. Environ un tiers des hépatites chroniques est attribuable au VHD.

Les autres régions à forte endémicité VHD sont dominées par les pays de l'Amérique du sud, la prévalence combinée du VHD étant de 22%, bien qu'elle soit moins fréquente dans certains pays et certaines populations. Elle est notamment élevée à 32% dans le bassin amazonien (brésil) et faible en Argentine à 2,6 % [110].

En Europe, la séroprévalence du VHD est plus élevée en Est du continent, entre autres la Roumanie avec 23.1% sur 2761 patients testés lors d'une étude publiée en 2011. Cependant la France, Espagne, Allemagne et grande Bretagne sont des pays à faible endémicité.

En France, l'InVS a réalisé une étude sur près de 1 500 patients récemment pris en charge pour une hépatite B chronique entre 2008 et 2010 dans les différents pôles de référence (services hospitalo-universitaires), qui a permis d'estimer la séroprévalence des anticorps anti-VHD à 5,5%. Une autre étude, comprenant 4 500 donneurs de sang bénévoles, sur une période de 15 années (1997-2011), a estimé une prévalence entre 1 et 2%, ce qui confirme que la France est une zone de faible endémie pour le VHD [111].

Aux Etats unis, les données recueillies entre 1999 et 2013, suggèrent une séroprévalence de 3,4% chez 2175 patients suivis pour hépatite B chronique. Néanmoins, une étude menée en 2010 a évoqué que ces nombres seraient sous-estimés, puisque parmi 1007 patients AgHbs positives, seulement 121 ont été testés pour la coinfection au VHD [112].

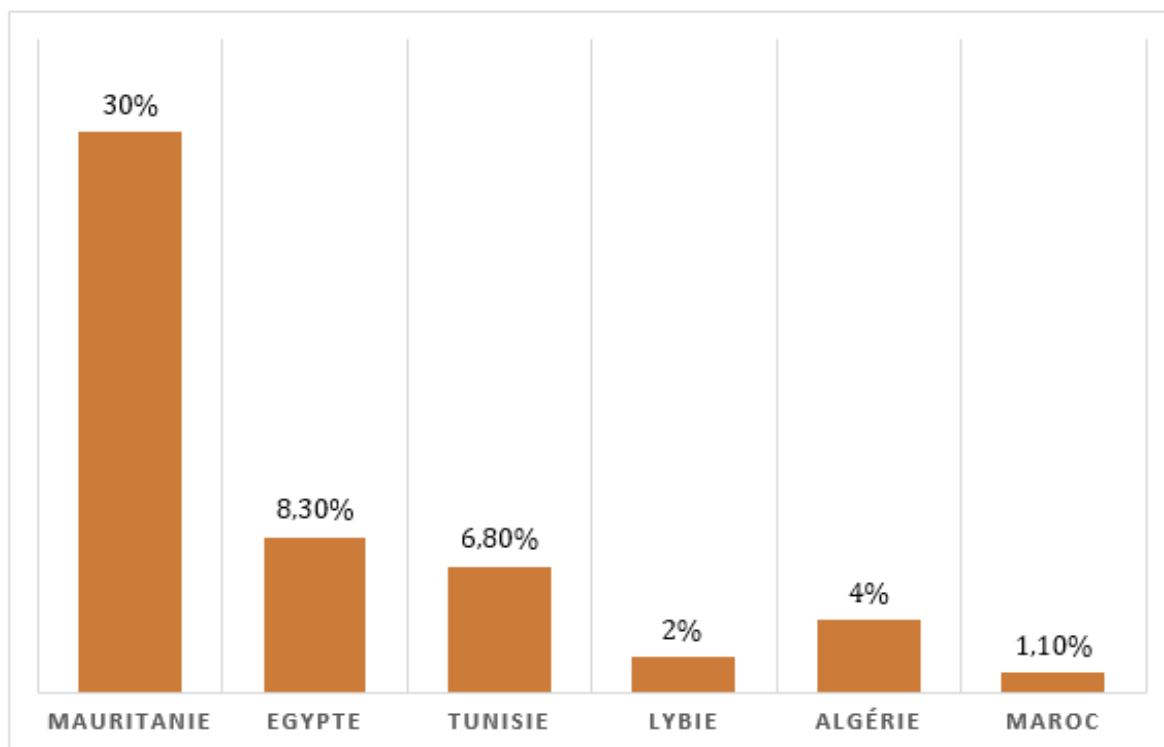


Figure 26: Variations de la séroprévalence du VHD parmi les pays de l'Afrique du Nord selon les dernières données publiées [100-106]

Tableau XI: Séroprévalence mondiale du VHD chez les porteurs chroniques du VHB dans les différentes études publiées [100-112].

<i>Pays</i>	<i>Période</i>	<i>Population étudiée</i>	<i>Prévalence VHD</i>
<u>Afrique</u>			
<i>Mauritanie</i>	2008-2009	718	19%
	2013	300	30%
<i>Egypte</i>	2016	121	8,3%
<i>Tunisie</i>	2009	176	6,8%
<i>Lybie</i>	2015	346	2%
<i>Algérie</i>	2013	296	4%
<i>Cameron</i>	2007-2011	1903	13%
<i>Gabon</i>	2005-2015	307	43%
<i>Benin</i>	2011	44	11%
<i>Niger</i>	2014	103	5%
<i>Mozambique</i>	2007	146	0%
<i>Afrique du Sud</i>	2008	93	0%
<u>Europe</u>			
<i>Italie</i>	2008	1386	8,1%
<i>Bretagne</i>	2000-2006	962	8,5%
<i>Espagne</i>	1998-2012	429	6,1%
<i>Grèce</i>	1997-2010	2137	4,2%
<i>France</i>	1997-2011	4492	2%
<i>Roumanie</i>	2011	2761	23,1%
<u>Asie</u>			
<i>Chine</i>	1997-2016	17163	5,6%
<i>Iran</i>	2000-2010	4358	3,9%
<i>Pakistan</i>	2000-2009	21	28,8%
<i>Turquie</i>	1997-2003	4712	7,9%
<i>Liban</i>	2007	107	0,9%
<u>Amérique</u>			
<i>Etats-unis</i>	1999-2013	2175	3,4%
<i>Colombie</i>	2011-2015	58	32,8%
<i>Equador</i>	1988	47	31,9%
<i>Peru</i>	1996	82	39%
<i>Venezuela</i>	2002-2004	54	11,1%
<i>Brésil</i>	1996-2006	291	36,8%
<i>Argentine</i>	2003-2009	109	0,9%

2. Facteurs démographiques :

La majorité des études incluait des populations adultes mais n'ont pas classé la prévalence par tranches d'âge. Seules quatre études ont montré que la prévalence variait statistiquement avec l'âge, mais sans tendance claire pour une tranche d'âge spécifique. La prévalence la plus élevée a été observée dans la tranche d'âge de 18 à 45 ans (14 à 45 %). De même, 6 études ont examiné la prévalence du VHD chez les 2 sexes. Pourtant, l'analyse détaillée de ces études n'a montré aucune corrélation entre le sexe et la séroprévalence du virus [113].

Selon nos résultats, les patients positifs pour le VHD ont respectivement 47 et 65 ans, comprenant 2 hommes et 1 femme. Cependant, ces facteurs démographiques ne semblent pas influencer les résultats. Une revue systématique analysant les données de l'Afrique du Nord a rapporté une prévalence du VHD constante à tous les âges chez les adultes de 18 à 45 ans, et aucune tendance spécifique à l'âge et aucune association significative avec le sexe n'ont été observées. Ceci est en accord avec une récente étude prospective multicentrique menée au Taïwan, indiquant qu'il existe une tendance significativement croissante de la prévalence du VHD avec l'âge chez les personnes non toxicomanes par voie intraveineuse [114].

Il est aussi à noter, que le fait que les patients de notre étude soient âgés de plus de 40 ans, suggère que la faible endémicité du VHD ne peut être expliquée par la vaccination. Celle-ci n'étant généralisée au Maroc qu'à partir de 1999.

3. Evolution de la séroprévalence :

La prévalence de l'infection à VHD a considérablement changé au cours des trois dernières décennies dans différentes régions du monde. Alors que notre étude suggère que la séroprévalence du VHD paraît être stable au Maroc, dans plusieurs autres pays, principalement en Europe du Sud, Taïwan et Turquie la prévalence a considérablement diminué, après implémentation de mesures préventives [115].

En Italie, la prévalence des anticorps anti-VHD chez les porteurs chroniques de l'AgHBs était de 24,7% en 1978-1981, 28% en 1987 mais est diminuée à 14% en 1992 et à 8,3% en 1997 [115,116].

À l'inverse, des pays comme le Pakistan et l'Iran ont montré une prévalence croissante au fil du temps et la présence d'une infection à VHD a été découverte dans de nouvelles régions comme la Russie, le nord de l'Inde, le sud de l'Albanie, la Chine continentale et certaines îles du Pacifique [117].

Cependant, la tendance à la baisse de la prévalence du VHD s'est arrêtée dans plusieurs régions du monde, avec des taux d'infection stables démontrés à Londres, Allemagne et l'Italie. De manière surprenante, les taux de prévalence de l'infection à VHD semblent augmenter en France. La principale raison de cette recrudescence est l'immigration croissante en provenance d'Europe de l'Est, d'Afrique, de Turquie et de l'ex-Union soviétique [115,118].

4. Profils sérologiques du VHB :

Dans notre étude, 2 des 3 patients positifs pour le VHD avaient des AgHBs négatives, suggérant le caractère inactif de l'infection par le VHB. De même, 2 patients avaient des taux sériques indétectables d'ADN du VHB (<20UI/ml), tandis que l'autre patient avait un taux élevé de VHB (33600 UI/ml).

Ces résultats sont en accord avec l'étude mettant en évidence l'effet du VHD sur la suppression de la réplication du VHB. Lee a démontré que les patients co-infectés avaient des charges virales du VHB indétectables ou faibles, soutenant que le VHD pourrait effectivement inhiber la réplication du VHB [122]. Dans une étude de Celen et al, en Turquie, ils ont démontré une association significative entre la positivité anti-VHD et la durée du statut du portage de l'AgHBs. En plus, le marqueur de réplication virale AgHBe n'a également pas été détecté chez les patients présentant une coinfection VHB/VHD [119-123].

5. Facteurs de risque :

Peu de temps après la découverte du virus, les utilisateurs de drogues injectables partageant des aiguilles ont été reconnus comme le groupe principal atteint de cette infection, avec des taux d'anti-VHD signalés chez les patients AgHBs positifs dans les années 1980 allant de 17% en Europe du Sud à plus de 90 % en Asie du Sud-Est.

Dans les années 1990, l'accent mis sur le VHD chez les toxicomanes a diminué en Europe en raison de la réduction du VHB dans ces communautés. Cependant, des enquêtes récentes dans plusieurs pays européens tels que le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Espagne et la Suisse ont révélé que le VHD est toujours endémique dans les communautés de toxicomanes. La prévalence de l'infection par le VHD a également augmenté chez les utilisateurs de drogues injectables aux États-Unis. Dans une cohorte d'utilisateurs de drogues injectables à Baltimore, 50 % des personnes infectées par le VHB se sont avérées infectées par le VHD [108,124,125]

Par conséquent, même dans les pays développés, les utilisateurs de drogues injectables infectés par le VHB courent un risque élevé d'infection par le VHD. La contribution significative des toxicomanes au fardeau de l'infection par le VHD a été clairement démontrée dans une revue récemment publiée comprenant des données sur la prévalence du VHD dans la population mondiale [32]. Les auteurs ont découvert que l'injection de drogues illicites est le véritable moteur de l'épidémie de VHD chez les individus AbHBs positifs. La séroprévalence du VHD chez les toxicomanes était trois fois plus élevée que chez la population sans aucun facteur de risque (37,6 % contre 10,6 %).

Egalement, la coinfection par le VIH semble être un facteur de risque supplémentaire d'infection par le VHD, peut-être en raison de comportements à haut risque.

De plus, une séroprévalence VHD plus élevée a été trouvée chez les individus ayant un comportement sexuel à haut risque (17%) qu'ils soient homosexuels ou hétérosexuels [108].

Ces résultats n'ont pas été répliqués dans notre étude, où le seul facteur de risque prévalent était les antécédents de soins dentaires. Ceci pourrait être attribué en partie au biais de sélection de la population d'étude et au contexte culturel marocain.

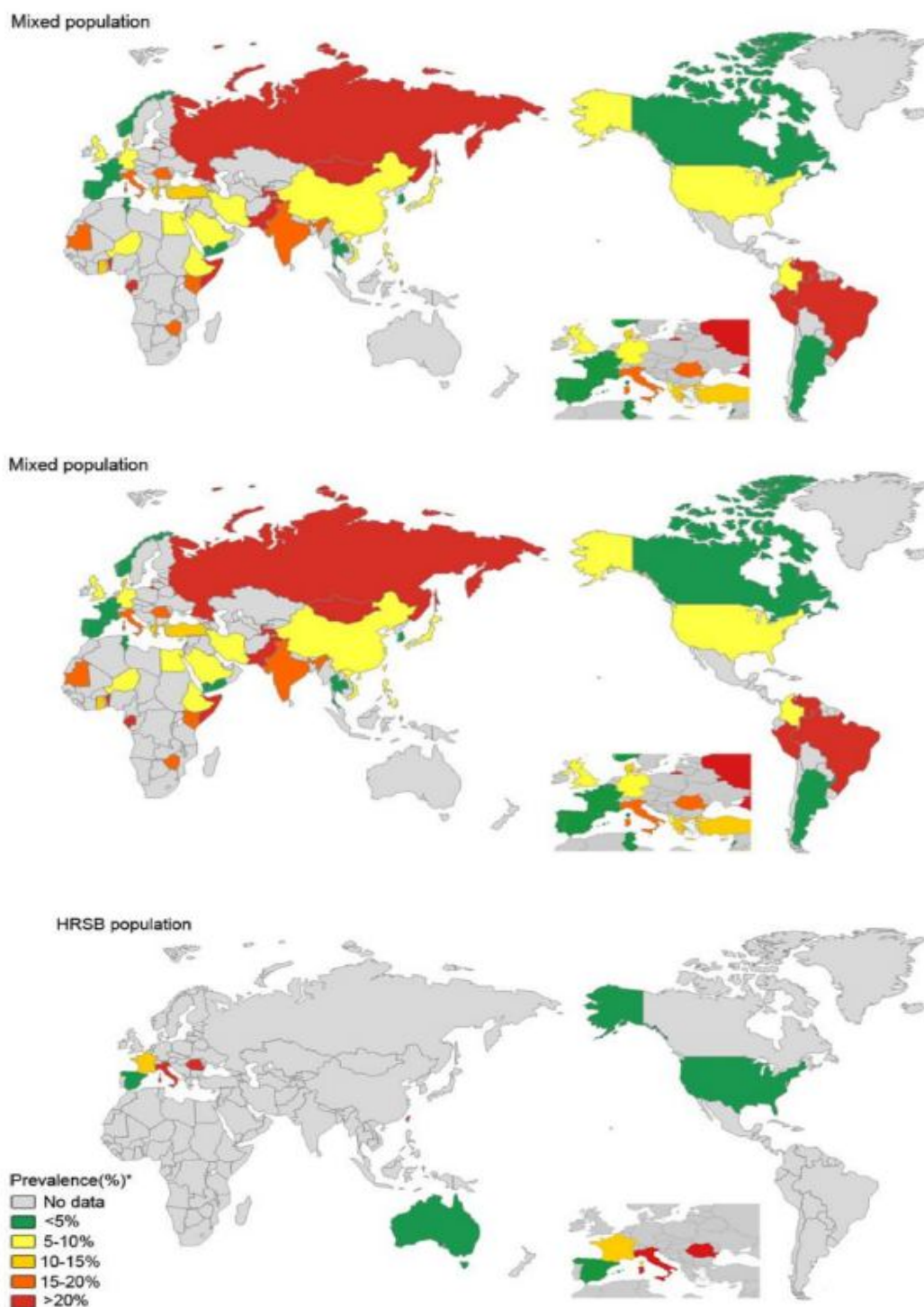


Figure 27: Carte mondiale montrant la séroprévalence estimée du VHD parmi les groupes de risque étudiés [32].

IVDU : utilisateurs de drogues intraveineuses ; HRSB : comportement sexuel à haut risque.

6. Synthèse et limites de l'étude :

On doit noter que notre étude, de même que la plupart des travaux réalisés dans le monde sur les profils de l'infection au VHD sont limitées par le bas nombre d'individus testés, la qualité des tests utilisés, mais aussi par la surveillance inadéquate des patients et le manque d'outils de haute qualité pour évaluer les maladies hépatiques chroniques, notamment dans les pays en voie de développement.

L'usage des anti-VHD comme marqueur épidémiologique a aussi ses limites : dans les coinfections, la réponse sérologique est généralement retardée et transitoire, tandis que dans les surinfections, la réponse est plus importante et persiste dans le temps, elle est donc détectable au moment du dépistage. Cela fait que seule la population surinfectée est fiable comme source d'information dans l'épidémiologie du VHD.

Dans cette étude, l'absence de données cliniques des patients ne permet pas d'évaluer l'impact de la coinfection VHB/VHD sur la progression de la maladie hépatique. C'est la raison pour laquelle des études avec des données cliniques plus conséquentes et bien caractérisées sont nécessaires afin d'objectiver l'impact du VHD sur la maladie du foie due au VHB.

En général, les données sur la prévalence du VHD manquent encore dans de grandes régions du monde, pas exclusivement regroupées dans les pays à faible développement socio-économique. D'où la nécessité de réaliser un dépistage universel du VHD chez tous les individus infectés par le VHB. De plus, les porteurs de l'AgHBs qui n'ont pas été exposés préalablement au VHD doivent être notifiés de leur risque de surinfection par le VHD. L'élargissement de la couverture vaccinale, en prophylaxie contre le VHB, reste essentiel pour l'élimination des 2 virus, VHB et VHD.



CONCLUSION



L'hépatite D reste un fléau sanitaire, surtout dans les pays pauvres où le VHB est en forte endémicité. Elle est considérée comme une menace silencieuse, pouvant provoquer une forme grave d'hépatite virale chronique, avec accélération de la progression vers la cirrhose et augmentation du risque de carcinome hépatocellulaire par rapport à la mono-infection par le virus de l'hépatite B.

Dans le monde, environ 587 millions de personnes sont infectées par le VHB, dont environ 10.58%, ce qui correspond à presque 72 millions de personnes, sont également coinfectées par le VHD. L'infection est clairement en progression dans le monde, avec des séroprévalences très variables entre les différents pays, pourtant, les données épidémiologiques sur cette pathologie au Maroc sont presque inexistantes.

Notre étude a estimé une séroprévalence du VHD à 1.1%. Ceci est en concordance avec les données de l'OMS, qui classe le Maroc parmi les pays à faible endémicité pour l'hépatite D. Néanmoins, Ce travail présente quelques limites, notamment la faible taille de l'échantillon, le manque des données cliniques sur le stade de la maladie hépatique, la charge virale de l'hépatite D, et les éventuels traitements en cours.

Cette étude indique pourtant la nécessité de mettre davantage l'accent sur le dépistage systématique du VHD dans le bilan initial et pendant le suivi de tous les patients atteints d'hépatite B chronique, grâce à la sérologie VHD.

Elle souligne aussi l'importance de la mise en œuvre rigoureuse des programmes préventifs contre le VHB. Le Ministère de la Santé Marocain a adopté plusieurs stratégies comportant une concentration des efforts de

prévention des hépatites virales, notamment la sensibilisation du public et la détermination des exigences concernant la sécurité et l'amélioration des normes de contrôle des infections dans les établissements de soins.

En absence de traitement efficace, la prévention demeure indispensable pour contrôler avec succès l'infection par le VHD. C'est ainsi que la vaccination contre l'hépatite B a été introduite dans le calendrier national de vaccination PNI depuis 1999.

Enfin, la réalisation d'autres études portant sur des échantillons plus larges et aléatoires est nécessaire afin de remédier aux lacunes décrits ci-dessus, ainsi de comprendre les différences de prévalence de l'anti-VHD entre différents pays.



RÉSUMÉS



Résumé

Titre : La séroprévalence de l'hépatite virale D chez une population suivie à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat

Auteur : EL MOATASSIM Intissar

Rapporteur : Pr ABI Rachid

Mots clés : séroprévalence, hépatite D, hépatite B, dépistage, vaccination.

L'infection par le Virus de l'hépatite delta (VHD) est une maladie grave, ayant un impact significatif sur la santé mondiale. Elle est pourtant encore largement sous-estimée. La recherche d'une coinfection delta doit obligatoirement être réalisée au moins une fois chez tous les sujets porteurs de l'AgHBs, afin de diminuer le risque de complications graves.

Notre travail a pour objectif de déterminer la séroprévalence de l'hépatite D chez une population suivie pour hépatite B chronique et d'apporter une mise à jour du statut sérologique au Maroc.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive incluant 280 patients, dont les données ont été recueillies sur une période de 5 ans (Janvier 2011 à décembre 2016) menée au laboratoire de virologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

La recherche d'Anticorps anti-HD est revenue positive chez 3 patients, soit une séroprévalence de 1,1%, tandis qu'elle est négative chez 277 patients (98,9%). 2 de ces patients ont des taux d'anticorps HBc et HBe positifs, avec une valeur faible de l'ADN du VHB (<20UI/ml) et un patient a une charge virale VHB élevée (33600UI/ml).

Conclusion : La présente étude contribue à une mise à jour des données sur la coinfection VHB-VHD au Maroc, qui est très rarement documentée. Malgré la faible séroprévalence démontrée dans ce travail, l'hépatite D devrait être dépistée systématiquement chez tout porteur de l'AgHBs présentant une hépatite sévère ou chronique, afin de permettre une prise en charge précoce, sans oublier le rôle des mesures préventives.

Abstract

Title: The seroprevalence of viral hepatitis D in a population monitored at the Mohammed V military hospital in Rabat

Author: EL MOATASSIM Intissar

Reporter: Prof. ABI Rachid

Key words : seroprevalence, hepatitis D, hepatitis B, screening, vaccination.

Infection with hepatitis delta virus (HDV) is a serious illness with a significant impact on global health. Yet it is still largely underestimated. The screening for delta coinfection must be performed at least once in all subjects carrying HBsAg, in order to reduce the risk of serious complications.

Our work aims to determine the seroprevalence of hepatitis D in a population monitored for chronic hepatitis B and to update the serological status in Morocco.

This is a descriptive retrospective study including 280 patients, whose data were collected over a period of 5 years (January 2011 to December 2016) carried out in the virology laboratory of the Mohammed V military hospital in Rabat.

The search for anti-HD antibodies returned positive in 3 patients, ie a seroprevalence of 1.1%, while it is negative in 277 patients (98.9%). 2 of these patients have positive HBc and HBe antibody levels, with a low VHB DNA value (<20IU / ml) and one patient with a high VHB viral load (33600IU / ml).

Conclusion : The present study contributes to an update of data on VHB-HDV coinfection in Morocco, which is very rarely documented. Despite the low seroprevalence demonstrated in this work, all HBsAg carriers presenting with severe or chronic hepatitis should be screened for hepatitis delta infection, in order to allow early management and prevent complications.

ملخص

العنوان : الانتشار المصلي للالتهاب الكبدي الفيروسي (د) في مجموعة دراسية بمستشفى محمد الخامس

العسكري بالرباط

من طرف : المعتصم انتصار

المشرف : البروفيسور عبي رشيد

الكلمات الأساسية : الانتشار المصلي ، التهاب الكبد D ، التهاب الكبد B ، الفحص ، التطعيم.

تعد الإصابة بفيروس التهاب الكبد الدلتا (VHD) مرضًا خطيرًا له تأثير كبير على الصحة العالمية. ومع ذلك لا يزال يتم التقليل من شأنها إلى حد كبير. يجب إجراء فحص العدوى بفيروس الدلتا مرة واحدة على الأقل لدى جميع الأشخاص الذين يحملون فيروس التهاب الكبد B من أجل تقليل مضاعفاتهما الخطيرة. يهدف هذا العمل إلى دراسة نسبة انتشار هذا المرض لدى الساكنة المصابة بالتهاب الكبد B المزمن وتحديث الحالة المصلية في المغرب.

هذه الدراسة الوصفية بأثر رجعي شملت 280 مريضًا ، تم جمع بياناتهم على مدى 5 سنوات (يناير 2011 إلى ديسمبر 2016) ، أجريت في مختبر علم الفيروسات في مستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط. كانت نتيجة البحث عن الأجسام المضادة لـ HD إيجابية لدى 3 مرضى، أي أن معدل الانتشار المصلي يبلغ 1.1٪، بينما كانت سلبية لدى 277 مريضاً (98.9٪). من بين هؤلاء المرضى، لدى 2 مستويات إيجابية من مضادات الأجسام لـ HBe و HBe، مع قيمة منخفضة للحمض النووي VHB (أقل من 20 وحدة دولية / مل) بالإضافة إلى مريض واحد لديه حمولة فيروسية عالية VHB (33600 وحدة دولية / مل).

الخلاصة : تساهم الدراسة الحالية في تحديث البيانات الخاصة بالعدوى المرافقة لفيروس VHD-VHB في المغرب ، والتي نادرًا ما تم توثيقها. على الرغم من انخفاض معدل الانتشار المصلي الظاهر في هذا العمل ، يجب فحص التهاب الكبد D بشكل منهجي لدى جميع حاملي HBsAg الذين يعانون من التهاب الكبد الحاد أو المزمن ، من أجل التمكن من الإدارة المبكرة والوقاية من المضاعفات مع ضرورة اتخاذ وسائل وقائية للحد من انتشار المرض.



BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE



- [1] WHO, world health organization.** Hépatite D. 2020. Disponible sur le site: <https://www.who.int/fr/news-room/facts-sheet/detail/hepatitis-d>
- [2] Rizzetto M., Canese M.G., Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al.** Immunofluorescence detection of new ag-antibody systems (delta/anti-delta) associated to HBV in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. [Internet] 1977;**18**:997–1003. doi: 10.1136/gut.18.12.997
- [3] Canese MG, Rizzetto M, Arico S, Crivelli O, Zanetti AR, Macchiorlatti E, et al.** An ultrastructural and immunohistochemical study on the delta antigen associated with the hepatitis B virus. *J Pathol*. [Internet] 1979;**128**:169–175. doi: 10.1002/path.1711280402
- [4] Botelho-Souza, L. F., Vasconcelos, M. P. A., dos Santos, A. de O., Salcedo, J. M. V., & Vieira, D. S. (2017).** Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virology Journal*, 14(1). doi:10.1186/s12985-017-0845-y
- [5] Rizzetto M, Purcell R.H., Gerin J.L.** Epidemiology of HBV-associated delta agent: geographical distribution of anti-delta and prevalence in poly-transfused HBsAg carrier. *Lancet* (London, England). [Internet] 1980;**1**:1215–1218. doi: 10.1016/S0140-6736(80)91678-5.
- [6] Rizzetto M, Shih JW, Gerin JL.** The hepatitis B virus-associated delta antigen: isolation from liver, development of solid-phase radioimmunoassays for delta antigen and anti-delta and partial characterization of delta antigen. *J Immunol*. [Internet] 1980;**125**:318–324

- [7] **Smedile A, Rizzetto M.** HDV: thirty years later. *Dig Liver Dis.* [Internet] 2011;**43**(Suppl 1):S15–S18. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60687-1.

- [8] **Bonino F, Hoyer B, Ford E, Shih J.W., Purcell R.H., Gerin JL.** The delta agent: HBsAg particle with delta antigen and RNA in the serum of a hepatitis b virus carrier. *Hepatology* [Internet]. 1:127–31. Disponible sur le site : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6169614>. Cited 29 Mar 2016

- [9] **Gudima S, He Y, Meier A, Chang J, Chen R, Jarnik M, et al.** Assembly of hepatitis delta virus: particle characterization, including the ability to infect primary human hepatocytes. *J Virol.* avr 2007;81(7):3608-17.

- [10] **Alfaite, D., Dény, P., & Durentel, D.** (2015). HDV: From biological and medical aspect to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Research*, 122, 112–129. doi:10.1016/j.antiviral.2015.08.009

- [11] **Seitz, S.; Iancu, C.; Volz, T.; Mier, W.; Dandri, M.; Urban, S.; Bartenschlager, R.** A Slow Maturation Process Renders Hepatitis B Virus Infectious. *Cell Host Microbe* 2016, 20, 25–35. [CrossRef]

- [12] **Méntha, N., Clément, S., Negro, F., & Alfaite, D.** (2019). A review on hepatitis D: from virology to new therapy. *Journal of Advanced Research*. doi:10.1016/j.jare.2019.03.009

- [13] **Tavanez J.P., Cunha C, Silva MCA, David E, Monjardino J, Carmofonseca M.** Hepatitis delta virus ribonucleoprotein shuttle the nucleus and the cytoplasm. *RNA N Y N* 2002; 8:637–46.
- [14] **Sureau C, Moriarty A.M., Lanford R.E.** Production of infectious HDV in vitro and neutralization with antibody directed against HBV Pre-S Antigen. *J Virology*. 1992;66 (2) : 1241-1245.
- [15] **Wang K.S., Choo Q.L., Weiner A.J., Ou J.H., Najarian R.C., Thayer R.M., et al.** Structure, sequence and expression of the hepatitis delta viral genome. *Nature*. 9 oct 1986;323(6088):508-14.
- [16] **Kuo MY, Goldberg J, Coates L, Mason W, Gerin J, Taylor J.** Molecular cloning of hepatitis delta virus RNA from an infected woodchuck liver: sequence, structure, and applications. *J Virol*. juin 1988;62(6):1855-61.
- [17] **Chen PJ, Kalpana G, Goldburg J, Mason W, Werner B, Geryn J, et al.** Structure and replication of the genome of the hepatitis delta virus. *Proc Natl Acad Sci united states*. nov 1986;83(22):8774-8.
- [18] **Macnaughton TB, Lai MMC.** Genomic but not antigenomic hepatitis delta virus RNA is preferentially exported from the nucleus immediately after synthesis and processing. *J Virol*. avr 2002;76(8):3928-35.
- [19] **Soriano, V., Sherman, K. E., & Barreiro, P.** (2017). *Hepatitis delta and HIV infection*. *AIDS*, 31(7), 875–884. doi:10.1097/qad.0000000000001424

- [20] Lo K, Hwang SB, Duncan R, Trousdale M, Lai MM.** Characterization of mRNA for hepatitis delta antigen: exclusion of the full-length antigenomic RNA as an mRNA. *Virology*. 10 oct 1998;250(1):94-105.
- [21] Gudima S, Wu SY, Chiang CM, Moraleda G, Taylor J.** Origin of hepatitis delta virus mRNA. *J Virol*. août 2000;74(16):7204-10.
- [22] Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, Peters MG, van Marle G, Roberts JP, Michalak TI, et al.** Molecular characterization of intrahepatic and extrahepatic hepatitis B virus (HBV) reservoirs in patients on suppressive antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2011;18:415–23.
- [23] Negro F, Korba BE, Forzani B, Baroudy BM, Brown TL, Gerin JL, et al.** HDV and woodchuck hepatitis virus (WHV) nucleic acids in tissue of HDVinfected chronic WHV carrier woodchucks. *J Virol* 1989;63:1612–8
- [24] Taylor JM.** Replication of the hepatitis delta virus RNA genome. *Adv Virus Res* 2009;74:103–21
- [25] Yan H, Zhong G, Xu.G, He W, Jing Z, Gao Z, et al.** Sodium taurocholate co-transporting polypeptide is functional receptors for human HBV and HDV. *eLife*. 13 nov 2012;1: 1-28
- [26] Chang J, Nie X, Chang H.E., Han Z, Taylor J.** Transcription of HDV RNA by RNA PolymII. *J Virology*. 1 févr 2008;82(3): 1118-27.

- [27] **Polson A.G., Bass B.L., Casey J.L.** RNA editing of hepatitis delta virus antigenome by dsRNA-adenosine deaminase. *Nature*. 4 avr 1996;380(6573): 454-6.
- [28] **Bordier B.B, Marion P.L, Ohashi K, Kay M.A, Greenberg H.B, Casey J.L., et al.** A Prenylation Inhibitor prevnts production of Infectious HDV Particle. *J Virology*. 15 oct 2002;76(20): 10465-72.
- [29] **Alfaite D, Miaglia C, Zoulim F.** Hépatite delta : aspect clinique et perspective thérapeutiques. *La Presse Méd.* mars 2017;46(3): 271-81.
- [30] **Abeywickrama-S.N., Cortay J.C, Sureau C, Alfaite D, Levrero M, Deny P.** Réplication du génome du virus de l'hépatite delta : un rôle pour la petite protéine delta S-HDAg. *méd/sciences*. oct 2018;34(10): 833-41.
- [31] **Genné D, Rossi I.** Hepatitis delta in Switzerland: silent epidemic. *Swiss Med. Wkly.* mars 2011 ; 141 : 13176-13179.
- [32] **Chen H, Shen D, Ji D, et al.** Prevalence and burden of HDV infections in the global population: a systematic review and metaanalysis. *Gut* 2019;68:512-521.
- [33] **Dény P.** Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;307:151–71.
- [34] **Koh, C., Heller, T., & Glenn, J. S. (2018).** *Pathogenesis of and New Therapies for Hepatitis D. Gastroenterology.* doi:10.1053/j.gastro.2018.09.058

- [35] Su C-W, Huang Y-H, Huo T-I, Shih HH, Sheen I-J, Chen S-W, et al.** Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology* 2006;130:1625–35.
- [36] GomesGouvêa M.S, Soares M.C.P, Bensabath G, de Carvalho-Mello IMVG, Brito E.M.F, Souza O.S.C, et al.** HBV and HDV genotype in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. *J GenVirology* 2009;90:2638–43.
- [37] Cole SM, Gowans EJ, Macnaughton TB, et al.** Direct evidence for cytotoxicity associated with expression of hepatitis delta virus antigen. *Hepatology* 1991;13: 845–851.
- [38] Govindarajan S, Fields HA, Humphrey CD, et al.** Pathologic and ultrastructural changes of acute and chronic delta hepatitis in an experimentally infected chimpanzee. *Am J Pathol* 1986;122:315–322.
- [39] Popper H, Thung SN, Gerber MA, et al.** Histologic studies of severe delta agent infection in Venezuelan Indians. *Hepatology* 1983;3:906–912.
- [40] Williams V, Brischler S, Rad-ef N, et al.** HDV proteins repress HBV enhancers and activate the alpha/beta interferon-inducible MxA gene. *J Gen Virol* 2009;90:2759–2767.
- [41] Abbas Z, Afzzal R.** Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: a review. *World J Hepatology* 2013;5:666–675.

- [42] **Rizzetto M, Smedile A.** Hepatitis D. In: Schiff ER, Sorrell M, Maddrey W, eds. *Diseases of the Liver*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2002:863–875
- [43] **Farci P.** Delta hepatitis: an up. *J Hepatology* 2003;39(Supp 1): S212–S219
- [44] **Taylor J, Farci P, Purcell RH.** Hepatitis D (Delta) virus. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Field's Virol.* fifth edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkin; 2006:3031–3046
- [45] **Purcell RH, Satterfield WC, Bergmann KF, Smedile A, Ponzetto A, Gerin JL.** Experimental hepatitis delta virus infection in the chimpanzee. *Prog Clin Biol Res* 1987;234:27–36
- [46] **Careda F, Rossi E, d'Arminio Monforte A, et al.** Hepatitis B virus associated co-infection and super-infection with delta agent: indistinguishable disease with different outcome. *J Infectious Disease* 1985; 151(5):925–928
- [47] **Smedil A, Farçi P, Verme G, et al.** Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982;2(8305):945–947
- [48] **Raimondo G, Longo G, Squadrito G.** Exacerbation of chronic liver disease due to hepatitis B surface antigen after delta infection. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286(6368):845
- [49] **Farci, P., & Niro, G.** (2012). Clinical Feature of Hepatitis D. *Seminars in Liver Disease*, 32(03), 228–236. doi:10.1055/s-0032-1323628
- [50] **Lee WM.** Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993;329(25): 1862–1872

- [51] **Rosina F, Conoscitore P, Cuppone R, et al.** Changing pattern of chronic hepatitis D in Southern Europe. *Gastroenterology* 1999;117(1):161–166
- [52] **Verme G, Brunetto MR, Oliveri F, et al.** Role of hepatitis delta virus infection in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1991;36(8): 1134–1136
- [53] **Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al.** A 28 years study of the course of hepatitis delta infection: a risk factors for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastro* 2009;136(5):1629–1638
- [54] **Niro GA, Smedil A, Ippolito A.M., et al.** Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long term cohort study. *J Hepatology* 2010;53(5): 834–840
- [55] **Fattovich G, Giustin G, Christen E, et al.** Influence of HDV infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Euro-hep). *Gut* 2000;46(3):420–426
- [56] **Cross TJ, Rizzi P, Horner M, et al.** The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008;80(2):277–282
- [57] **Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, et al.** Outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral-Hepat* 2011;18(6):434–442
- [58] **Gordien E.** The HDV Infection: Recent Data in France. *Bulletin Epidemiologique Hebd (BEH)*. juin 2015 : 347-352

- [59] JeanCharles L.** Actualisation des acte de biologie méd relatif au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D. HAS.2017: 99-100.
- [60] Lunel-Fabiani F, Mansour W, Amar AO, Aye M, Le Gal F, Malick F-ZF, et al.** Impact of hepatitis B and delta virus coinfection on liver disease in Mauritania: A cross sectional study. *Journal of Infection*. nov 2013;67(5): 448 57.
- [61] Yurdaydın C, Tabak F, Idilman R;** Viral Hepatitis Guidelines Study Group. Diagnosis, management and treatment of hepatitis delta virus infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28(Suppl 2); S84-S89.
- [62] Schaper M, RodriguezFrias F, Jardi R, et al.** Quantitative longitudinal evaluations of HDV RNA and HBV DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatology* 2010; 52: 658-64.
- [63] Kabaçam G, Wedemeyer H, Savaş B, et al.** Role of immunohistochemistry for hepatitis D and hepatitis B virus in hepatitis delta. *Liver Int* 2014; 34: 1207-15.
- [64] Pascarella, S. and Negro, F.** (2011), HDV: an up. *Liver International*, 31: 7-21. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02320.x>
- [65] Vergniôl J, Fouscher J, Terrebonne E, Bernard P, le Bail B, Merrouche W, et al.** Noninvasive Tests for Fibrosis and Liver Stiffness Predict five year Outcome of Patients with Chronic Hepatitis C. *Gastro*. june 2011;140(7): 1970-1979.

- [66] **Item 228 :** Cirrhose et complications. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2009: 1-30.
- [67] **Arigoni A, Ponzetto A, Actis G.C, Bonino F.** Levamisole and chronic delta hepatitis. *Ann Intern Medicine* 1983; 98: 1024.
- [68] **Rizzetto M, Verme G, Recchia S et al.** Chronic HBsAg hepatitis with intrahepatic expression of delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Medicine* 1983; 98: 437–441.
- [69] **Heidrich B, Yurdaydin C, Kabacam G, Ratsch B.A., Zachou K, Bremer B, et al.** Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology Baltim Med* 2014;60:87–97.
- [70] **Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al.** Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology Baltim Md* 2018;67:1560–99.
- [71] **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;2017(67):370–98.
- [72] **Castelnau C, Le Gal F, Ripault M-P, Gordien E, MartinotPeignoux M, Boyer N, et al.** Efficacy of peg-interferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology Baltim Med* 2006;44:728–35.

- [73] **Yurdaydin C.** New treatments options for hcv: is a cure in sight? J Viral Hepat 2019.
- [74] **Triantos C, Kalafateli M, Nikolopoulou V, Burroughs A.** Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:663–673.
- [75] **Niro G.A, Smedil A, Fontana R, Olivero A, Ciancio A, Valvano M.R, et al.** HBsAg kinetic in chronic hepatitis D during interferon therapy: ontreatment prediction of response. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:620–628.
- [76] **Sayad B, Naderi Y, Alavian SM, Najafi F, Janbakhsh A, Mansouri F, et al.** Hepatitis D virus infection in Kermanshah, west of Iran: seroprevalence and viremic infections. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2018;11:145– 152.
- [77] **Rizzetto, M, Hamid, S, & Negro, F.** (2021). The changing context of hepatitis D. Journal of Hepatol, 74(5), 1200–1211. doi:10.1016/j.jhep.2021.01.014
- [78] **Lemoine E.** Traitement des hepatites B, C, D. Développement et Santé, traitement et vaccins, Université d'Angers ; 2010: 1-2.
- [79] **Yurdaydin C, Bozkaya H, Gürel S, Tillmann HL, Aslan N, Okçu-Heper A, et al.** Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. J Hepatol 2002;37:266–71.
- [80] **Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, Kobak AC, Karasu Z, Yuce G, et al.** Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. Antivir Ther 2005;10:721–6.

- [81] Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, Sentürk H, Karaaslan H, Akdog̃an M, et al.** Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepatitis* 2008;15:314–21.
- [82] Abbas Z, Memon MS, Umer MA, Abbas M, Shazi L.** Co-treatment with pegylated interferon alfa-2a and entecavir for hepatitis D: A randomized trial. *World J Hepatol* 2016;8:625–31.
- [83] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, et al.** Peg-interferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:275–86.
- [84] Borzacov LMP, de Figueiredo Nicolete LD, Souza LFB, Dos Santos AO, Vieira DS, Salcedo JMV.** Treatment of hepatitis delta virus genotype 3 infection with peg-interferon and entecavir. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2016;46:82–8.
- [85] Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al.** Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First result of a phase Ib/IIa study. *J Hepatology* 2016;65:490–8.
- [86] Samuel D, Zignego AL, Reynes M, et al.** Long term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatol* 1995;21(2):333–9.
- [87] Rifai K, Wedemeyer H, Rosenau J, et al.** Longer survival of liver transplant recipients with hepatitis virus coinfections. *Clin Transpl* 2007;21(2):258–64.

- [88] Hercun, J., Koh, C., & Heller, T.** (2020). Hepatitis Delta. *Gastroenterology Clinics of North America*, 49(2), 239–252. doi:10.1016/j.gtc.2020.01.004
- [89] Rogendorf M.** Perspective for a vaccine against hepatitis delta virus. *Semin Liver Dis* 2012;32:256–61.
- [90] Mele A, Mariano A, Tosti ME, Stroffolini T, Pizzuti R, Gallo G, et al.** Acute HDV infection in Italy: incidence and risk factors after the introduction of the universal anti-hepatitis B vaccination campaign. *Clinical Infectious Disease Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007;44:e17–24
- [91] World Health Organisation.** Hepatitis B vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:405–419
- [92] World Health Organisation.** Hepatitis B. WHO, 2002. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index.html> (27 June 2011, date last accessed).
- [93] Nguyen CT, Tran TT.** Hepatitis vaccination and prophylaxis. *Clin Liver Dis* 2009;13:317–329.
- [94] Kane M.** Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccines* 1995;13:S47–S49
- [95] European Centre for Disease Prevention and Control.** Surveillance and Prevention of Hepatitis B and C in Europe. Stockholm, Sweden: ECDC, 2010.

- [96] **Aspinall, E. J., Hawkins, G., Fraser, A., Hutchinson, S. J., & Goldberg, D.** (2011). Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occupational Medicine*, 61(8), 531–540. doi:10.1093/occmed/kqr136
- [97] **Organisation mondiale de la Santé Genève.** Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile. www.who.int/vaccines-documents. 2001.
- [98] **Rioche M, Himmich H, Hansson BG, Nordenfelt E.** Faible occurrence du delta agents infections au Maroc. *Bull Soc Pathol Exot Filia*. 1987; 741-744.
- [99] **Miao, Z., Zhang, S., Ou, X., Li, S., Ma, Z., Wang, W., ... Pan, Q.** (2019). Estimating the global prevalence, disease progression and clinical outcomes of HDV infection. *The Journal of Infectious Diseases*. doi:10.1093/infdis/jiz633
- [100] **Mansour W., Bollahi M.-A., Hamed C.-T., et al.** Virological and epidemiological features of hepatitis delta infection among blood donors in Nouakchott, Mauritania. *Journal of Clinical Virology*. 2012;55(1):12–16. doi: 10.1016/j.jcv.2012.05.011.
- [101] **Lunel-Fabiani F., Mansour W., Amar A. O., et al.** Impact of HBV and HDV coinfection on liver disease in Mauritania: a cross sectional study. *Infet*. 2013;67(5):448–457. doi: 10.1016/j.jinf.2013.06.008

- [102] Ahmed M. A., Abdel-Motaleb Sheemy M., Sedky N., Esmat G., Gomaa A. A.** Study of the impact of hepatitis D virus infection on chronic hepatitis B virus patients in Egypt. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2016;5(2):449–458. doi: 10.20546/ijcmas.2016.502.050
- [103] Yacoubi L., Brichler S., Mansour W., et al.** Molecular epidemiology of hepatitis B and Delta virus strains that spread in the Mediterranean North East Coast of Tunisia. *Journal of Clinical Virology*. 2015;72:126–132. doi: 10.1016/j.jcv.2015.10.002
- [104] Triki H., Said N., Salah A. B., et al.** Sero-epidemiology of hepatitis B, C and delta viruses in Tunisia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Med and Hygiene*. 1997;91(1):11–14. doi: 10.1016/S0035-9203(97)90374-6
- [105] Bensalem A., Selmani K., Narjes H., et al.** Widespread geographical disparities in chronic hepatitis B virus infection in Algeria. *Archives of Virology*. 2017;162(6):1641–1648. doi: 10.1007/s00705-017-3284-6
- [106] Daw M. A., Sifennasr N. D. A. A., El-Bouzedi A. H., Ahmed M. O.** The epidemiological and geographical characterization of hepatitis D virus infection in Libya. *Proceedings of the 11th Health Care Infection Society International Conference*; November 2018; Liverpool, UK.
- [107] Stockdale AJ, Chaponda M, Beloukas A, et al.** Prevalence of HDV infection in subsaharan Africa: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e992-e1003

- [108] Vlachogiannakos, J., & Papatheodoridis, G. V. (2020).** New epidemiology of hepatitis delta. *Liver International*, 40(S1), 48–53. doi:10.1111/liv.14357
- [109] Oyunsuren T, Kurbanov F, Tanaka Y, et al.** High frequency of hepatocellular carcinoma in Mongolia: association with mono-, or coinfection with hepatitis C, B, and Delta viruses. *J Med Virol*. 2006;78:1688-1695
- [110] Scarponi CFO, Silva RDND, Souza Filho JA, Guerra MRL, Pedrosa MAF, Mol MPG.** Hepatitis Delta prevalence in South America: a systematic review and meta-analysis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20180289
- [111] Servant-Delmas A, Le Gal F, Gallian P, Gordien E, Laperche S.** Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. *J Clin Virol*. 2014;59(2):126-8
- [112] Safaie P, Razeghi S, Rouster S.D, Privitera I, Sherman KE.** Hepatitis D diagnostics: utilization and testing in the USA, *Virus Research* (2010), <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2018.03.013>
- [113] Daw, M. A., Daw, A. M., Sifennasr, N. E. M., Draha, A. M. (2018).** The Epidemiology of Hepatitis D Virus in North Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Scientific World Journal*, 2018, 1–11. doi:10.1155/2018/9312650
- [114] M. Hsieh, S. Wang, M. Hsieh et al.,** “Hepatitis D virus infections among injecting drug users with and without human immunodeficiency virus infection in Taiwan,” *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, vol. 32, no. 10, pp. 526–530, 2016

- [115] Romeo R, Perbellini R.** HDV : Making the point from virus isolation up to 2014. *World J Hepatol* 2015; 7(22): 2389-2395 [PMID: 26464754 DOI: 10.4254/wjh.v7.i22.2389]
- [116] Navascués CA, Rodríguez M, Sotorrió NG, Sala P, Linares A, Suárez A, Rodrigo L.** Epidemiology of hepatitis D virus infection: changes in the last 14 years.
- [117] Abbas Z, Jafri W, Raza S.** Hepatitis D: Scenario in the Asia-Pacific region. *World J Gastroenterol.* 2010;16:554-562.
- [118] Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, Brunetto MR, Rizzetto M, et al.** Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. *Hepatol.* 2000;32:824-827.
- [119] Kiesslich D, Crispim MA, Santos C, Ferreira FdL, Fraiji NA, Komni-nakis SV, et al.** Influence of hepatitis B virus (HBV) genotype on the clinical course of disease in patients coinfectd with HBV and hepatitis delta virus. *J Infect Dis.* 2009; 199: 1608-1611
- [120] Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Cotrina M, Galimany R, et al.** Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: Influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatol.* 2001; 34: 404-410.
- [121] Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, Filippini P, Santantonio T, Stroffolini T, et al.** Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology.* 2000; 32: 1106-1110
- [122] Lee WM.** Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1733-1745

- [123] Celen MK, Ayaz C, Hosoglu S, Geyik MF, Ulug M.** Anti-hepatitis delta virus seroprevalence and risk factors in patients with hepatitis B in Southeast Turkey. *Saudi Med J.* 2006; 27: 617-620.
- [124] Wedemeyer H.** Hepatitis D revival. *Liver Intern.* 2011;31(Suppl 1): 140-144.
- [125] Kucirka L, Farzadegan H, Feld J, et al.** Prevalence, correlates, and viral dynamics of hepatitis delta among injection drug users. *J Infect Dis.* 2010;202:845-852.

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 408

سنة: 2021

الانتشار المصلي للالتهاب الكبدي الفيروسي (د) عند فئة متابعة بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف

السيدة انتصار المعتصم

المزدادة يوم 19 فبراير 1995 بتزيت

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الانتشار المصلي؛ التهاب الكبد D؛ التهاب الكبد B؛ الفحص؛ التطعيم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد عبد القادر بلمكي
مشرف	أستاذ في علم الدم البيولوجي
عضو	السيد رشيد عابي
عضو	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد هشام العناز
عضو	أستاذ في علم الفيروسات
عضو	السيدة مريمة الشاذلي
عضو	أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد محمد جيرا
عضو	أستاذ في الطب الباطني
عضو	السيدة فدوى مكور
عضو	أستاذة مساعدة في الطب الباطني