



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° : 90

# La séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région de Marrakech

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 /05 /2016

PAR

Mme Fatima BAADI

Née le 20 Octobre 1989 Oussikis, Msemrir, Tinghir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

## MOTS-CLÉS :

Séroprévalence- virus de l'hépatite B-diagnostic- prévention

## JURY

M.	R. MOUTAJ	PRÉSIDENT
	Professeur de Parasitologie-Mycologie	
M.	S. ZOUHAIR	RAPPORTEUR
	Professeur de Microbiologie-Virologie	
M.	M. ZYANI	JUGES
	Professeur agrégé de Médecine interne	
Mme	L. ARSALANE	
	Professeur agrégé de Microbiologie -Virologie	
M.	A. BOUKHIRA :	
	Professeur agrégé de Biochimie-Toxicologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا  
عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا  
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ  
أَنْتَ الْعَلِيمُ  
الْحَكِيمُ

سورة البقرة- الآية 32

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



# *Serment d'hypocrate*

*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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





*LISTE DES PROFESSEURS*

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom, and curved, scroll-like sides. The text "LISTE DES PROFESSEURS" is centered within the frame in a stylized, italicized serif font.

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

DoyenHonoraire : Pr Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Ag. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr.EL FEZZAZI Redouane  
Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillofaciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

## Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

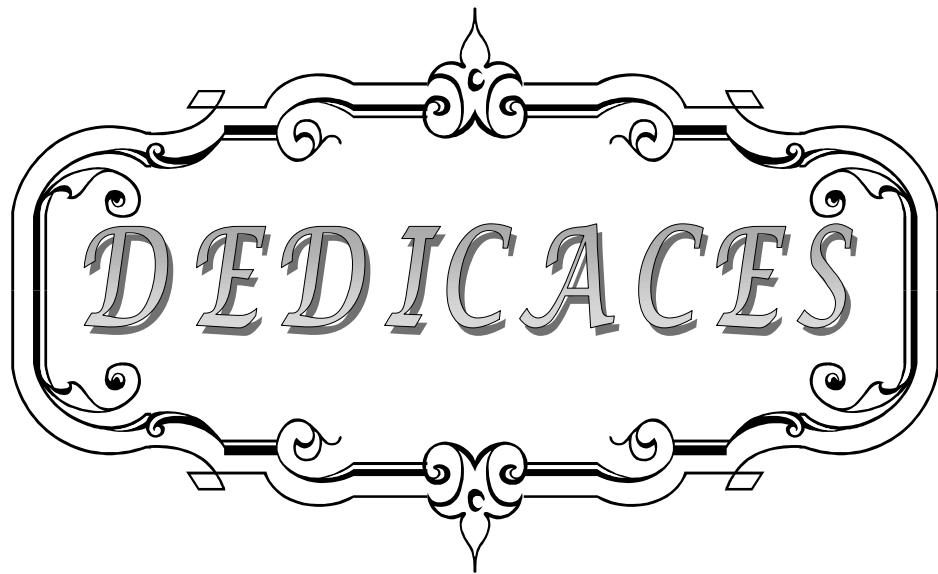
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUB Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgieréparatrice et plastique	MAOULAININE Fadlm rabihrabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgiegénérale
BOURRAHOUBAT Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgiethoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgiegénérale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie-cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Miriame	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phthisiologie	IHBIBANE Fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie

DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	MicrobiologieVirologie	TOURABI Khalid	Chirurgieréparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgiegénérale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique



*DEDICACES*

A decorative, ornate frame with intricate scrollwork and flourishes. The word "DEDICACES" is centered within the frame in a stylized, italicized serif font. The frame features a central vertical axis with a pointed top and bottom, and horizontal bars with decorative scrollwork on either side.

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
L'amour, le respect, la reconnaissance.  
Aussi, c'est tout simplement que :*



*Je dédie cette thèse à ...*



*À La mémoire de mes grands-parents*

*Mes très chers parents Moha et Jouda*

*Pour leur soutien, leur compréhension,*

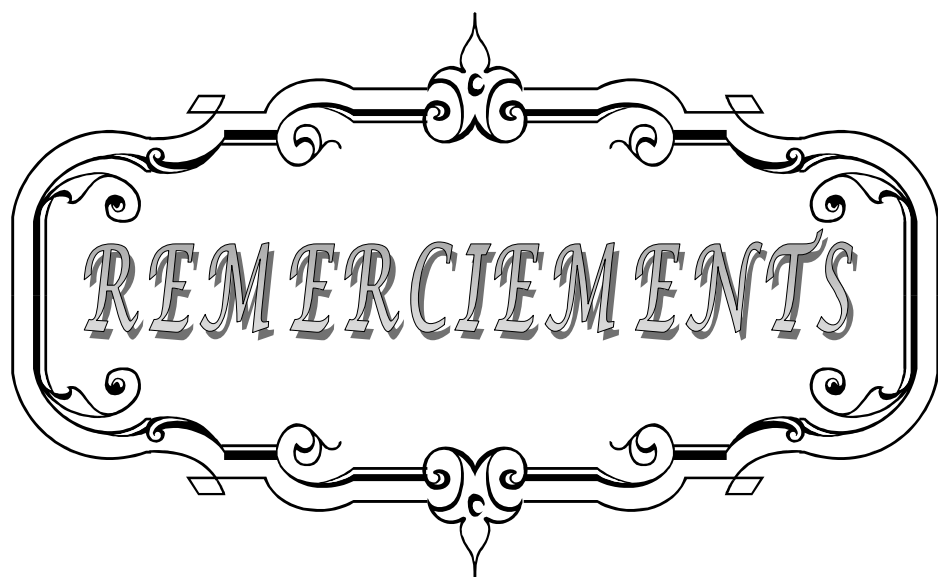
*Et leur confiance. Mon mari Mohamed*

*SABRI, mes frères, sœurs, ma*

*Cousine Jouda et mes cousins et*

*Mes amies et toute ma famille.*





*A Notre Maître et Président de Jury :*

*Mrle Professeur Redouane MOUTAJ, Professeur de Parasitologie-Mycoologie à la faculté de médecine et de pharmacie et Chef service de Parasitologie-Mycoologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech,*

*Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Je vous exprime par ces quelques mots mon profond respect et ma reconnaissance de m'avoir permis de réaliser ce travail.*

*Je vous remercie infiniment pour votre aide ainsi que votre disponibilité et votre soutien tout au long de cette expérience enrichissante.*

*A Mon Maître et Rapporteur de thèse :*

*Monsieur le Professeur Saïd ZOUHAIK, Professeur de Microbiologie-virologie à la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech et Chef service de laboratoire de Bactériologie-Virologie et Biologie moléculaire de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.*

*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 énergie et votre grande passion.*

*Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines m'ont profondément ému et resteront pour moi un exemple à suivre.*

*Merci de m'avoir fait découvrir et aimer l'univers de la Microbiologie.*

*A Mon Maître et Juge : Monsieur le Professeur Mohammed ZYANI,*  
*Professeur agrégé de médecine interne à la faculté de médecine et de  
pharmacie de Marrakech et Chef service de médecine interne de l'hôpital  
Militaire Avicenne de Marrakech,*

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.*

*Je vous exprime ici mes remerciements sincères et mon profond respect.*

*A Mon Maître et Juge : Mme le Professeur Lamiae ARSALANE,*  
*Professeur agrégé de microbiologie et virologie à la faculté de médecine et  
de pharmacie de Marrakech, laboratoire de Bactériologie-Virologie et  
Biologie moléculaire de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.*

*C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre  
honorabile jury.*

*C'est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et grande  
considération.*

*A Mon Maître et Juge : Monsieur le Professeur Abderrahman  
BOUKHIRA,* *Professeur agrégé de biochimie à la Faculté de Médecine et  
de Pharmacie de Marrakech, laboratoire de biochimie et toxicologie à  
l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

*C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre  
honorabile jury.*

*Je vous exprime ici mes remerciements sincères, mon admiration et mon  
profond respect.*



*LISTE DES  
TABLEAUX ET FIGURES*

## Liste des tableaux :

- Tableau I** : Nombre de personnes ayant fait l'objectif de dépistage de l'antigène HBs selon les années
- Tableau II** : Répartition des cas selon les années :
- Tableau III** : Prévalence de l'hépatite B par année
- Tableau IV** : Tableau récapitulatif des différentes méthodes de géotypage du VHB et de leurs avantages et inconvénients
- Tableau V** : Diagnostic sérologique d'une infection par le VHB
- Tableau VI** : Principaux profils observés dans différentes situations cliniques au cours de l'infection par le VHB
- Tableau VII** : Prévalence de l'hépatite B au Maroc selon différentes études nationales
- Tableau VIII** : Prévalence de VHB dans les populations à risque au Maroc
- Tableau IX** : Comparaison entre nos résultats avec les études internationales

## Liste des figures :

- Figure 1** : Automate Architect(Abbott) utilisé au laboratoire de Bactériologie Virologie de l'HMA de Marrakech
- Figure 2** : Principe de test immunologique par chimiluminescence
- Figure 3** : Principe de test ELISA
- Figure 4** : Configuration du test de confirmation pour la détection de l'Ag HBs
- Figure 5** : Nombre de personnes ayant fait l'objet de dépistage de l'antigène HBs
- Figure 6** : Nombre des cas dépistés par l'Ag HBs et positifs selon les années
- Figure 7** : Prévalence de l'hépatite B selon les années
- Figure 8** : Représentation schématique de la structure des particules du VHB
- Figure 9** : Schéma du virion du VHB
- Figure 10** : Organisation du génome du VHB et phase de lecture
- Figure 11** : Représentation schématique de la structure de l'ADN polymérase du VHB
- Figure 12** : Schéma illustrant la multiplication du VHB dans l'hépatocyte
- Figure 13** : Répartition géographique de l'hépatite B dans le monde
- Figure 14** : Histoire naturelle de l'infection par l'HVB
- Figure 15** : Prévalence de l'hépatite B au Maroc selon études



ABBREVIATIONS

A decorative, ornate frame with intricate scrollwork and flourishes. The word "ABBREVIATIONS" is centered within the frame in a stylized, serif font. The frame has a double-line border and features symmetrical, flowing lines that curve upwards and downwards at the corners and ends.

## Liste des abréviations :

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ADNccc</b>	: Covalently closed circular DNA
<b>AcHBc</b>	: anticorps dirigée contre la capsid de l'hépatite B
<b>AgHBc</b>	: Antigène de capsid de l'hépatite B
<b>AgHbe</b>	: Antigène e de l'hépatite B
<b>AgHBs</b>	: Antigène de surface de l'hépatite B
<b>ALAT</b>	: Alanine Amino Transférase
<b>AN</b>	: Acides nucléiques
<b>ARN</b>	: acide ribonucléique
<b>CHC</b>	: Carcinome hépatocellulaire
<b>CMIA</b>	: Chemiluminescent microparticle immunoassay
<b>DO</b>	: densité optique
<b>E/VS</b>	: Echantillon/Valeur Seuil
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
<b>HMA</b>	: Hôpital militaire Avicenne
<b>HVB</b>	: Hépatite virale B
<b>IgM/IgG</b>	: Immunoglobulines M et G
<b>INVS</b>	: Institut de veille sanitaire
<b>IRES</b>	: site interne d'entrée de ribosome
<b>IST</b>	: Infections sexuellement transmissibles
<b>MHL</b>	: Major hydrophilic loop (la boucle antigénique majeure)
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PEV</b>	: Programme élargi de vaccination
<b>PNI</b>	: Programme national d'immunisation
<b>PCR</b>	: polymérase chain reaction
<b>RE</b>	: réticulum endoplasmique
<b>RT</b>	: Rétrotranscriptase

**RFLP** : L'analyse par polymorphisme de restriction (restriction fragment length polymorphism)

**SQ** : Standard de quantification

**VHB** : Virus de l'hépatite B

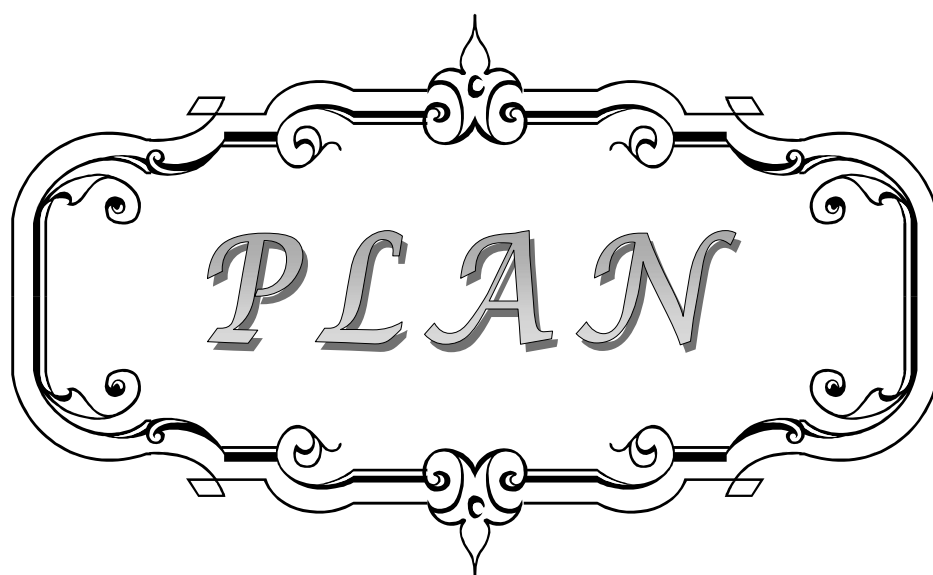
**VHC** : Virus de l'hépatite C

**VHD** : Virus de l'hépatite D


**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

**UDIV** : Usage de drogues par voie intraveineuse

**URL** : Unité Réduite de Lumière



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b> .....	<b>3</b>
I. Type et cadre d'étude : .....	<b>4</b>
II. Période d'étude : .....	<b>4</b>
III. Méthode d'analyse .....	<b>4</b>
1. Patients : .....	<b>4</b>
2. Prélèvements : .....	<b>4</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>15</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>20</b>
I. Historique : .....	<b>21</b>
II. Biologie du virus de l'hépatite B .....	<b>21</b>
1. Taxonomie : .....	<b>21</b>
2. Structure du virus de l'hépatite B : .....	<b>22</b>
3. Réplication du Virus de l'hépatite B : .....	<b>29</b>
4. Variabilité du génome du VHB : .....	<b>31</b>
III. Répartition épidémiologique mondiale : .....	<b>33</b>
1. Prévalence : .....	<b>33</b>
2. Incidence .....	<b>35</b>
3. Morbi-mortalité .....	<b>36</b>
IV. Modes de transmission et populations exposées au VHB : .....	<b>37</b>
1. Modes de transmission : .....	<b>38</b>
2. Populations exposées au VHB : .....	<b>39</b>
V. Diagnostic positif de VHB : .....	<b>40</b>
1. Histoire naturelle de l'infection par le VHB et signes cliniques : .....	<b>40</b>
2. Diagnostic virologique de L'HVB : .....	<b>42</b>
3. Virus de l'hépatite B et cancer du foie : .....	<b>49</b>
VI. Traitement de l'hépatite virale B : .....	<b>50</b>
VII. Prévention de l'hépatite B : .....	<b>52</b>
1. Mesures non vaccinales .....	<b>52</b>
2. Vaccination : .....	<b>53</b>
VIII. Discussion de nos résultats : .....	<b>55</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>65</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>74</b>



*INTRODUCTION*

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) représente un problème majeur de santé publique dans le monde.

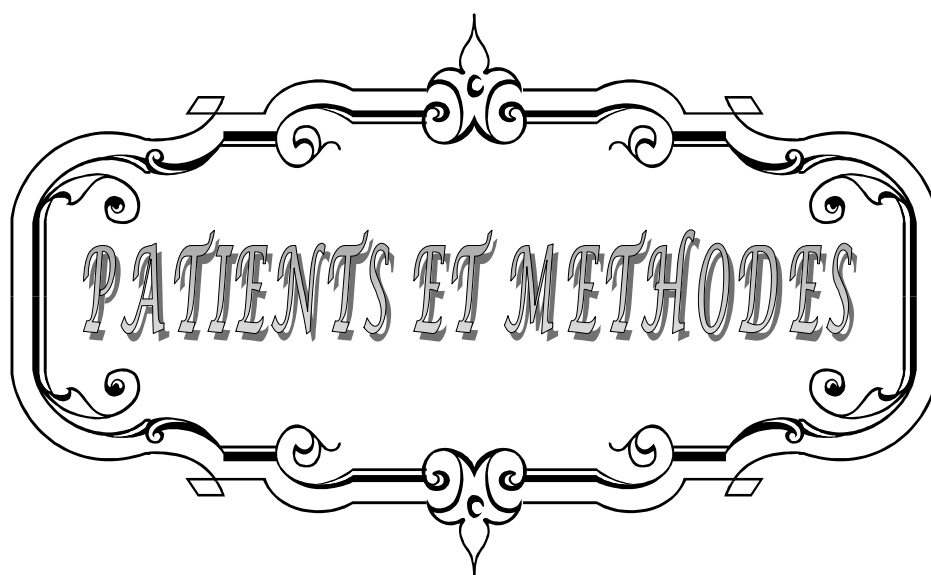
Environ 240 millions de personnes sont chroniquement infectées par le virus de l'hépatite B dans le monde. Elles sont exposées à un risque élevé de développer une maladie chronique grave du foie ; à savoir la cirrhose hépatique, le carcinome hépatocellulaire et l'insuffisance hépatique.

Le VHB est cent fois plus contagieux que le VIH, et peut rester stable à 25°C pendant sept jours dans du sang séché. Il se transmet par effraction cutanée, par contact des muqueuses avec du sang ou d'autres liquides organiques contaminés ou de la mère à l'enfant en périnatale.

Le virus se retrouve, principalement, dans le sang et les lésions suintantes, alors que des concentrations modérées sont relevées dans le sperme et les sécrétions vaginales, et des quantités plus faibles dans la salive, les larmes et la sueur.

Le Maroc est un pays considéré, selon les données de l'OMS, comme ayant une prévalence intermédiaire ou demoyenne endémicitéé de l'hépatite B.

Actuellement, l'épidémiologie du VHB n'est pas connue avec précision au Maroc. Ainsi, l'objectif principal de cette étude est d'évaluer la séroprévalence de l'infection par le VHB chez une population active marocaine dans la région de Marrakech.



PATIENTS ET METHODES

## **I. Type et cadre d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, visant le dépistage d'une infection éventuelle par le VHB. L'étude a été menée au laboratoire de Bactériologie-Virologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

## **II. Période d'étude :**

Cette étude a été réalisée sur une période de 3 ans, allant de janvier 2013 à décembre 2015.

## **III. Méthode d'analyse**

### **1. Patients :**

L'étude a concerné 20192 jeunes candidats au recrutement aux Forces Armées Royales adressés à l'Hôpital Militaire Avicenne pour dépistage systématique de l'AgHBs.

### **2. 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.

Le sérum obtenu, après centrifugation pendant 20 min à 600g, est le matériel biologique utilisé dans cette étude.

**a. Tests de dépistage du VHB :**

L'antigène de surface (AgHBs) est le marqueur sérologique le plus couramment utilisé pour le dépistage du VHB.

Dans la présente étude, la recherche de l'Ag HBs est réalisée par le test immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) sur l'Automate Architect i1000 d'Abbott.

***a.1. Test immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) :***

Le dosage par l'automate ARCHITECT (Abbott) est un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) pour la détection qualitative de l'Ag HBs dans le sérum.



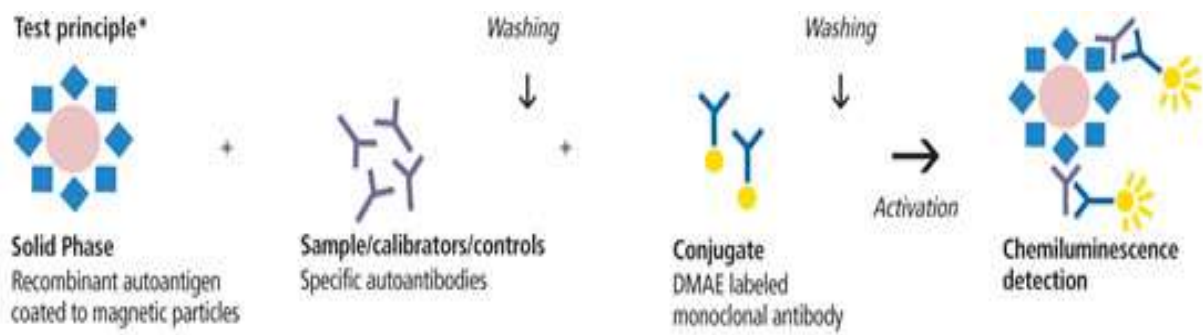
- 1. Un module d'analyse immunologie**
- 2. Un passeur d'échantillons RSH**
- 3. Un centre de contrôle**

**Figure 1** : Automate Architect (Abbott) utilisé au laboratoire de Bactériologie Virologie de l'HMA de Marrakech

❖ PRINCIPE 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 2).



\*if not otherwise stated on instructions for use

**Figure 2 : Principe de test Immunologique par Chimiluminescence**

En pratique, des anticorps monoclonaux, dirigés contre l'Ag HBs, sont fixés sur des microparticules magnétiques, et mis en incubation avec le sérum du patient. Des anticorps monoclonaux dirigés contre l'Ag HBs 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'Ag HBs dans la solution.

❖ RESULTATS ET INTERPRETATION :

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

$E/VS = \text{URL (Unité Réduite de Lumière) de l'Echantillon} / \text{Valeur URL Seuil}$ .

- Calcul de la valeur seuil :
- Valeur URL moyenne du calibrateur  $1 \times 0,074 = \text{Valeur URL seuil}$

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.

Les échantillons réactifs de façon répétable pour l'Ag HBs dans notre étude sont analysés par le test immunoenzymatique de type ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) de 3ème génération et test de neutralisation.

*a.2. Test ELISA :*

La technique ELISA est réalisé à l'aide du Kit « Murex HBs Ag version 3 », qui est d'une grande sensibilité et d'une grande spécificité.

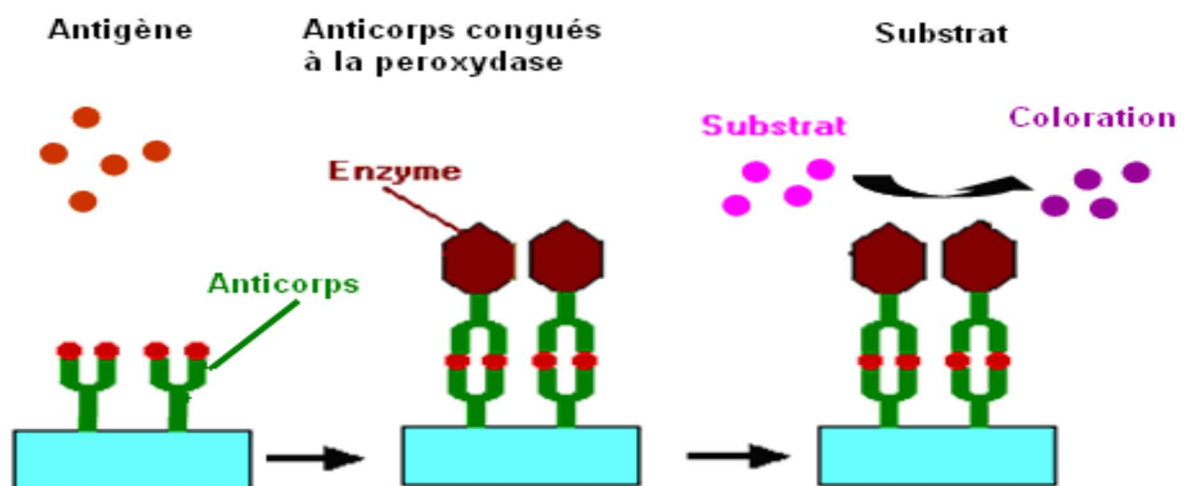
❖ Principe de la technique :

La technique ELISA utilisé se fait par le Kit « Murex HBs Ag version 3 » (Abbott Diagnostics). Dans ce test l'échantillon est préincubé dans des cupules recouvertes d'un mélange d'anticorps monoclonaux de souris spécifiques de différents épitopes du déterminant "a" de l'AgHBs. Des anticorps de chèvre purifiés dirigés contre l'AgHBs conjugués à la peroxydase de raifort sont alors ajoutés à l'échantillon contenu dans la cupule. Lors des deux étapes d'incubation, tout AgHBs présent dans l'échantillon, forme un complexe anticorps-antigène-anticorps-enzyme dans la cupule.

S'il n'y a pas d'AgHBs, le conjugué ne sera pas lié. Une solution contenant le substrat TMB (3,3', 5,5'-tétraméthylbenzidine) et de l'eau oxygénée est ajoutée dans les cupules.

Les cupules qui contiennent de l'AgHBs, et donc du conjugué lié, développeront une couleur violette qui vire à l'orange lorsque la réaction enzymatique est stoppée par de l'acide sulfurique.

L'intensité de la coloration est déterminée par spectrophotométrie et elle est directement proportionnelle à la quantité d'AgHBs présent dans l'échantillon.



**Figure 3 : Principe de test Elisa**

❖ Procédure de dosage :

Une plaque (9F80-01) de 96 cupules, recouverte d'anticorps monoclonaux de souris dirigés contre l'Ag HBs, est utilisée pour ce dosage.

Vingt-cinq microlitres (25 $\mu$ L) de diluant pour échantillon sont ajoutés dans chaque cupule. Ce diluant est un tampon vert/brun avec des détergents et des protéines de chèvre et de bœuf. Après addition de l'échantillon ou du contrôle, cette couleur vire au bleu/vert, ce changement de coloration peut varier d'un échantillon à l'autre mais doit toujours être visible.

Ensuite, 75 $\mu$ L d'échantillon à tester ou de contrôle sont ajoutés dans les cupules. Le contrôle négatif est un sérum humain normal, alors que le positif est un sérum humain inactivé. Chacun des deux sérums est dilué dans du tampon contenant des protéines d'origine bovine.

Le contrôle négatif est déposé dans les puits A1 et B1, et le positif dans le puits C1. L'ajout des contrôles dans les puits indiqués sur chaque plaque se fait après avoir distribué les échantillons à tester. L'utilisation d'un fond blanc est utile pour visualiser l'addition des échantillons. Ces derniers doivent être soigneusement homogénéisés avec le diluant pour échantillon.

La plaque est ensuite recouverte d'un couvercle et incubée pendant 1 heure à 37°C dans des conditions d'humidité.

A la fin du temps d'incubation on ajoute immédiatement dans chaque puit 50µL de conjugué. Ce dernier est de couleur brune, il contient des AC (monoclonaux de chèvre) lyophilisés, marqués à la peroxydase de raifort dans une base protéique bovine.

Après incubation de la plaque, recouverte, pendant 30min à 37°C dans des conditions d'humidité, cette dernière est lavée, automatiquement, par un liquide de lavage qu'on prépare par la dilution de la Glycine/Borate au 1/20 à l'eau distillée. Ce système automatique est programmé sur 5 cycles de lavage, le rôle de ce dernier est d'éliminer tous les éléments non fixés.

Après lavage de la plaque, 100µL de solution substrat sont immédiatement ajoutés dans chaque cupule. Cette solution est préparée par l'ajout d'un volume de diluant du substrat incolore à un volume égal de concentré de substrat rose contenant de la 3,3', 5,5'-tétraméthylbenzidine « TMB » et des stabilisants. La solution substrat devient pourpre au contact des puits positifs.

La dernière incubation de la plaque se fait pendant 30 min à l'abri de la lumière. Une couleur pourpre proportionnelle à la quantité d'AC devrait apparaître dans des puits contenant des échantillons positifs.

Cinquante microlitres (50µL) de solution d'arrêt (acide sulfurique) sont ajoutés dans chaque cupule. Enfin, la lecture de la densité optique est effectuée dans les 15 min à la longueur d'onde 450nm.

❖ Résultats et interprétation :

Les échantillons fournissant une densité optique inférieure à la valeur seuil sont considérés comme initialement non réactifs dans le dosage.

Les échantillons fournissant une densité optique élevée sont considérés comme initialement réactifs dans le dosage. Ces échantillons ont été réanalysés en double en utilisant le prélèvement d'origine. Les échantillons réactifs pour au moins une des réanalyses sont considérés comme réactifs de manière reproductible et présumés contenir l'Ag HBS et doivent être confirmés par le test de confirmation. Les échantillons non réactifs dans les deux puits lors de la réanalyse sont considérés comme non réactif.

**b. Tests de confirmation :**

Tous les sérums positifs subissent un test de confirmation par le Kit Murex HBsAg confirmatory Version 3, dont le fonctionnement est basé sur l'utilisation d'un anticorps spécifique de neutralisation des échantillons trouvés réactifs par le test Murex HBs Ag. Contrairement au test Ag HBs qui utilise des anticorps de chèvre et de souris, le réactif de confirmation utilise un anticorps spécifique dérivé du cheval (qui est génétiquement plus proche de l'homme que la chèvre ou la souris), ce qui minimise le risque de confirmation d'échantillon faussement positifs contenant des anticorps anti-espèce.

❖ Principe de la méthode :

Deux cupules sont attribuées à chaque échantillon à analyser, le test Murex AgHBs est effectué selon la procédure habituelle (ELISA AgHBs), à la différence près que le diluant échantillons est remplacé par le réactif contrôle (sérum de cheval, de chèvre, sérum bovin et humain non réactif à l'AgHBs) dans la cupule contrôle et par le réactif spécifique (anticorps spécifique de cheval dirigés contre l'AgHBs) dans la cupule spécifique.

Au cours de la première incubation, l'Ac anti-HBs de cheval du réactif spécifique entre en compétition avec l'Ac de souris immobilisés sur la cupule pour se fixer sur l'AgHBs présent dans l'échantillon et réduire ainsi la quantité d'Ag HBs lié à la cupule, dans la cupule contrôle, aucune

compétition n'a lieu et l'Ag HBs se lie normalement, le conjugué est ensuite ajouté et le test est effectué de manière normale. Dans les échantillons contenant l'Ag HBs, il y aura une différence significative entre la DO obtenue dans la cupule de contrôle et celle obtenue dans la cupule spécifique, si l'inhibition dans la cupule spécifique dépasse 50% l'échantillon est considéré comme confirmé réactif.

❖ **Procédure du test :**

Vingt-cinq microlitres (25 $\mu$ L) de réactif contrôle ou de réactif spécifique sont ajoutés dans les cupules appropriées.

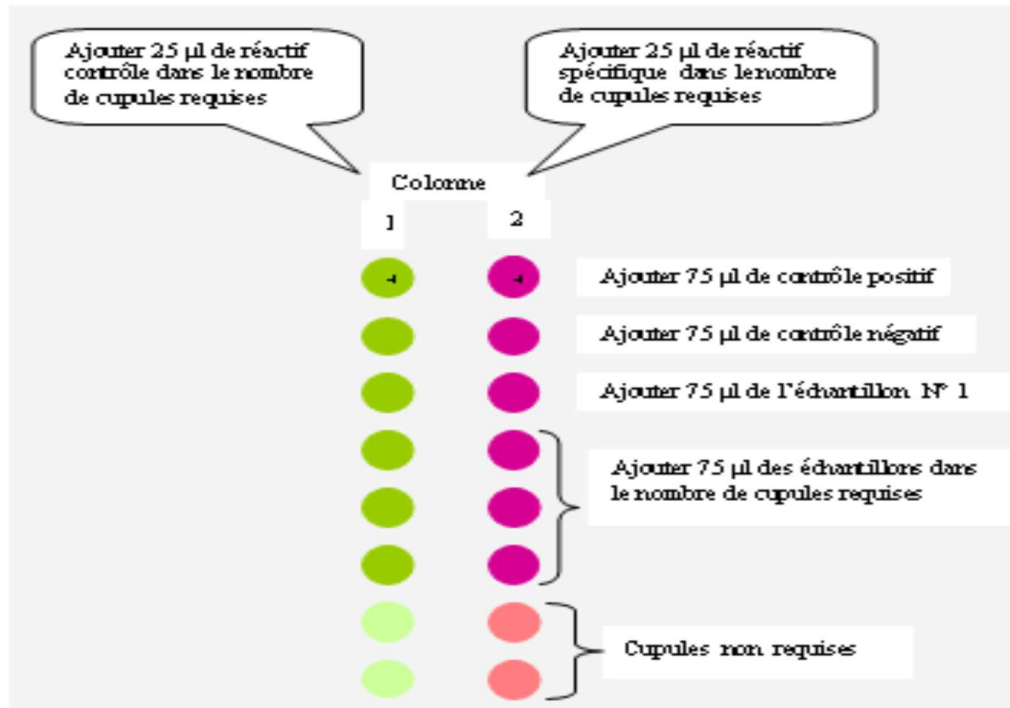
Le réactif contrôle est un tampon de couleur jaune contenant du sérum de cheval, de chèvre, du sérum bovin et humain non réactifs pour l'Ag HBs ainsi que des détergents conservateurs : ProClin R 300 (0.05 %).

Le réactif spécifique est un tampon de couleur rouge contenant des anticorps spécifiques de cheval dirigés contre l'Ag HBs, ainsi que des détergents conservateurs : ProClin R 300 (0.05 %).

Soixante-quinze microlitres (75 $\mu$ L) de contrôle Murex Ag HBs et d'échantillon à analyser sont ajoutés dans les cupules.

La plaque est ensuite remuée à l'aide d'un agitateur pour plaques pendant 10 secondes. Elle peut également être agitée manuellement en tapotant doucement sur le côté pendant 10 secondes.

A partir de cette étape le test est effectué d'une manière normale (même procédure qu'ELISA).



**Figure 4 :** Configuration du test de confirmation pour la détection des AgHBs

❖ **Lecture des résultats :**

Pour la lecture des résultats, on calcule d'abord la densité optique moyenne du contrôle négatif incubé, avec le réactif spécifique et le réactif contrôle.

Exemple : DO du contrôle négatif avec le réactif spécifique (NS) = 0.08

DO du contrôle négatif avec le réactif contrôle (NC) = 0.086

La moyenne du contrôle négatif = 0.083

La valeur seuil est ensuite calculée comme étant égale à la densité optique moyenne des contrôles négatifs + 0.05.

Le pourcentage d'inhibition du contrôle positif avec le réactif spécifique est calculé comme suit :

Exemple : DO du contrôle positif avec le réactif contrôle (PC) = 1.061

DO du contrôle positif avec le réactif spécifique (PS) = 0.121

Inhibition par le réactif spécifique :  $(PC - NC) - (PS - NS) \times 100 / (PC - NC) = 95.8\%$

L'inhibition des échantillons réactifs se calcule selon l'exemple suivant :

DO de l'échantillon avec le réactif contrôle (EC) = 0.648.

DO de l'échantillon avec le réactif spécifique (ES) = 0.099.

L'inhibition par le réactif spécifique =  $(EC - NC) - (ES - NS) \times 100 / (EC - NC) = 96.6\%$

#### ❖ **Interprétation des résultats**

Pour qu'un échantillon puisse être considéré comme confirmé réactif par le test Murex HBsAg, les critères suivants doivent être remplis :

- la densité optique avec le réactif contrôle doit être supérieure ou égale à la valeur seuil.
- l'inhibition par le réactif spécifique doit être supérieure ou égale à 50%. Pour l'échantillon fortement réactif, les pourcentages peuvent parfois dépasser les 100%. Si la densité optique dans la cupule contrôle est inférieure à 2, les échantillons fournissant une inhibition inférieure à 50% par le réactif spécifique sont considérés comme négatifs et donc faussement réactif par le test Murex HBsAg.

Un pourcentage d'inhibition négatif peut être obtenu et doit également être considéré comme un résultat négatif (le contrôle et le spécifique seront tous négatifs).



*RESULTATS*

Notre étude a porté sur une population active constituée de 20192 candidats au recrutement aux Forces Armées Royales, adressés à l'Hôpital Militaire Avicenne pour dépistage systématique de l'Ag HBs. L'âge moyen de la population étudiée a été de 20ans, avec des extrêmes d'âge allant de 18 à 23 ans.

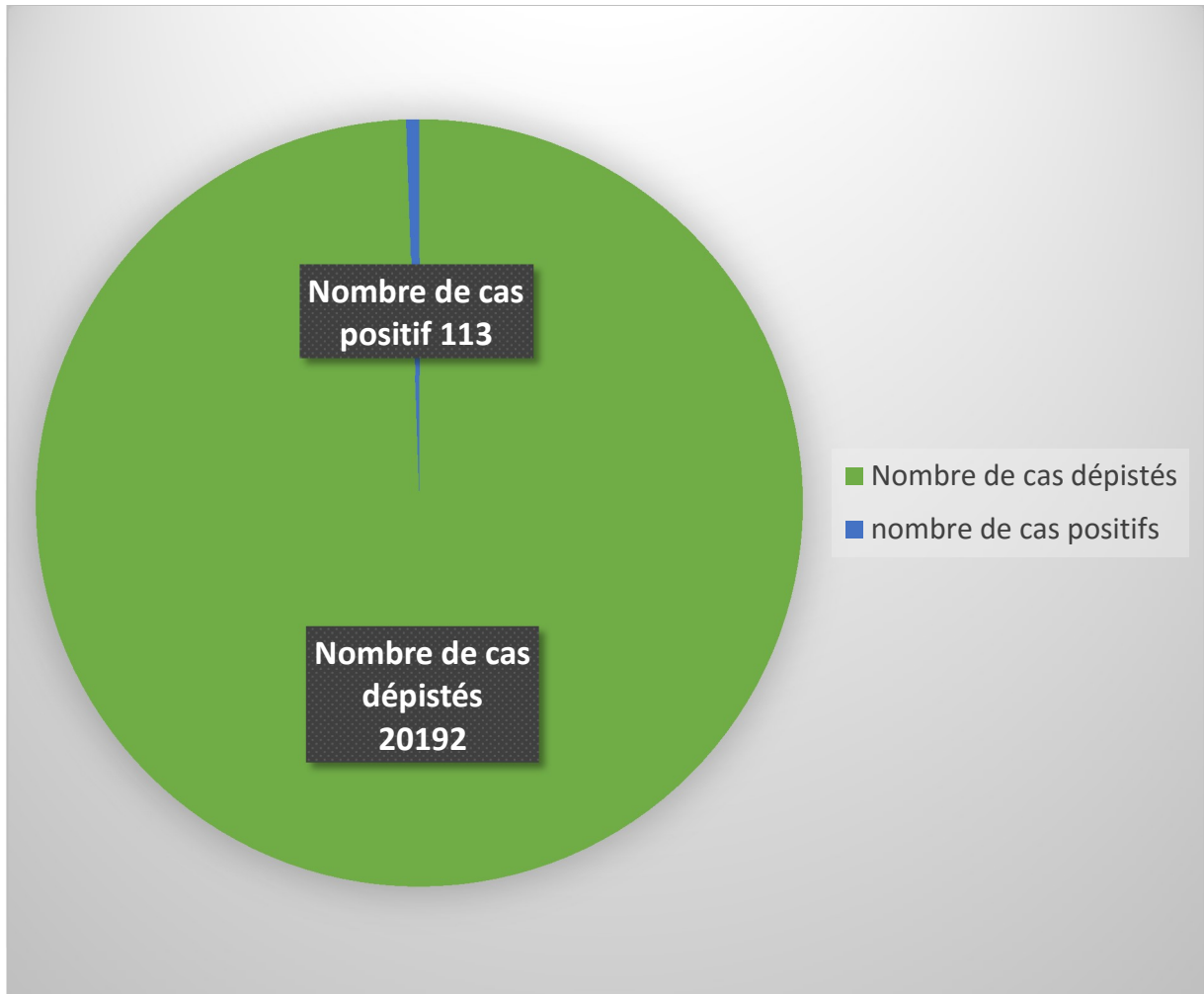
Cette population se répartit selon le tableau suivant :

**Tableau I :** Nombre de personnes ayant fait l'objet de dépistage de l'antigène HBs selon les années :

Année	Nombre de personnes dépistées par l'antigène HBs
2013	5151
2014	3862
2015	11179

Dans notre population, la répartition selon le sexe a montré une très large prédominance masculine, 20159 hommes et 33 femmes.

Sur les 20192 échantillons analysés, 113 personnes ont un Ag HBs positif (figure 5) :



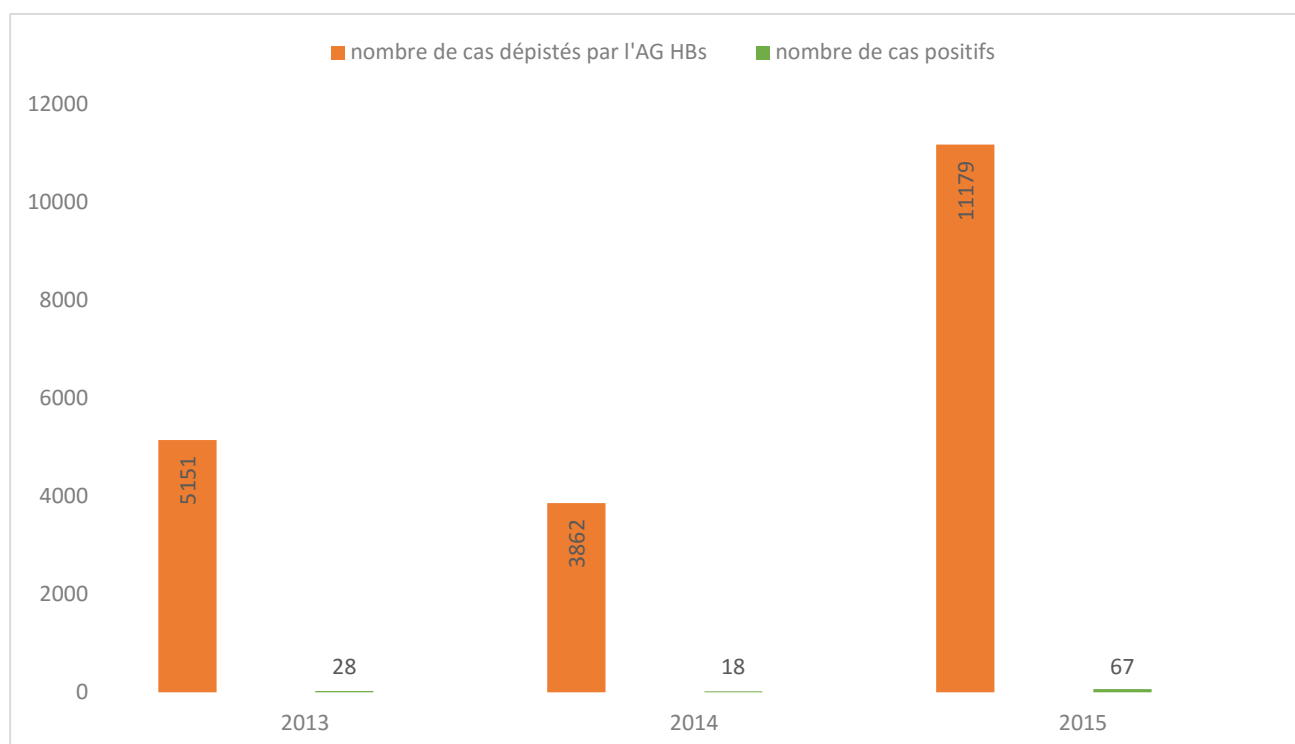
**Figure 5** : Nombre de personnes ayant fait l'objet de dépistage de l'antigène HBs

Soit une séroprévalence globale duVHB de 0,55%.

Sur 20192 prélèvements analysés, 113 sont Ag HBs positif, avec une répartition des cas selon les années comme suit (tableau2 et figure 6) :

**TableauII** :Répartition des cas selon lesannées :

Année	Nombre total de cas dépistés	Nombre de cas Ag HBs positif
2013	5151	28
2014	3862	18
2015	11179	67

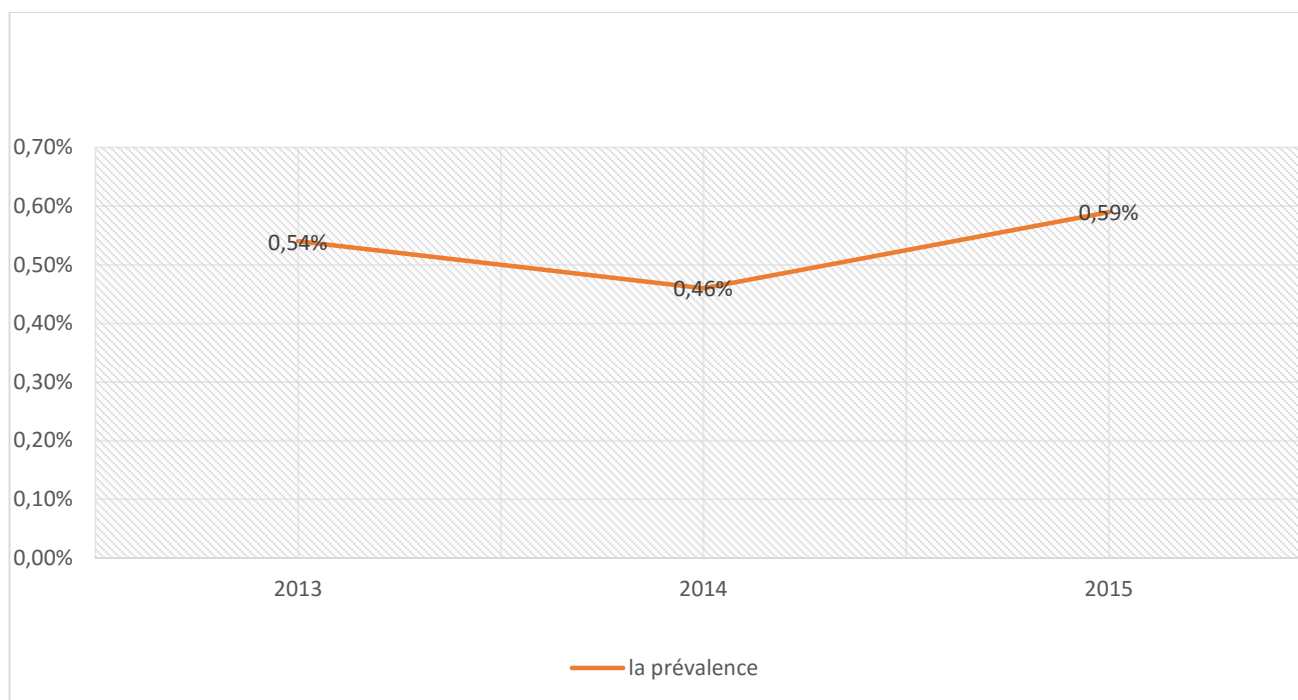


**Figure 6** : Nombre des cas dépistés par l'Ag HBs et positifs selon les années

L'évaluation de la séroprévalence du VHB selon les années a montré les résultats suivants (tableau 3 et figure 7) :

**Tableau III : Prévalence de l'hépatite virale B selon les années**

Année	Nombre de cas dépistés	Nombre de cas positifs	Prévalence de l'HVB
2013	5151	28	0.54%
2014	3862	18	0.46%
2015	11179	67	0.59%



**Figures 7 : Prévalence de l'hépatite B selon les années :**



*DISCUSSION*

## **I. Historique :**

Le virus de l'hépatite B a été découvert en 1963, quand B.S. Blumberg a mis en évidence une réaction inhabituelle entre le sérum d'individus polytransfusés et celui d'un aborigène australien. Il a alors désigné l'antigène découvert sous le nom d'antigène « Australia » [1].

En 1967 le nom d'antigène HBs, c'est-à-dire antigène de surface de l'hépatite B, fut imposé pour désigner cet antigène [2] dont la découverte a valu à B.S. Blumberg le prix Nobel en médecine en 1976.

En 1970, D.S. Dane identifiait en microscopie électronique, dans le sérum de malades porteurs de l'antigène Au, des particules "en cocarde" de 42 nm de diamètre (les particules de Dane), qui devaient ultérieurement être considérées comme les particules virales infectieuses du virus de l'hépatite B [3].

## **II. Biologie du virus de l'hépatite B**

### **1. Taxonomie :**

La famille des Hepadnaviridae constitue avec celle des Caulimoviridae le groupe des "para rétrovirus" dont le génome est constitué d'un ADN circulaire, partiellement double brin. Ils possèdent une polymérase qui est une ADN polymérase ARN dépendante et ADN dépendante (transcriptase inverse) associée à une ARNase H [4].

La famille des Hepadnaviridae regroupe deux genres : orthohepadnavirus et Avihepadnavirus [5].

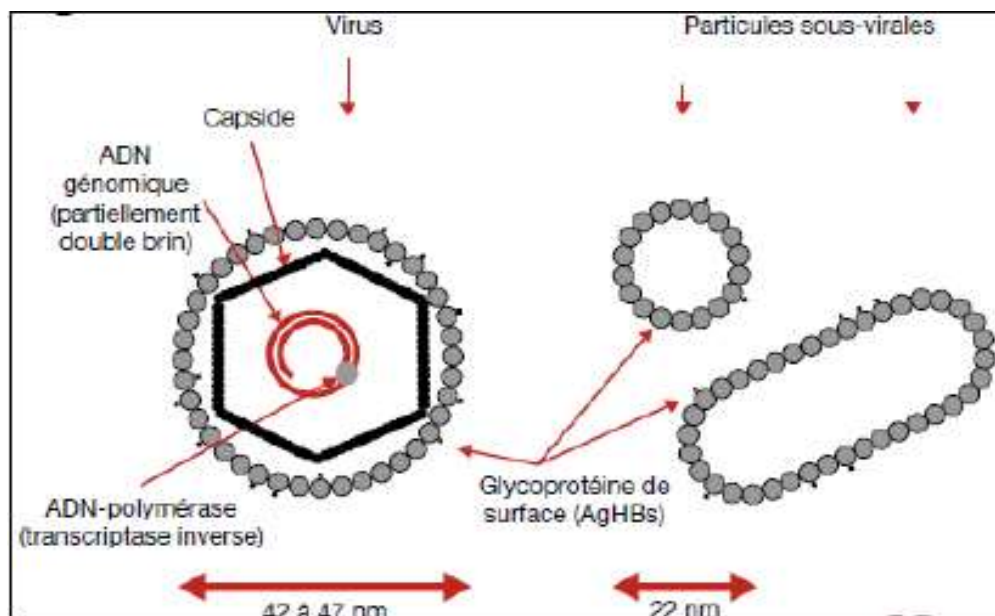
- Le genre orthohepadnavirus comprend le virus de l'hépatite B humain ainsi que le virus des rongeurs.
- Le genre Avihepadnavirus regroupe les virus du canard de Pékin, du héron et de l'oie des neiges.

## 2. Structure du virus de l'hépatite B :

Le virus de l'hépatite B, possède une structure très complexe dont la connaissance est nécessaire, car le diagnostic virologique indirect repose sur l'identification des Ag et des Ac correspondant aux différentes parties de sa structure [6], [7]

L'examen du sang infecté par le VHB à l'aide du microscope électronique montre l'existence des trois formes suivantes (figure 8) [8] :

- ✓ Des particules dites subvirales ode formes sphérique ou filamenteuse.
- ✓ Des particules virales complètes qui représentent le virion complet.



**Figure 8** : Représentation schématique de la structure des particules du VHB

### a. Particules subvirales :

Les particules subvirales sont des enveloppes lipoprotéiques vides constituées de lipides d'origine cellulaire et d'antigènes viraux de surface (AgHBs) [9], elles peuvent être de formes sphériques ou filamenteuses :

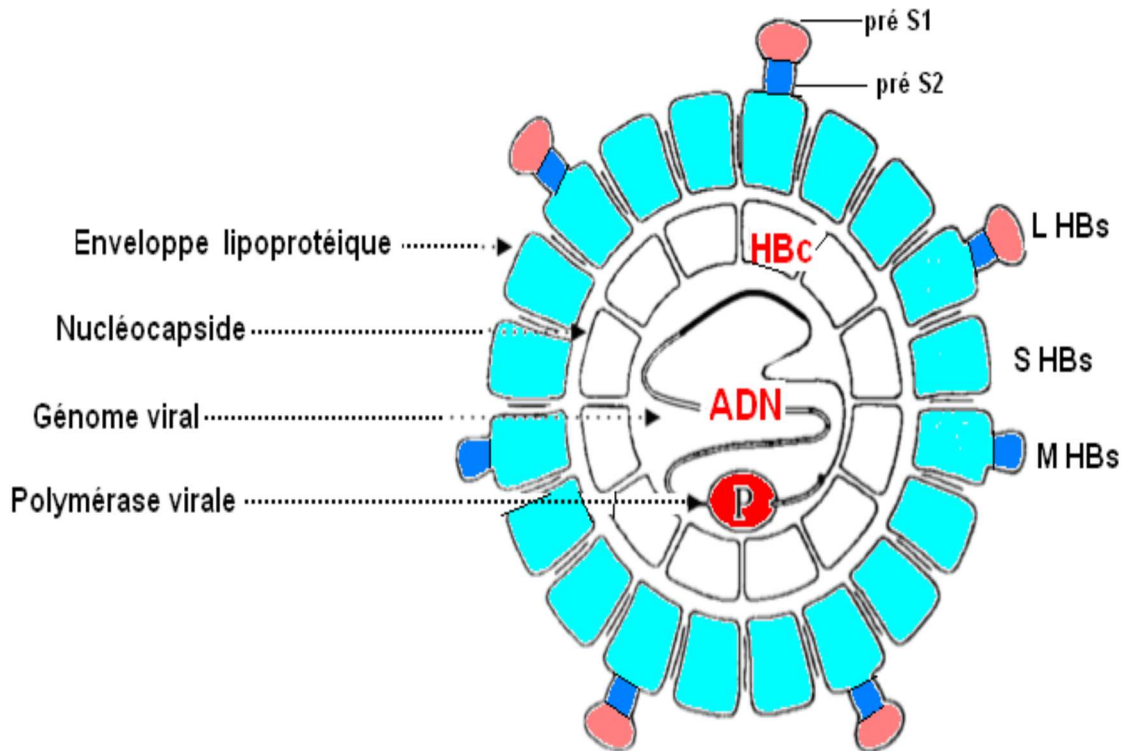
- Les particules sphériques de 22 nm de diamètre constituant l'AgHBs synthétisés en excès.

- Les particules filamenteuses résultant des particules sphériques mises bout à bout, elles sont de 40 à 400 nm de diamètre, composé d'une nucléocapside entourée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont insérés des protéines de surface.

Le titre des particules subvirales dans le sérum des patients peut atteindre un niveau 10000 fois supérieur à celui des virus complets [10].

**b. particules virales complètes :**

Le virion complet ou particule de DANE est une particule sphérique de 42 à 47 nm de diamètre[8], [11]. Il est constitué (figure 9[9]) :



**Figure 9** : Schéma du virion du VHB

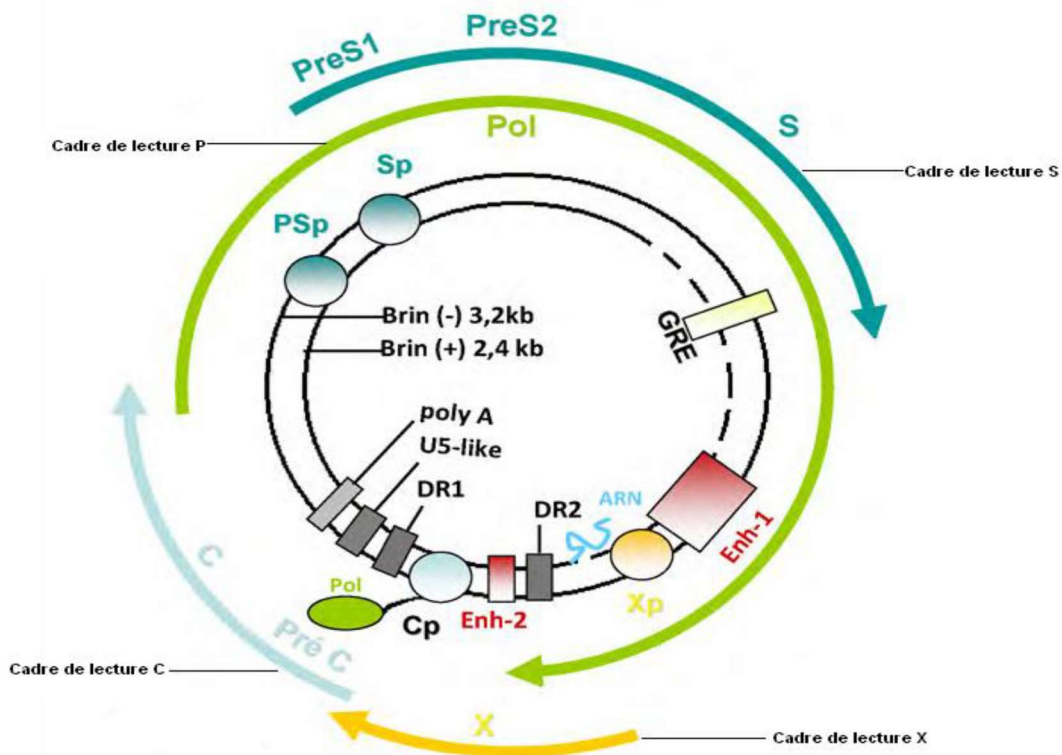
- D'une enveloppe formée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire, à la surface de laquelle sont ancrées trois protéines virales ; S (protéines majeures), M (protéine moyenne) et une grande protéine dite "L".

- D'une nucléocapside centrale formée de protéines antigéniques portant L'Ag de capsid, AgHBc et l'AgHBe et à l'intérieur on trouve le génome du VHB.
- D'une polymérase virale du VHB qui possède une activité de transcription inverse et une activité d'ADN-polymérase. L'activité de l'enzyme ne s'exprime dans la cellule infectée, qu'à l'intérieur de nouvelles capsides virales.

**c. Génome du VHB :**

Le VHB est un virus enveloppé qui possède le plus petit génome de tous les virus animaux connus. Ce génome est un acide désoxyribonucléique (ADN), de 3200 paires de bases, circulaire, partiellement double brin et non fermé de manière covalente. Cette configuration circulaire est maintenue par un appariement des extrémités 5' des deux brins, de longueur différente : un brin long et complet (brin moins) qui contient la totalité du patrimoine génétique du virus et un brin incomplet (brin plus) non codant et de taille variable. Cette structure particulière est liée au mécanisme de répllication spécifique de ce virus.

Son organisation génétique est très compacte avec quatre cadres de lecture ouverts : S, C, P, et X [12]. [13](figure 10 [14]).



**Figure 10 : Organisation du génome du VHB et phase de lecture**

Le cadre S code pour les protéines d'enveloppe : il est composé du gène S, la région pré S1 et de la région pré S2. Le gène S code pour l'Ag de surface HBs, et les régions préS1 et S2 codent pour les antigènes de surface préS1 et préS2.

Les protéines de surface sont synthétisées largement en excès par les hépatocytes infectés, seule une faible proportion participe à la formation des nouvelles particules virales infectieuses [15], la majorité d'entre elles formant des particules vides (particules subvirales) :

- 1) Le cadre C code deux protéines : les protéines "précore" (Ag HBe) et "core" (protéine de capsid ou AgHBc).
- 2) Le cadre P code l'ADN polymérase.
- 3) Le gène X code pour la protéine X impliquée dans l'initiation et le maintien de la réplication du VHB après l'infection d'hépatocytes [16].

*c.1. L'Ag HBs et les Protéines PréS1, PréS2*

L'antigène HBs (AgHBs) est la protéine majeure de l'enveloppe du virus de l'hépatite B, commune aux 3 protéines de surface assurant leur ancrage dans la bicouche lipidique de l'enveloppe virale ou dans la membrane du RE, là où elles sont synthétisées [17].

L'Ag HBs est présent dans le sang et dans les hépatocytes, et il est le marqueur sérologique le plus couramment utilisé pour le diagnostic des infections aiguës et chroniques dues au VHB, et pour le dépistage des donneurs de sang et d'organes [18].

En ce qui concerne sa structure antigénique, l'antigène HBs est une protéine de 226 acides aminés qui se subdivise en sous types ayant un déterminant commun " a ". Ce dernier est classiquement situé entre les positions 124 et 147 au sein de la région hydrophile majeure, exposée à la surface des virions, et il est commun à toutes les souches, donc spécifique de groupe. S'ajoutent à cela deux paires de déterminants de sous-type, exclusifs en principe l'un de l'autre : d/y et w/r. on obtient quatre molécules différentes : adw, adr, ayw, ayr, et à l'intérieure même du déterminant w ; il existe des variations phénotypiques ou de sous-groupes : w1, w2, w3 et w4.

La protéine pré S2 est constituée de 55 acides aminés et forme avec l'Ag HBs la protéine moyenne (protéine M) de l'enveloppe du VHB. Quant à la protéine pré S1 constituée avec l'Ag HBs et la protéine pré S2 la grande protéine de l'enveloppe ou la protéine L (figure 9).

*c.2. L'antigène HBc et l'antigène HBe :*

❖ L'ANTIGÈNE HBC :

La protéine « core » ou antigène HBc (AgHBc) est la protéine structurale majeure de la capsid. Elle possède une extrémité C-terminale basique permettant sa liaison à l'ADN [19]. Les protéines HBc sont capables de s'organiser spontanément pour former une capsid, même en absence d'ARN pré-génome.

L'antigène HBc est exprimé à la surface des hépatocytes où il induit des réactions de cytolyse de la part des lymphocytes T CD8+. Cependant, contrairement à l'antigène HBs, il n'apparaît pas dans le sérum.

❖ L'ANTIGÈNE HBe :

La protéine « précore » ou antigène HBe (AgHBe) proprement dit est détectée dans le sérum des patients infectés par le VHB lorsque celui-ci se multiplie. Cette protéine n'est nécessaire ni au pouvoir infectieux du virus ni à sa multiplication [20], [21] puisqu'il existe des virus incapables de la synthétiser.

Les deux antigènes HBc, l'AgHBe sont codés par le gène C, mais l'antigène HBe lui manque 34 à 36 acides aminés de l'extrémité carboxy-terminale de l'antigène HBc et il a, à l'opposé, 10 acides aminés de la région pré-C qui manquent à l'antigène HBc [22]. Cette séquence supplémentaire est un peptide signal qui rend compte du passage de l'antigène HBe dans le système réticulo-endothélial et de son excrétion dans le sérum [23]. On peut donc conclure que HBe est synthétisé sous la forme d'un précurseur (protéine de capsid) qui subira une maturation protéolytique avant d'être sécrété. L'antigène HBe est aussi présent dans le core du virus et on ne le détecte que lorsque le sérum contient de l'AgHBs.

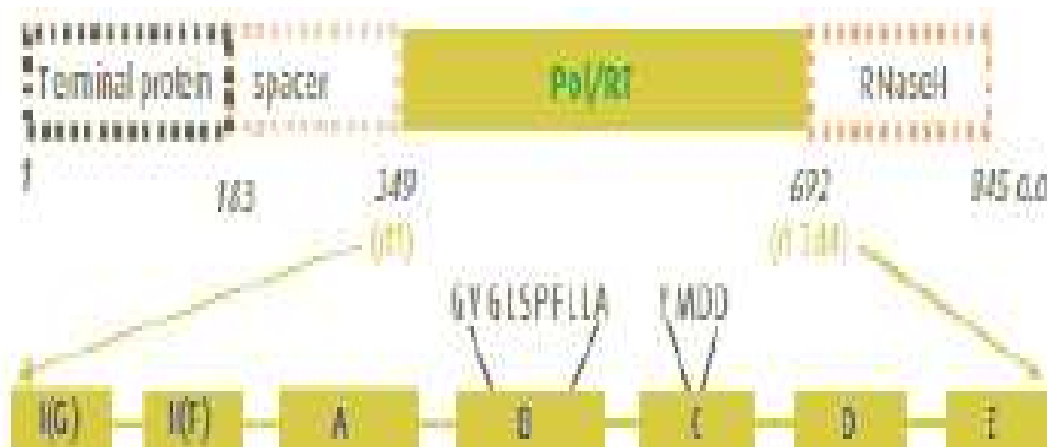
*c.3. L'ADN polymérase :*

L'ADN polymérase codée par le cadre de lecture P est une protéine d'environ 850 acides aminés, elle possède plusieurs fonctions : une fonction d'ADN polymérase ADN-dépendante, une fonction de transcriptase inverse (ADN polymérase ARN-dépendante) et en fin une activité RNase H.

La polymérase possède 3 domaines fonctionnels impliqués dans la réplication et un domaine non essentiel : (figure 11 [24])

- L'extrémité N-terminale ou TP (Terminal Protein) permet la liaison covalente de la protéine avec l'extrémité 5' du brin (-) d'ADN [25].

- le domaine SPACER n'est pas indispensable aux activités de la polymérase car l'introduction de substitutions, délétions et insertions dans cette région n'affecte en rien son fonctionnement [26].
- La région ADN polymérase / transcriptase inverse contient un motif peptidique important pour l'activité de transcription inverse [27]. Le domaine RT est divisé en au moins 5 sous-domaines désignés de A à E.
- Le domaine « RNaseH » possède une activité enzymatique de type RNaseH, c'est-à-dire qu'il est capable de digérer l'ARN pré-génome lors de la synthèse du brin (-) de l'ADN viral [26], [27]



**Figure 11** : Représentation schématique de la structure de l'ADN polymérase du VHB :

*c.4. La protéine X :*

Le gène X code pour une protéine multifonctionnelle, dotée d'une faible activité oncogénique, et elle joue un rôle clé dans l'activation de l'expression des gènes du VHB, ainsi que la réplication virale en agissant comme un coactivateur transcriptionnel collaborant avec des facteurs de transcription cellulaire [28], [29].

La protéine X pourrait avoir des implications importantes en ce qui concerne le pouvoir évolutif de certaines infections à VHB, le passage à la chronicité, voire l'évolution vers le carcinome hépatocellulaire [30].

### **3. Réplication du Virus de l'hépatite B :**

La réplication virale, élément capital dans la décision thérapeutique pour l'hépatite B se caractérise par la positivité de l'ADN du virus. Les cellules permissives sont les hépatocytes, bien que de l'ADN viral ait été trouvé en faible quantité dans des sites extra hépatiques, monocytes, lymphocytes B, lymphocytes T CD4+ et CD8+. C'est sans doute à mettre en rapport avec les réinfections du greffon, observées après transplantation de foie, en particulier chez les patients atteints d'hépatite chronique sévère.

Le cycle d'infection par le VHB comporte deux phases :

- Phase de réplication complète, qui se déroule dans les cellules hépatiques avec libération de virion dans le sérum. Elle se traduit par une double antigénémie AgHBs et AgHBe. A cette phase ; le sujet atteint est très contaminant.
- Phase de réplication incomplète ou phase d'intégration ; au cours de laquelle l'ADN du virus s'intègre à l'ADN chromosomique hépatocytaire, une recombinaison génétique est alors réalisée avec reprogrammation des hépatocytes qui deviennent capables de produire l'AgHBs. Cette phase ne s'accompagne plus de production de virion complet ni de l'expression d'AgHBe/c sur les membranes hépatocytaires ; donc l'infection est absente.

La multiplication du VHB [31] (figure 12 [32]), commence par l'attachement du virus sur la cellule cible (hépatocyte), et la fixation se fait par interaction entre l'antigène préS1 côté virus et par l'albumine humaine polymérisée côté hépatocyte. La nature du récepteur de l'HBV n'est, toutefois, pas encore déterminée [33].

Lors de son entrée dans l'hépatocyte le virus perd son enveloppe. La capside rejoint le noyau de l'hépatocyte et désassemble pour libérer son ADN.

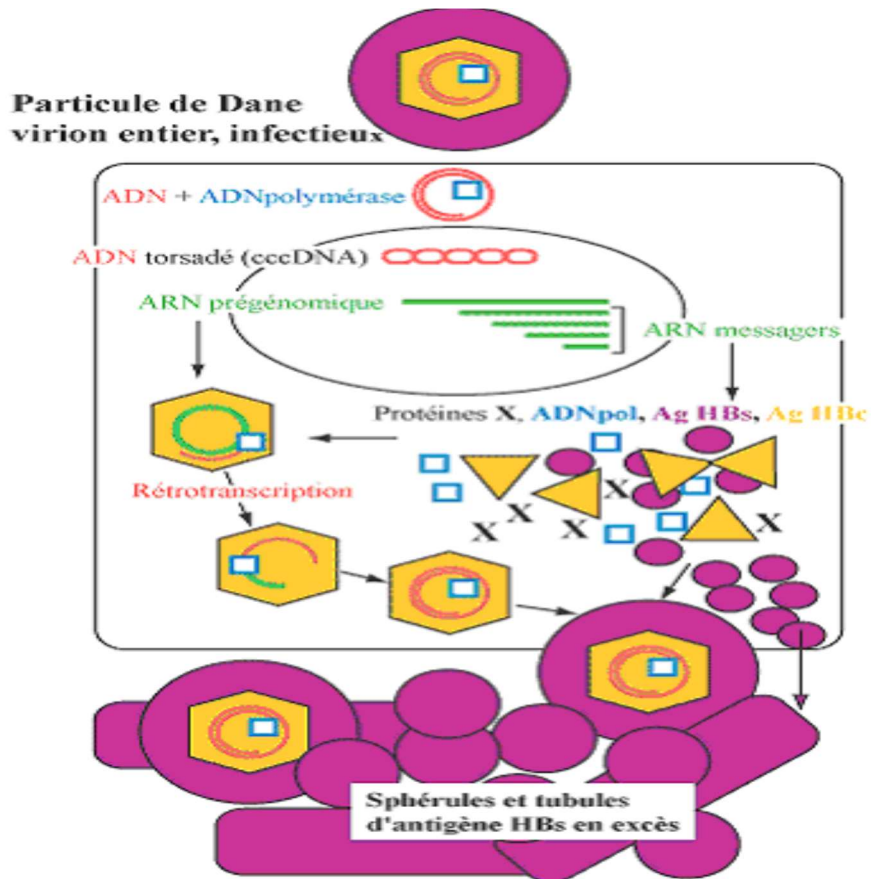
Dans le noyau, l'ADN polymérase virale associée au virion ; complète l'ADN génomique partiellement bicaténaire en ADN bicaténaire circulaire sur-enroulé appelée ADNccc. Celui-ci est transcrit par l'appareillage cellulaire en ARN messagers, traduits en 4 protéines (AgHBs, AgHBc,

ADN polymérase et protéine X), et en ARN prégénomique, particularité de l'HBV, qui est rétrotranscrit par l'ADN polymérase en nouvel ADN génomique.

L'encapsidation s'effectue dans le cytoplasme et seul l'ARN prégénomique, associé à la polymérase P, est encapsidé car il est le seul à posséder le signal d'encapsidation. L'ARN prégénomique est copié en un ADN (-) de 3182 nucléotides, grâce à la transcriptase inverse virale, La synthèse du second brin d'ADN (+), à partir du brin néo-synthétisé s'interrompt prématurément donnant des brins courts, de tailles variables.

La nucléocapside acquiert ensuite son enveloppe. Cette étape se passe dans un compartiment prégolgien (post-réticulum endoplasmique) correspondant au site de maturation des protéines d'enveloppe. Le virion ainsi formé par bourgeonnement de la membrane du Réticulum Endoplasmique (RE) est libéré dans la voie exocytique.

Certaines nucléocapsides ne sont pas enveloppées et retournent dans le noyau, avec libération du génome viral et redémarrage d'un nouveau cycle de multiplication transcript [34]. Cette étape permet le maintien d'un "pool" d'ADNccc dans le noyau de l'hépatocyte, ce qui rend difficile l'élimination totale du virus par les traitements antiviraux.



**Figure 12** : Schéma illustrant la multiplication du VHB dans l'hépatocyte

Le cycle de réplication des hépadnavirus fait intervenir une transcriptase inverse, qui ne possède pas d'activité 3' 5' exonucléasique et ne corrige donc pas ses erreurs de transcription. Le taux d'erreur de cette enzyme, favorisé par l'important niveau de production du VHB (environ  $10^{11}$  virions par jour), est estimé à  $10^{10}$  paires de bases par jours [4].

#### **4. Variabilité du génome du VHB :**

Le VHB est caractérisé par une hétérogénéité génomique générée par les erreurs de la transcriptase inverse virale, par un niveau de réplication très important et par la persistance du virus sous forme d'ADN superenroulé (ADNccc) dans le noyau des hépatocytes [35].

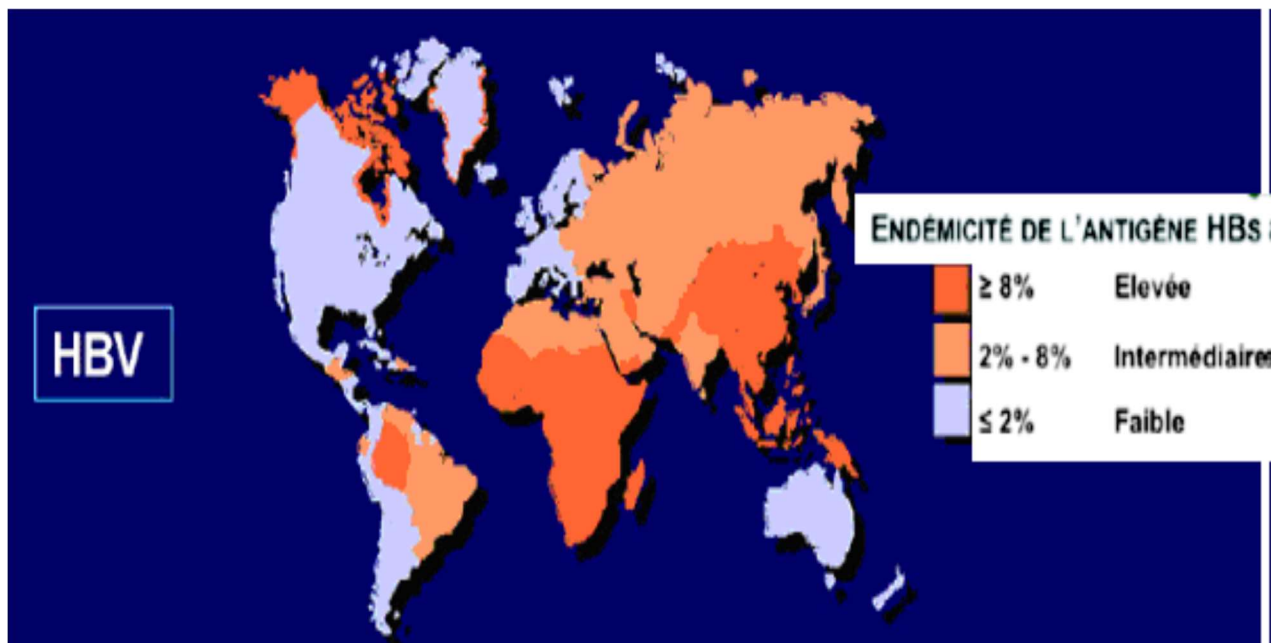
La majorité des variants du VHB sont défectifs et ne peuvent se multiplier. Cependant, il arrive que certaines mutations influencent peu la biologie du virus et aboutissent à l'émergence de variants dont la séquence ne diffère que légèrement de celle de la population majoritaire ("souche sauvage"). Ces "quasi-espèces" coexistent avec la souche sauvage et sont dans un état d'équilibre, mais leur composition peut être changée par toute modification de leur environnement. Généralement moins viables que la souche sauvage, ces variants ne peuvent évoluer en population majoritaire ou significative qu'en présence d'une pression sélective qui défavorise la souche sauvage.

Les patients contaminés chroniques par le VHB sont infectés par plusieurs quasi-espèces, avec la présence simultanée de la population prédominante correspondant à la souche sauvage et d'autres variants génétiquement distincts. Le terme « variants génotypiques» est généralement utilisé pour désigner les souches de la variabilité génomique spontanée qui apparaissent en l'absence de pression de sélection connue, alors que le terme « mutants » serait plus adapté aux souches qui émergent sous pression de sélection telle que la vaccination ou le traitement viral [36].

### III. Répartition épidémiologique mondiale :

#### 1. Prévalence :

L'hépatite B chronique est une des affections les plus répandue dans le monde, elle touche 360 millions de personnes soit 5% de la population mondiale. Sa répartition est très inégale, la prévalence varie de 0.1% à 20 % selon les zones géographiques, ainsi on distingue 3 zones (figure 13 [37]), avec des modes de transmission et des niveaux de risques différents :



**Figure 13** : Répartition géographique de l'hépatite B dans le monde

#### 1.1. Les zones de forte endémicité

Les zones de forte endémie sont celles dans lesquelles 8 à 20% de la population présente une infection chronique [38].

Le VHB est endémique en Afrique sub-saharienne, en Chine, en Asie du Sud-est, dans la plupart des îles Pacifiques (excepté l'Australie, la Nouvelle-Zélande et le Japon), le bassin

amazonien, l'Alaska, le nord du Canada et certaines parties du Groenland, certains pays du Moyen-Orient (Arabie Saoudite, Egypte, Jordanie, Oman, Yémen) ainsi que de l'Europe de l'Est [39].

Dans ces pays, le risque d'infection au cours de l'existence est supérieur à 60%.

A l'intérieur d'un pays ou d'une région, la distribution est variable, notamment dans quelques pays ayant plusieurs communautés ethniques comme l'Afrique du Sud ou La Nouvelle Zélande où il y a des différences entre les populations caucasiennes et aborigènes. Cela peut être expliqué par des différences dans le mode de transmission en rapport avec les variations des conditions socio-économiques et des coutumes [40].

La Chine réunie, à elle seule, le tiers des porteurs chroniques avec 120 millions de personnes et selon les études, on estime que 35 à 62% de la population ont des marqueurs du VHB [41].

En Afrique, la prévalence est estimée à 65 millions de personnes en 2007 et on estime que 56 à 98% de la population a été en contact avec le VHB [42].

### **1.2. Les zones d'endémicité intermédiaire**

Avec 2 à 8% de porteurs chroniques du VHB. Cette zone regroupe les DOM-TOM, l'Europe de l'Est, l'ex-URSS, l'Afrique du Nord, le bassin méditerranéen, le proche Orient, l'Inde, certaines régions d'Amérique centrale et du sud [43].

Le risque de contracter le VHB au cours de la vie, dans ces régions, est de 20 à 60%.

### **1.3. Les zones de faible endémicité**

Où la prévalence de l'hépatite B chronique est inférieure à 2%. Ces régions sont l'Europe du Nord et de l'Ouest, l'Amérique du Nord, l'Australie, ainsi qu'une partie de l'Amérique du Sud et le Japon. Dans ces pays le risque d'infection à VHB est inférieur à 20%. Dans ces pays l'infection virale n'est pas endémique et se transmet principalement par les rapports sexuels et les toxicomanies [44].

En conclusion, selon l'OMS 88% de la population mondiale vivrait dans des zones de forte (45%) et de moyenne endémie (43%). De manière générale l'incidence et la prévalence sont inversement proportionnelle au niveau socioéconomique [45].

La variabilité du génome du VHB a permis de classer la population du VHB humaine en génotypes dont la répartition à travers le monde est ubiquitaire [46]. Actuellement huit génotypes sont identifiés, représentés de A à H. Ces différents génotypes présentent une distribution géographique distincte.

## **2. Incidence**

Les systèmes de surveillances ne recensent que les nouveaux cas d'hépatite aiguë symptomatique, qui ne représentent que 30 à 50% des infections à VHB contractées par les adultes et seulement 5 à 15% par les enfants [47].

En 2002, l'OMS estime à plus de 4 millions les cas d'hépatite aiguë survenant chaque année dans le monde.

En Chine l'incidence a augmenté de 21,9 à 53,3 pour 100 000 habitants, entre 1990 et 2003.

En Europe, l'incidence varie selon les zones géographiques. Dans sa partie occidentale, elle est estimée à 1 pour 100 000 habitants dans les pays scandinaves ainsi qu'au Royaume-Uni. En revanche elle est de 6 pour 100 000 dans les pays du sud de l'Europe. En Europe centrale, l'incidence est d'environ 20 pour 100 000.

La région Europe de l'OMS inclut aussi des pays d'Asie Centrale, dans lesquels l'incidence varie de 27 à 40 cas pour 100 000 habitants [48].

Aux Etats-Unis, elle a diminué de 78% entre 1990 et 2005 passant de 8,5 à 1,9 pour 100 000 habitants [49].

En Afrique les données sur l'incidence sont peu renseignées, faute d'études.

### 3. Morbi-mortalité

La morbidité et la mortalité liées à l'infection par le VHB sont principalement la conséquence de la cirrhose et de ses complications :

- hypertension portale,
- insuffisance hépatocellulaire,
- carcinome hépatocellulaire (CHC).

La moitié des porteurs chroniques développe une cirrhose ou un CHC. 30 à 50% de ceux-là décèderont du fait de l'infection par le VHB.

L'efficacité des traitements actuels prescrits aux porteurs chroniques pour éviter la progression vers ces complications reste très insuffisante. De plus, ces traitements sont contraignants, mal supportés et induisent fréquemment des résistances [50].

L'hépatite fulminante fait également partie des complications de l'infection par le VHB. Elle est rare et représente 1% des hépatites aiguës B symptomatiques, toutefois elle est fatale dans 80% des cas en l'absence de transplantation [51].

Le VHB est à l'origine de 60 à 80% des cancers primitifs du foie dans le monde.

En Asie 70 à 80% des cas de CHC sont attribués au VHB, en Chine c'est le 2ème cancer le plus fréquent [52].

En Europe, on estime que 20% des patients atteints de CHC sont infecté par le VHB, avec une répartition inhomogène, avec en Italie une proportion de 16% alors qu'en Grèce elle est de 60%.

Aux Etats-Unis, malgré la baisse de l'incidence de l'infection, celle du CHC a doublé ces 15 dernières années.

On peut mettre en évidence une corrélation nette entre les zones de forte prévalence du VHB et du CHC [53].

Selon l'OMS, le nombre de décès liés à l'hépatite B est estimé à 600 000 dans le monde en 2002.

En 2000, ce chiffre était équivalent avec une répartition géographique très inégale :

- 76% des décès survenu en Asie et dans la région pacifique,
- 11% en Afrique,
- 8% en Europe,
- 3% dans le bassin méditerranéen et
- 2% en Amérique du Nord et du Sud.

Pour conclure, le VHB représente la 10ème cause de mortalité dans le monde et une des trois premières causes de décès en Asie et en Afrique.

Chaque année 263 000 personnes décèdent en Chine, des suites du VHB ce qui représente 37 à 50% des décès liés à l'hépatite B dans le monde [54].

#### **IV. Modes de transmission et populations exposées au VHB :**

Le virus de l'hépatite B est un virus extrêmement contagieux, il est cent fois plus contagieux que le VIH (Virus de l'immunodéficience humaine), et peut rester stable à 25°C pendant sept jours dans du sang séché. Le HBV est effectivement très résistant puisque ni l'alcool ni l'éther ne le détruisent, pour l'inactiver dans le sérum il faut une concentration d'hypochlorite de soude de 5 % (eau de Javel pure), alors que d'habitude la plupart des virus sont détruits par l'hypochlorite de soude à 0,5 %. Le HBV se conserve au moins 20 ans au congélateur à -20°C, supportant très bien les cycles de congélation-décongélation. Des sérums laissés 6 mois à 30-32° C restent infectieux [55], [56].

Le HBV se transmet par effraction cutanée ou par contact des muqueuses avec du sang ou d'autres liquides organiques contaminés [57]. Le HBV ne se transmet pas par l'air, l'eau ou les aliments [58].

## **1. Modes de transmission :**

Les principales voies de transmission sont :

- Transmission par voie parentérale.
- Transmission de personne à personne.
- Transmission de la mère à l'enfant au cours de la période périnatale.

### **1.1. Transmission parentérale :**

Le virus de l'hépatite B peut être transmis par transfusion de sang ou de produits sanguins provenant de porteurs de l'HBV ; surtout après transfusions répétées. Mais, cette transmission est devenue rare depuis l'introduction obligatoire du dépistage de l'Ag HBs dans le sang des donneurs. Le très faible taux du risque transfusionnel rencontré actuellement, pourrait être dû soit à une transmission pendant la fenêtre sérologique au cours d'une infection aiguë, soit à une transmission par des individus porteurs chroniques du virus sans antigène HBs détectable par certaines techniques [59], [60].

La transmission parentérale est aussi représentée par la toxicomanie par voie veineuse qui est actuellement l'un des modes principaux de transmission du VHB, ainsi que la manipulation par le personnel soignant de seringues lors d'accident d'exposition au sang, on estime que le risque de contamination par piqûre souillée par du sang contaminé est de l'ordre de 30%, sans oublier toutes les interventions chirurgicales même sans transfusion de sang [61], interventions dentaires, hémodialyse, examens médicaux exigeant un cathéter, acupuncture, tatouage et " body piercing " [62].

### **1.2. Transmission de personne à personne :**

La contagiosité de l'HBV est liée à la présence du virus dans la plupart des liquides biologiques, notamment salive [63]et sécrétions génitales [64], et ce à des titres infectieux souvent très élevés, pouvant atteindre 10<sup>9</sup> virus/ml [65]. Le virus peut par exemple se transmettre si la salive entre en contact avec le sang lors de lésions cutanées, ou après rapports

sexuels non protégés. L'hépatite B est ainsi la maladie sexuellement transmissible la plus fréquente. Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80%.

Etant donnée la résistance du virus en milieu extérieur, les transmissions intrafamiliales sont assez fréquentes et favorisées dans des situations aussi bénignes que l'échange de coupe ongles, de brosses à dents ou de rasoirs.

Il faut noter que La transmission de l' HBV d'un enfant à un autre est le cas le plus fréquent. Cette transmission se produit habituellement à domicile, mais aussi dans les crèches et à l'école. Elle résulte le plus souvent du contact de lésions cutanées ou de muqueuses avec du sang ou des sécrétions de plaies. Le virus peut également être transmis par contact avec la salive à la suite de morsures ou autres effractions cutanées et à la suite de la prémastication des aliments.

En outre, le virus peut être transmis par des objets, comme des serviettes ou des brosses à dents partagées, car il peut survivre au moins sept jours hors de l'organisme et se déposer en forte concentration sur les objets, même en l'absence de sang visible[58].

### **1.3. Transmission périnatale**

La transmission périnatale de mère atteinte d'une infection chronique à son enfant se produit habituellement au moment de l'accouchement, la transmission in utéro est relativement rare et ne représente que moins de 2% des infections périnatales dans la plupart des études, rien n'indique que le VHB se transmette par l'allaitement maternel [66].

## **2. Populations exposées au VHB :**

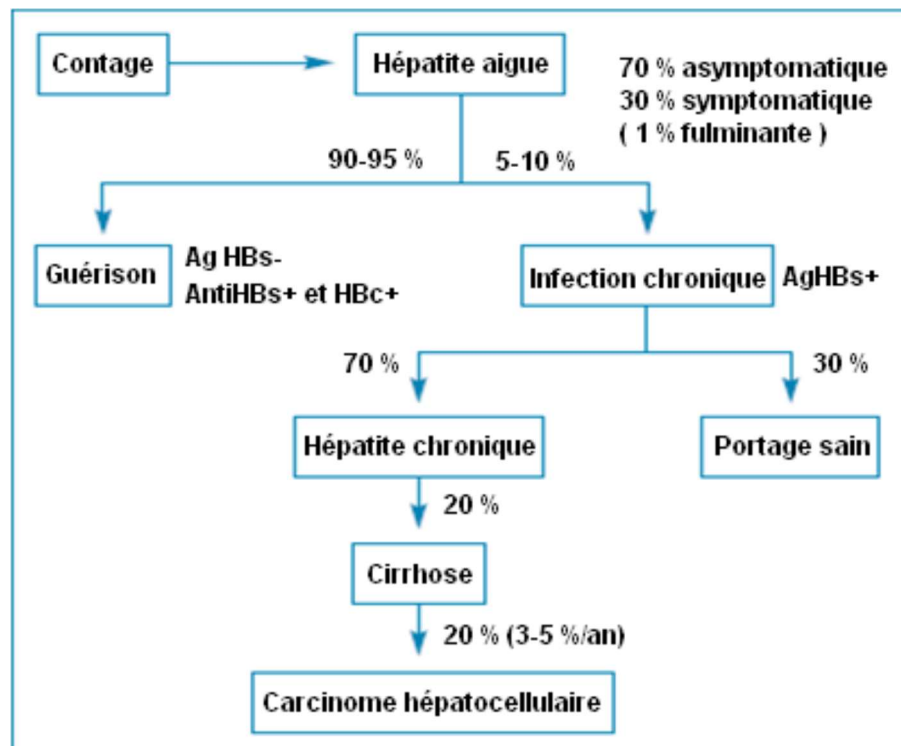
- ✓ Nouveau-nés de femmes séropositives pour le VHB
- ✓ Usagers de drogues par voie parentérale (intraveineux ou pernasal) ;
- ✓ Personnes, hétérosexuelles ou homosexuelles, ayant des partenaires sexuels multiples et/ou une maladie sexuelle transmissible récente ;
- ✓ Personnes en contact avec un sujet porteur de l'Ag HBs (en famille ou en collectivité) ;

- ✓ Population migrantes ou voyageurs en provenance de pays de forte endémie ;
- ✓ Professionnels de santé ;
- ✓ Patients hémodialysés ou transfusés chroniques ;
- ✓ Personnes infectées par le VIH ou le VHC ;
- ✓ Candidats à une greffe ; Détenus ;
- ✓ Personnes adeptes du tatouage ou du piercing.

## V. Diagnostic positif de VHB :

### 1. Histoire naturelle de l'infection par le VHB et signes cliniques :

Lorsqu'un sujet entre en contact avec le virus de l'hépatite B, il est soumis à un double risque, celui de survenue d'une hépatite fulminante et celui d'évolution vers la chronicité. La figure 14 résume l'histoire naturelle de l'HVB :



**Figure 14 : Histoire naturelle de l'infection par l'HVB**

### **1.1. Hépatite aiguë :**

Après une incubation variant de 10 semaines à 6 mois l'infection par le VHB entraîne une hépatite aiguë [67], Les formes asymptomatiques de l'infection à VHB sont les plus fréquentes et représentent 70 % des hépatites B, cependant.

La forme symptomatique de l'hépatite aiguë se caractérise par un ictère, une asthénie, une anorexie, des nausées et parfois de la fièvre, ainsi que des taux très élevés de transaminases sériques [68].

La proportion de cas symptomatiques de l'hépatite aiguë B augmente avec l'âge, alors que le risque de passage à une infection chronique diminue. En effet, lorsqu'elle a lieu à la naissance ou durant la petite enfance, l'infection par le VHB entraîne en règle générale une hépatite aiguë asymptomatique mais associée à un risque élevé (de 90 % à la naissance à 30 % à quatre ans) d'évolution vers une infection chronique. Inversement, lorsqu'elle a lieu après cinq ans, l'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aiguë symptomatique et elle est associée à un risque faible d'évolution vers une infection chronique (5%) [69].

Après le passage de la phase aiguë, 90 à 95 % des patients connaissent une guérison spontanée[68].

### **1.2. Hépatite fulminante :**

La gravité immédiate de l'hépatite B aiguë est liée au risque d'hépatite fulminante qui est de l'ordre de 1% des formes symptomatiques[68]. Elle est définie par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique : le patient présente des troubles de conscience, des hémorragies cutanéo-muqueuses associée à une diminution du facteur V, et une forte hypoglycémie et hyponatrémie. Sans une transplantation hépatique rapide, quatre malades sur cinq décèdent en quelques jours, voire en quelques heures. Pour ceux qui en guérissent, il n'y a en général aucune séquelle[59].

### **1.3. Hépatite chronique :**

Cinq à dix pour cent des sujets contaminés deviennent des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B. L'infection chronique du VHB est définie par une élévation chronique des

transaminases ; observée classiquement 6 mois après l'épisode d'hépatite aiguë, par une persistance de l'antigène HBs et d'ADN viral détectable dans le sérum avec présence d'antigène HBe, ainsi que par des données histologiques.

Le portage chronique évolue sur plusieurs décennies, trois phases distinctes ont été décrites<sup>[67], [69]</sup>

- Une première phase dite d'immunotolérance (le virus est toléré par l'organisme), caractérisée par une réplication intense du virus, une normalité ou la quasi-normalité des transaminases et des lésions histologiques hépatiques de nécrose et d'inflammation absentes ou minimales.
- Une seconde phase dite de «clairance immunitaire» caractérisée par une réplication moins importante du virus mais des lésions histologiques importantes, actives, s'accompagnant d'une élévation importante et chronique des transaminases.
- Une troisième phase dite «faible réplication» correspond au statut de «porteur inactif de l'Ag HBs». Elle se détermine par la présence de l'Ag HBs, et par la survenue d'une rémission spontanée avec une réplication virale faible ou absente suivie dans le cas du virus «sauvage» de la perte de l'AgHBe, de l'apparition de l'anti-HBe et de la normalisation des transaminases, aboutissant à un portage inactif du virus avec des anomalies des lésions histologiques caractérisées le plus souvent par une cirrhose non active.

## **2. Diagnostic virologique de L'HVB :**

### **2.1. Outils diagnostics :**

Les outils virologiques utiles pour le diagnostic, le suivi et la prise en charge thérapeutique des hépatites virales liées au virus de l'hépatite B (VHB) sont à la fois sérologiques et moléculaires. A côté des tests classiques de détection des antigènes viraux et des anticorps dirigés contre eux, de nouvelles techniques de biologie moléculaire permettent aujourd'hui une

quantification plus sensible et plus précise de l'ADN virale. De nouveaux marqueurs, comme le génotype du VHB ou le profil des substitutions amino-acidiques associées à la résistance du VHB aux analogues nucléos(t)idiques, pourraient également trouver une indication en pratique clinique[62], [70].

**a. Marqueurs sérologiques :**

Les méthodes de détection utilisées sont toutes basées sur des tests immunoenzymatiques de type ELISA. Ces tests sont appelés "sandwich" car l'antigène ou l'anticorps recherchés sont pris en "sandwich" entre deux anticorps lorsqu'il s'agit d'un antigène et deux antigènes lorsqu'il s'agit d'un anticorps. Les méthodes immuno-enzymatiques sont faciles à utiliser, automatisables et, de ce fait, permettent de traiter un grand nombre d'échantillons. Elles sont en outre peu coûteuses.

Cinq marqueurs sérologiques peuvent être cherchés par les méthodes immuno-enzymatiques type ELISA : L'AgHBs, les anticorps anti-HBs, l'antigène HBe, les anticorps anti-HBe, les anticorps dirigés contre la protéine de capsid de VHB (anticorps anti-HBc).

Le diagnostic de portage du HBV (infection aiguë ou chronique) repose toujours sur la recherche de l'antigène HBs dans le sérum des patients, il est le témoin d'une infection récente ou ancienne par le VHB selon la présence ou l'absence d'autres marqueurs sérologiques (Ag HBe, anticorps anti-HBs, Ig totales et IgM anti-HBc et anticorps anti-HBe) mais ne nous renseigne pas sur l'état de la réplication virale[6].

La sensibilité et la spécificité des tests de détection de l'AgHBs ont été récemment améliorées. Les résultats faussement positifs sont très rares, mais une première détection de L'Ag HBs doit toujours être confirmée par un test de neutralisation.

La détection de l'antigène HBe sérique est un marqueur d'une réplication virale active du VHB. Cependant, des facteurs peuvent intervenir et moduler le profil d'expression du système HBe, rendant l'interprétation du diagnostic sérologique plus délicate. En effet, la présence d'anticorps anti-HBe ne permet plus d'affirmer la disparition complète de la réplication virale puisque les virus « mutants pré C » peuvent émerger spontanément au cours de la chronicité de

l'infection virale. La confirmation de la présence d'une souche virale mutante peut être révélée par des tests de biologie moléculaire[36].

**b. Recherche d'ADN viral :**

La détection et la quantification du génome du VHB peuvent être réalisées dans le sérum, le tissu hépatique ou dans les cellules mononuclées sanguines. Elles reposent classiquement les méthodes d'amplification de la cible, de type Polymérase Chain Reaction (PCR).

Celles-ci sont plus sensibles que les techniques classiques et bénéficient d'un intervalle de quantification linéaire plus étendu. Celui-ci permet une quantification précise des charges virales élevées comme des charges virales basse observées sous traitement, faisant de ces techniques l'instrument de choix du suivi de la réponse virologique à la thérapeutique. Enfin, les techniques de PCR en temps réel n'exposent pas au risque de faux positifs liés à des contaminations et sont partiellement ou entièrement automatisées. Les résultats sont exprimés en UI/ml, indispensable pour la standardisation des résultats et l'émission de recommandation pratiques largement applicables.

On peut amplifier différentes régions du génome avec des amorces appropriées (préS, S, C). Chez les sujets porteurs chroniques d'antigènes HBs, cette recherche sert à déterminer le degré d'infectiosité, l'intensité de la réplication et l'opportunité d'un traitement antiviral. En effet l'ADN viral est un meilleur marqueur de réplication virale que l'antigène HBe.

**c. Méthodes de génotypage :**

Les progrès des techniques d'analyse des génomes viraux favorisent désormais l'exploitation de la variabilité génétique du VHB, et la différenciation de ses différents génotypes. Ces techniques sont comparées à la technique de séquençage et à l'analyse phylogénétique qui constitue la méthode de référence. Ces tests sont: l'analyse par polymorphisme de restriction RFLP, l'utilisation d'amorces spécifiques de type lors d'une réaction par amplification génomique de PCR ou les techniques d'hybridations différentielles (INNO-LiP A Genotyping Kif), technique relativement simple en cours de commercialisation par la firme Innogenetics. Des techniques

sérologiques permettent également de sérotyper le VHB avec une bonne concordance avec le génotypage (tableau 4) :

**Tableau IV : Tableau récapitulatif des différentes méthodes de génotypage du VHB et de leurs avantages et inconvénients<sup>25</sup>**

<b>Méthodes de génotypage</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Séquençage et analyse phylogénétique	Fiabilité et Détection des nouveaux génotypes et des recombinants	- Durée - Maîtrise des logiciels d'analyse phylogénétique - Défaut de détection des mélanges de génotypes
RFLP	Facilité d'utilisation	Mutation affectant le résultat
Amorces spécifiques de type	Rapidité et facilité d'utilisation	Mutation affectant le résultat
INNO-LiP A Genotyping Kit	Test standardisé  Sensibilité de détection des co-infections	Coût Mutation affectant le résultat
Sérotypage / génotypage	- coût réduit - utilisation pour des études à grande échelle - Pas d'amplification par PCR	Mutation affectant le résultat

**2.2. Profils sérologiques des différents tableaux cliniques :**

**Tableau V : Diagnostic sérologique d'une infection par le VHB**

MARQUEURS	SIGNIFICATION
Ag HBs+ ; Ac anti-HBs- ; IgM anti-HBc+	Hépatite virale B aiguë (ou dans certains cas particuliers réactivation virale B)
Ag HBs- ; Ac anti-HBs- ; IgM anti-HBc+	Hépatite virale B aiguë en voie de guérison (avant l'apparition des Ac anti-HBs)
Ag HBs- ; Ac anti-HBs+ ; Ac anti-HBc+	Hépatite virale B ancienne et guérie
Ag HBs- ; Ac anti-HBs+ ; Ac anti-HBc-	Sujet vacciné contre l'hépatite B (ou hépatite B guérie très ancienne)
Ag HBs+ ; Ag HBe+ ; Ac anti-HBe- ; IgM anti-HBc- ; ADN VHB+ > 2 000 UI/mL	Hépatite chronique B en phase de réplication
Ag HBs+ ; Ag HBe- ; Ac anti-HBe+ ; IgM anti-HBc- ; ADN VHB- (ou < 2 000 UI/mL)	Porteur inactif de l'antigène HBs
Ag HBs+ ; Ag HBe- ; Ac anti-HBe+ ; IgM anti-HBc- ; ADN VHB+	Hépatite chronique B en phase de réplication à virus mutant
NB : Il est important de déterminer s'il existe une surinfection par le virus Delta ; l'Ag Delta est rarement retrouvé et l'infection est donc affirmée par la présence d'Ac anti-Delta	
Ag Delta+ ou Ac anti-Delta+ ; IgM anti-HBc+	Co-infection VHB et virus Delta
Ag Delta+ ou Ac anti-Delta+ ; IgM anti-HBc-	Surinfection à virus Delta chez un porteur chronique du VHB

**a. Hépatite B aiguë :**

Le diagnostic d'hépatite aiguë repose sur le dosage des transaminases qui sont habituellement très élevées (entre 10 et 100 fois la normale).

Devant toute suspicion d'hépatite aiguë virale B, il est recommandé de prescrire en première intention : l'Ag HBs, les Ac anti HBc totaux, les IgM anti HBc, et les Ac anti HBs.

**Le diagnostic d'hépatite aiguë virale B repose sur la présence simultanée de l'Ag HBs et des IgM anti HBc.**

Toutefois, avec des tests sensibles, des IgM anti HBc sont parfois décelables au cours de poussées aiguës chez des sujets ayant une infection chronique par le VHB.

La surveillance d'une hépatite aiguë B repose sur le contrôle mensuel de l'Ag HBs.

La disparition de l'Ag HBs est le critère sérologique de guérison d'une hépatite B aiguë. Elle est habituellement suivie, après 2 à 4 mois, par l'apparition des Ac anti HBs (séroconversion HBs).

En cas de persistance de l'Ag HBs au-delà de 3 mois, la recherche de l'ADN du VHB et de l'Ag HBe est indiquée pour dépister un risque d'évolution chronique [71], [72].

**b. Hépatite B chronique :**

En cas de suspicion d'hépatite chronique B, il est recommandé de prescrire en première intention, la recherche de l'Ag HBs, des Ac anti HBs, des Ac anti HBc.

En cas de découverte de l'Ag HBs, les IgM anti-HBc doivent être recherchés : leur absence affirme l'infection chronique. En revanche leur présence n'écarte pas totalement le diagnostic d'une infection chronique.

**La persistance de l'Ag HBs au-delà de 6 mois définit l'hépatite B chronique.**

Chez tous porteurs chroniques de l'Ag HBs, pour préciser l'intensité de la réplication du VHB (donc le risque infectieux), évoquer une infection par un mutant pré-C et rechercher une éventuelle surinfection par le VHD, le bilan suivant est recommandé :

- L'Ag HBe et les Ac anti HBe
- L'ADN du VHB
- Les Ac anti VHD.

Une coïnfection par le VHD est évoquée en cas de présence simultanée des Ac anti VHD et des IgM anti HBc, alors qu'une surinfection (infection par le VHD chez un porteur chronique du VHB) est évoquée si les IgM anti HBc sont négatifs.

**Les porteurs inactifs sont définis par :**

- des transaminases normales pendant 1 an,
- un ADN viral indétectable ou une charge virale inférieure à 100 000 copies/ml.

- L'Ag HBs est présent et L'Ac anti HBs négatif,

**L'hépatite chronique active peut être définie par :**

- Des transaminases élevées
- Un ADN viral présent à un titre significatif (supérieur à 100 000 copies/ml).

Les malades ayant un Ag HBe présent en l'absence d'Ac anti HBe sont infectés par le virus VHB « sauvage ».

Lorsque l'Ag HBe est absent en présence de l'Ac anti HBe, le malade est infecté par le VHB « mutant de la région pré-C ».

**L'infection occulte est définie par :**

- Ag HBs indétectable mais
- ADN viral positif.

Une sérologie Ag HBs découverte positive pour une première fois doit être systématiquement contrôlée sur un second prélèvement.

Du fait de certains modes de transmission communs, il est recommandé devant une sérologie positive pour l'Ag HBs, de faire une sérologie VIH et VHC ; ainsi que de rechercher d'autres IST.

Pour évaluation de degré de l'atteinte hépatique lors d'une hépatite chronique, la ponction biopsie hépatique ou les tests non invasifs (Fibrotest et Fibroscan) sont les méthodes d'évaluation de la fibrose et donc elles permettent d'évaluer la gravité de l'atteinte hépatique.

### **2.3. Interprétation des sérologies**

Les 3 marqueurs standards permettent de différencier le stade de l'infection, le tableau suivant donne les principaux profils sérologiques avec leurs interprétations.

**Tableau VI : Principaux profils observés dans différentes situations cliniques au cours de l'infection par le VHB**

Ag HBs	Anticorps anti-HBs	Ag HBe	Anticorps anti-HBe	Anticorps Anti-HBc	ADN HBV	Interprétation
+	-	+	-	+(IgM)	+	<b>Hépatite aiguë</b>
-	+	-	+	+(IgG)	-	<b>Hépatite aiguë guérie</b>
+	-	-	+	+	-	<b>Porteur inactif de l'Ag HBS</b>
+	-	+	-	+	+	<b>Hépatite chronique</b> (virus sauvage)
+	-	-	+	+	+	<b>Hépatite chronique</b> (mutant pré-C)
+	-	+	-	+	+	<b>Cirrhose active</b>
+/-	+/-	-	+	+	-	<b>Cirrhose inactive</b>

À tout moment, les réactivations virales sont possibles (chez les porteurs chroniques et chez les porteurs inactifs) : la réplication virale redémarre, les ALAT (Alanine Amino Transférase) s'élèvent, l'Ag HBe réapparaît chez des sujets qui étaient Ag HBe négatifs. Les réactivations virales sont spontanées ou iatrogènes, survenant après traitement cytotoxique ou immunosuppresseur (corticoïdes, rituximab, infliximab...) ces épisodes de réactivation peuvent évoluer vers une cirrhose ou un cancer du foie [73].

### **3. Virus de l'hépatite B et cancer du foie :**

Les formes chroniques de l'hépatite virales B pouvant évoluer vers la cirrhose (20% des hépatites chroniques) et le cancer du foie (CHC) [74], ce qui est prouvé par plusieurs études épidémiologiques qui ont montré une superposition entre les zones de forte prévalence du carcinome hépatocellulaire et celles où le VHB est présent.

Le risque de développer un carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 20% chez les patients cirrhotiques soit un effectif de 3 à 5 % par an. Il arrive que le VHB induise un carcinome sans cirrhose préalable, mais cette situation est très rare. Dans ces cas, la seule issue est alors la transplantation hépatique. Le taux de charge virale, à savoir la quantité de virus dans le sang,

ainsi que l'ancienneté de la contamination sont deux facteurs prédictifs de l'évolution vers une chronicisation, et donc du développement d'une cirrhose ou d'un cancer[56].

Comme d'autres cancers, le CHC résulte d'un processus multifactoriel impliquant des facteurs à la fois d'environnement et de l'hôte. Le virus de l'hépatite B n'étant à priori pas directement oncogène ; des éléments péjoratifs d'évolution ont été déterminés : âge, sexe, tabagisme, consommation d'alcool et certains facteurs hormonaux. Le VHB est par ailleurs, la deuxième cause mondiale de cancer après le tabac [75].

## **VI. Traitement de l'hépatite virale B :**

Le traitement s'adresse aux patients porteurs d'une hépatite B associée à une réplication virale (AND-VHB positif), une cytolyse (transaminases élevées) et à la présence sur la biopsie d'une activité nécrotico-inflammatoire et/ou d'une fibrose significative. Il n'y a pas de bénéfice à traiter un patient en état d'immunotolérance (ADN-VHB positif, transaminases normales, histologie hépatique sans activité nécrotico-inflammatoire) ou porteur inactif du VHB (ADN-VHB indétectable ou faible <104 copies/ml, transaminases normales, histologie hépatique sans activité nécrotico-inflammatoire) [76].

L'objectif du traitement de l'infection chronique virale B est de réduire le risque d'évolution vers la cirrhose, et l'incidence du carcinome hépatocellulaire. Cet objectif ne peut être atteint qu'en faisant régresser les lésions inflammatoires hépatiques par un contrôle de la réplication virale B[62], [77].

Les approches thérapeutiques de l'hépatite B ont connu plusieurs évolutions successives depuis le repos au lit des années 1950 et le traitement aux corticoïdes des années 1960, jusqu'à l'apparition des premières molécules réellement efficaces à la fin des années 1970 : d'abord, l'interféron en 1976, initialement leucocytaire puis recombinant au début des années 1990, puis l'interféron pégylé en 2004 [78].

Le traitement de l'hépatite B chronique peut actuellement reposer sur plusieurs options incluant l'interféron sous forme pégylé, et des analogues de nucléosides, inhibiteurs de la

polymérase virale, d'administration orale et bien tolérés, comme l'adéfovir, l'entécavir, la telbivudine, le ténofovir et la combinaison de ténofovir et d'emtricitabine (non approuvée pour le traitement de l'hépatite B chronique mais approuvée en cas de coinfection VIH—VHB). Ces agents antiviraux induisent une virosuppression efficace qui s'accompagne d'une amélioration des transaminases et de l'histologie hépatique [79].

Chaque traitement présente des avantages et des inconvénients :

- Le traitement par interféron pégylé est la seule option permettant une durée de traitement définie qui est habituellement d'un an, et entraînant le plus souvent une séroconversion HBs. Cependant, environ 70 % des patients traités ne présentent pas de réponse prolongée.
- L'utilisation des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques constitue une véritable avancée dans le traitement de l'hépatite chronique B. Ces molécules ont une efficacité antivirale supérieure à celle de l'IFN, ont un meilleur profil de tolérance et sont administrées par voie orale. Ils permettent une virosuppression optimale, définie par une indétectabilité de l'ADN viral B après 48 à 96 semaines de traitement, chez la plupart des patients quel que soit le type de virus (sauvage ou mutant pré-C), d'hepatopathie sous-jacente (cirrhose ou non) ou de statut immunitaire (mono- ou coinfection VIH/VHB) (Pol et al 2010). Cependant, les taux de séroconversion HBe et HBs restent faibles nécessitant une administration à long terme [80]. En effet, lors de l'arrêt de la thérapie, on observe chez la majorité des patients une reprise de la réplication du virus. Le problème majeur lié à l'utilisation prolongée de ces traitements est l'émergence de virus mutants résistants nécessitant donc un suivi clinique et virologique rapproché pour dépister les résistances de façon précoce et adapter le traitement antiviral, avant la détérioration de la maladie hépatique. L'apparition de ces virus résistants constitue un facteur limitant pour l'utilisation de ces molécules antivirales. Par rapport à la lamivudine, l'incidence de la résistance est plus faible pour l'adéfovir

et très faible pour l'entécavir, mais l'apparition de mutations reste à prévoir et la question des combinaisons thérapeutiques reste ouverte[81], [82].

Les marqueurs sanguins de réponse thérapeutique sont la baisse de la charge virale, la normalisation des transaminases, ainsi que les séroconversions Ag HBe/Ac anti-HBe et Ag HBs/Ac anti-HBs, cette dernière traduisant la guérison virologique.

La réponse thérapeutique paraît différente en fonction des génotypes du VHB. Une étude a récemment montré une moins bonne réponse au traitement par interféron alpha des malades infectés par le génotype C comparé à ceux infectés par le génotype B [83].

Avant tout traitement, le patient atteint d'hépatite chronique B doit avoir un génotypage viral et une charge virale ; une bonne réponse à l'interféron pégylé étant associée à une charge virale inférieure à 10<sup>7</sup> copies/ml et un génotype A ou B (et des transaminases à trois fois la normale). En cas de traitement par les analogues nucléosidiques, la réponse thérapeutique est identique quel que soit le génotype viral. Dans le cas de l'entécavir récemment ajouté dans l'arsenal thérapeutique contre ce virus, les informations sont encore insuffisantes pour déterminer l'existence ou non d'une relation traitement-génotype [84].

Malgré l'évolution récente des thérapeutiques antivirales, le traitement de l'hépatite B chronique est difficile et coûteux, et la prévention de l'infection par le VHB par une politique vaccinale systématique reste actuellement la meilleure option pour réduire la morbidité et la mortalité par insuffisance hépatique et cancer du foie [85].

## **VII. Prévention de l'hépatite B :**

## 1. Mesures non vaccinales

La vaccination n'est pas le seul moyen de lutter contre l'infection par le VHB. Les autres mesures de prophylaxie sont d'autant plus importantes qu'elles préviennent d'autres pathologies.

Il faut donc particulièrement veiller à la **promotion du préservatif** et à l'ensemble des mesures de contrôle pour lutter contre les IST.

**Le dépistage** est une étape nécessaire pour l'application de mesures préventives adaptées au statut sérologique des patients. Or l'étude de l'INVS 2003–2004 montrait que seulement **45% des patients atteints** avaient fait l'objet d'un dépistage avant l'étude.

La contamination parentérale chez les usagers de drogues peut être prévenue en sensibilisant cette population au risque du partage du matériel d'injection. Des **programmes d'échange de seringues** existent pour diminuer les risques de contamination.

Le respect strict des **règles d'hygiène et de stérilisation du matériel de soins** utilisé lors d'actes médicaux invasifs, permet de lutter contre la transmission nosocomiale.

**La sélection et l'exclusion des donneurs de sang porteurs de marqueurs du VHB** ont considérablement réduit la contamination par transfusion de sang et de produits sanguins. Le risque transfusionnel résiduel est évalué sur la période 2000–2002 à 1/400 000, ce qui représentait 6 dons potentiellement infectés par le VHB par an [86].

## 2. Vaccination :

Le vaccin a été produit à partir d'antigène HBs purifié (vaccin dérivé du plasma) puis par biologie moléculaire permettant la synthèse d'anticorps dirigés contre les protéines du gène de surface du virus de l'hépatite B. ces deux types de vaccin (plasmatisés et recombinants) ont une immunogénicité comparable induisant l'apparition d'anticorps anti-HBs à un titre protecteur (>10 mU/mL) dans 90 à 95 % des cas [87].

Le vaccin du VHB porte le déterminant HBs (Engérix) ou HBs (+) pré S2 (Génhévac B). La forme adulte est de 20 µg, enfant 10 µg, nouveau-né 5 µg. Le protocole standard recommandé chez l'adulte est de trois injections à des intervalles d'un mois, avec une dose de rappel un an plus tard. Le calendrier pour les nourrissons et les adolescents comprend trois injections administrées à 0, 1 et 6-12 mois [88]. L'efficacité vaccinale se définit par l'aptitude du vaccin à réduire significativement l'incidence de l'hépatite B chez les sujets vaccinés comparativement à des sujets n'ayant pas reçu le vaccin [89].

Le vaccin contre l'hépatite B est le premier et actuellement le seul vaccin contre un cancer humain qui est celui du foie [90].

Les personnes concernées par la vaccination sont le personnel de santé, les sujets devant être transfusés (en particulier les polytransfusés), les sujets hémodialysés chronique, les toxicomanes, toute personne vivant sous le même toit avec un porteur chronique du VHB et Les enfants nés de mères positives pour l'Ag HBs.

La protection conférée par la vaccination contre l'hépatite B peut être objectivée directement par la détermination des titres d'anticorps anti-HBs. La présence d'un titre d'anticorps supérieur à 10 UI/l a été démontrée comme protectrice, établissant ainsi un seuil minimal de protection des anticorps. La durée de persistance de ces anticorps est directement liée au taux atteint un à trois mois après la troisième dose vaccinale, dose indispensable à l'installation de la mémoire immunitaire. Les lymphocytes T mémoire et les lymphocytes B mémoires ne sont réactivés que lorsqu'ils sont à nouveau mis au contact de l'antigène dont ils sont spécifiques. En réponse à une exposition infectieuse (ou vaccinale en cas de rappel), les cellules mémoires prolifèrent très rapidement et se différencient en 3 à 5 jours en plasmocytes producteurs de taux élevés d'anticorps ou en lymphocytes T CD4/CD8 capables d'éliminer particules virales et/ou cellules infectées.

Grâce à l'induction de cellules mémoires, les sujets répondeurs sont vraisemblablement protégés toute leur vie, même après la disparition des anticorps anti-HBs protecteurs ou le passage de leur taux en dessous du seuil de 10 UI/l [91].

En plus de la vaccination préventive contre l'hépatite virale B on distingue :

- **La vaccination post-accident**

Elle est recommandée dans les 72 heures qui suivent l'exposition au risque infectieux au VHB (rupture de préservatifs, par exemple ou exposition au sang contaminé par le VHB).

- **La vaccination post-exposition du nouveau-né**

Elle est depuis longtemps efficace à plus de 75 %. La transmission materno-foetale de l'HVB est de loin la plus élevée (30 à 90 %) de toutes les infections acquises au cours de la grossesse, avec une fréquence aussi élevée de la chronicité chez l'enfant.

## **VIII. Discussion de nos résultats :**

L'hépatite virale B est très contagieuse, en moyenne 10 fois plus que l'hépatite C et 100 fois plus que l' HIV, comptant pour 1,2 million de décès chaque année dus à l'hépatite chronique, cirrhose et carcinome hépatocellulaire [92]. C'est l'infection sexuellement transmissible la plus répandue dans le monde : on estime à deux milliards le nombre de personnes ayant été exposées au virus de l'hépatite B. Chaque année, près de 10 à 30 millions de nouvelles contaminations se produisent. Des deux milliards de personnes infectées, au moins 350 millions sont des porteurs chroniques constituant un réservoir permettant la continuité de la transmission virale[3].

La répartition géographique mondiale de l'hépatite B est très variable, elle délimite trois catégories géographiques en fonction de la prévalence de l'AgHBs.

Les zones de forte endémicité correspondent à une prévalence de l'AgHBs supérieur à 8 % telle l'Afrique sub-saharienne, l'Asie du Sud-est et l'Extrême-Orient.

Les zones d'endémicité intermédiaire où la prévalence de l'AgHBs est comprise entre 2 et 8%, elles recouvrent le pourtour méditerranéen, l'Europe de l'Est et l'Amérique Latine.

Les zones de faible endémicité où la prévalence de l'AgHBs est inférieure à 2%, elles sont représentées essentiellement par l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord et le Japon.

Les enquêtes de séroprévalence sont d'un grand intérêt pour mesurer la prévalence d'une infection chronique par le VHB, et déterminer le nombre de personnes touchées qui devront être prises en charge par le système de soin et/ou qui représentent une source potentielle de transmission.

Rares sont les études qui ont été faites pour estimer la prévalence du VHB au Maroc. Ces études sont anciennes et elles ont été réalisées chez les donneurs de sang [93] et chez les professionnels de santé [94], avec des prévalences estimées respectivement à 2,5% et 1%.

Egalement, deux études ont été réalisées en 2005 et 2009 chez des malades à risque ; les prévalences d'infection par le VHB trouvées sont respectivement ; 2% [95] et 15,8% [96].

Cependant, les différents groupes étudiés durant ces études ne représentent pas l'ensemble de la population Marocaine. C'est pour cette raison que l'objectif principal de la présente étude était d'estimer le niveau d'infection à VHB à Marrakech chez une population active jeune.

Nous nous sommes ainsi intéressés dans cette étude à la détermination de la séroprévalence de l'Ag HBs, dans une population constituée de jeunes, candidats au recrutement aux Forces Armées Royales.

Les résultats du dépistage de l'antigène HBs réalisé au niveau du Laboratoire de Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, par le test immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA), montrent que seules 113 personnes sont positives pour le VHB, soit une prévalence globale de 0,55% dans la population active. Ces résultats obtenus situent le Maroc parmi les pays à faible endémicité.

Le virus de l'hépatite B se transmet par tous les liquides et sécrétions biologiques, le plus souvent par contact sexuel et par le sang. L'hépatite B est considérée comme une maladie infectieuse extrêmement contagieuse. Les principales voies de transmission sont les contacts sexuels, les injections et transfusions à risques, la transmission de la mère à l'enfant à l'accouchement et le contact étroit avec une personne infectée.

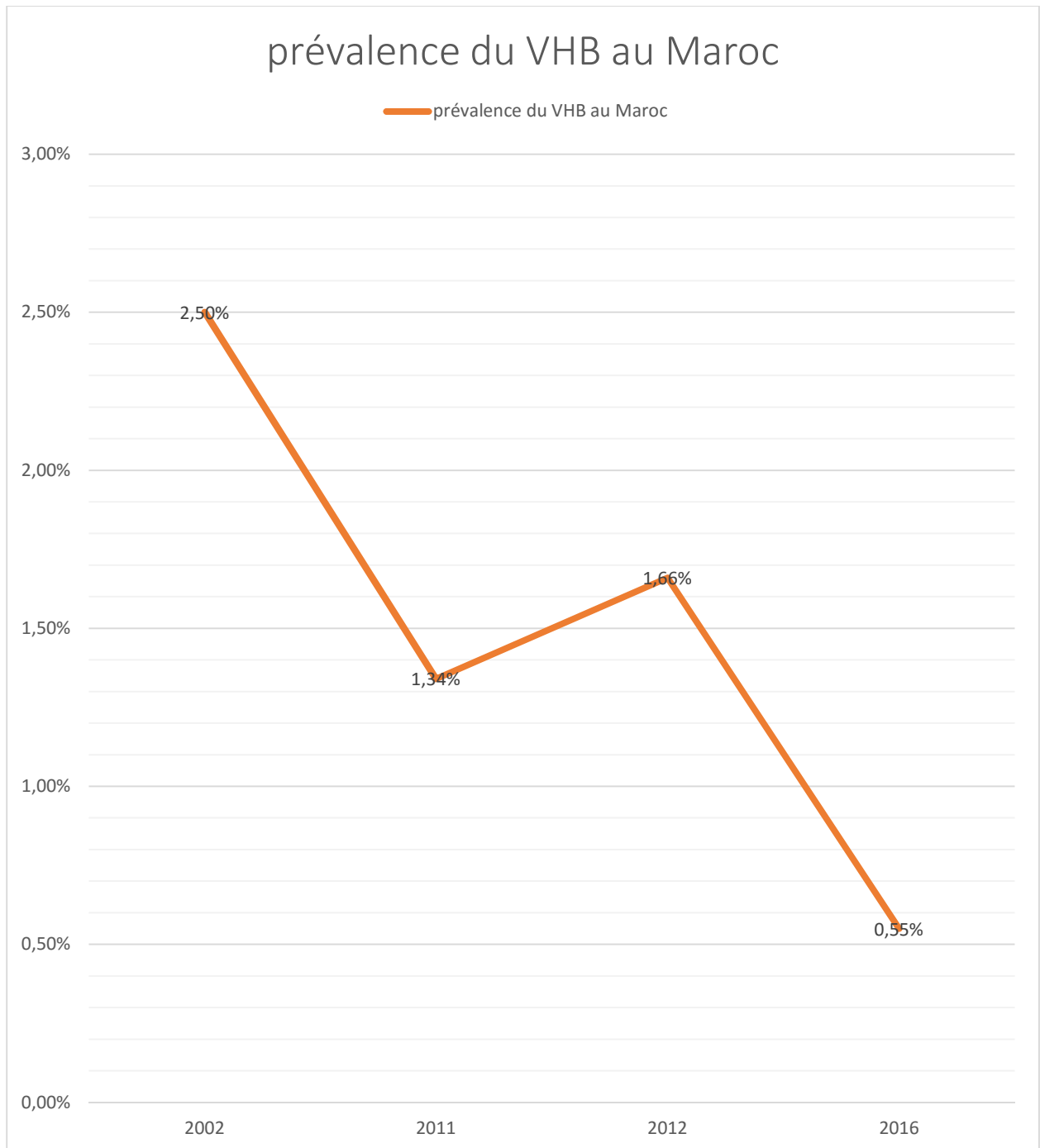
Le profil clinique des personnes dans notre étude n'est pas déterminé : sexe, statut familial, pays d'origine, profession, rapports sexuels à risque, homosexualité, usage de drogue en intra veineux, ATCD des IST, des soins dentaires, de transfusion ; dialyse, personnel médical, tatouage,...Plusieurs études indiquent que les comportements sexuels à risque sont parmi les principaux facteurs de risque de transmission du VHB (43.84%) [97].

En 2000, Meheus a affirmé qu'en Europe occidentale, la transmission de l'hépatite B se fait principalement par voie sexuelle, qui est un mode de transmission du VHB caractérisant les zones de faible endémicité, mais qui est de plus en plus important, dans les zones de fortes endémicités où les jeunes commencent à adopter un mode de vie occidental [98].

Le taux de prévalence dans cette étude a été 0,55%. Ce taux est très faible par rapport aux études nationales : la prévalence de l'hépatite B chez les donneurs de sang au Maroc qui est de 1,34% avec un minimum enregistré à El Jadida (0,43 %) et un maximum observé à Errachidia (2,86 %) [99], et de 1,66% chez une population active marocaine lors d'une campagne de dépistage gratuit de l'hépatite B dans les 15 villes marocaines suivantes : Rabat, Salé, Kenitra, Casablanca, Eljadida, Mohammedia, Khouribga, Benslimane, Berrechid, kalaat sraghna, Safi, Settat, Béni Mellal, Marrakech et Agadir [100].

**Tableau VII : Prévalence de l'hépatite B au Maroc selon différentes études nationales:**

<b>Etude</b>	<b>Année</b>	<b>Auteurs</b>	<b>Prévalence duVHB</b>
Hépatite B chez la population des donneurs de sang auMaroc [93]	2002	Mrani S, Sakhsokh Y, Gille Y et al	2,5%
Hépatite B chez la population des donneurs de sang auMaroc [99]	2011	B. Adouani, R. Alami, A. Laouina	1,34%
Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B et l'évaluation des facteurs de risque au Maroc [100]	2012	A. Sbai, W. Baha, H. Ougabrai	1,66%
Notre étude	2016	Laboratoire de Bactériologie Virologie Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech	0,55%



**Figure 15 : Prévalence de l'hépatite B au Maroc selon les études**

On note des prévalences élevées chez les populations à risque : 4,25% chez les patients consultants ou hospitalisés à l'hôpital Cheikh Zaid à Rabat [101], 2% chez les hémodialysés à Casablanca[95]

**Tableau VIII : Prévalence du VHB chez les populations à risque au Maroc**

Etude	Année	Auteur	Prévalence du VHB
Infections virales : VHC, VHB et VIH chez les hémodialyses, CHU Ibn-Rochd, Casablanca [95]	2005	Boulaajaj K, Younes Elomari Y, Elmaliki B et al	2%
Prévalence de l'hépatite B chez la population hospitalisée ou consultante à l'hôpital CHEIKH ZAID à Rabat [101]	2007	Bouinane Soumia, Choukairi et Benaouda	4,25%
Prévalence de l'hépatite B chez les professionnels de santé [94]	2008	Djeriri K. ; LAURICHESSE H. ; MERLE J et al	1%
Prévalence des marqueurs des hépatites B et C chez les malades hospitalisés avec des haut facteurs de risqué au Maroc [96]	2009	Atitar I, Achour J, Amrani L et al	15,8%

Le Maroc est un pays considéré, selon les données de l'OMS, comme ayant une prévalence intermédiaire de l'hépatite B.

En plus, l'étude comparative réalisée par André en 2000, entre différents pays du monde (Moyen Orient, Japon, Chine, Afrique subsaharienne et Afrique du Nord) a montré que la plupart des pays africains, tel que le Sénégal et l'Egypte, ont une endémicité élevée sauf le Maroc et la Tunisie qui font partie des zones d'endémicité intermédiaire.

Les résultats rapportés dans cette étude permettent de relater une faible endémicité, chez la population active, jeune marocaine.

Cette faible séroprévalence de l'hépatite B peut être expliquée par l'amélioration des conditions sanitaires et socioéconomiques, les campagnes de sensibilisation contre les IST et la prévention. Actuellement, le Maroc fait partie des pays qui ont adhéré au programme de l'OMS pour la vaccination contre le VHB depuis 1999. En plus, il a été décrit, qu'au Maroc, la couverture vaccinale des enfants de moins de 1 an est passée de 33% en 2000 à 93% en 2005 [102].

Le résultat de notre étude est en accord avec les données rapportées en Espagne, en France, et en Algérie, (tableau 9) qui montrent une baisse de la prévalence de l'AgHBs en raison de l'amélioration des conditions sanitaires locales et la systématisation de la vaccination contre l'hépatite B depuis 1995 [103].

**Tableau IX : Comparaison entre nos résultats avec des études internationales<sup>104, 105,106</sup>**

Etude	Année	Pays	Auteur	Prévalence du VHB
Prévalence des hépatites B et C en France en 2004 [104]	2004	France	Institut de veille sanitaire Saint-Maurice Cedex France	0,65%
Enquête régionale : 6 Wilayas Est de l'Algérie sur la prévalence de l'hépatite B [105]	2006	Algérie	Saadi Berkane	1,53%
Prévalence et facteurs de risque de transmission des hépatites virales B et C chez les couples mariés dans la wilaya d'Algérie [105].	2008	Algérie	Saadi Berkane	0,2%
Prévalence de l'AgHBs chez les Donneurs de Sang en Algérie [105].	2013	Algérie	Saadi Berkane	0,3%
La prévalence de l'hépatite B en Espagne [106].	2013	Espagne	José Antonio Muñoz-Gámez et Javier Salmerón	0,7%
Notre étude	2016	Maroc	Laboratoire de Bactériologie Virologie Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech	0,55%

Une baisse spectaculaire du taux d'infection par le VHB a été, également, réalisée en Asie Pacifique et en Afrique subsaharienne suite à l'introduction du vaccin contre l'hépatite B dans le programme national de vaccination. Le taux d'infection dans ces pays est passé de 8% à 1% [107].

De même pour les Etats-Unis où l'incidence a diminué de 78% entre 1990 et 2005 passant de 8,5 à 1,9 pour 100 000 habitants [108].

L'étude de la prévalence de l'AgHBs selon le sexe a montré une prédominance masculine quelle que soit la tranche d'âge, du fait de la large prédominance masculine en milieu militaire. Ces résultats sont en concordance avec ceux obtenus par une étude menée en Italie [109], ce même résultat a été trouvé auparavant par Alter et al en 2003 [110], par Shepard [111] et al et par Zarski en 2006 [112].

La recherche d'ADN et le génotypage n'a pas été réalisé sur les sérums des patients infectés par le virus de l'hépatite B dans notre étude. Mais d'autres études montrent par le test Lipa (Line Probe Assay) basé sur le principe d'hybridation inverse sur les sérums des patients infectés, l'existence de deux génotypes au Maroc : le génotype D (96,6%) et le génotype A (3,4 %) [100].

Ce résultat montre que le génotype D prédomine dans les échantillons analysés, ce qui confirme les résultats trouvés par Kitab et al en 2011 qui ont pu identifier chez des marocains atteints d'hépatite B chronique la présence du génotype D et du génotype A avec, respectivement, une prévalence de 90% et 10% [113].

Ces données concordent aussi avec celles de la littérature qui indique que le génotype D est fréquent au niveau des pays du bassin méditerranéen [114], [115].

La répartition des types de VHB à travers le monde est ubiquitaire. Mais puisque les génotypes reflètent l'évolution du VHB, leur distribution géographique n'est pas homogène. Les mouvements de populations, qui tendent à s'accroître favorisent les mélanges de génotypes.

Ainsi, vu la zone géographique qu'occupe le Maroc, les génotypes A amènent à explorer l'hypothèse d'une possible importation du virus de l'hépatite B de l'une des zones où prédomine ce génotype.

Les géotypes du VHB ont une distribution géographique distincte et influencent le résultat clinique de l'hépatite B y compris le risque du CHC [116].

Dans la littérature, le rôle des géotypes A et D dans la progression de la maladie reste controversé ; certaines études ont suggéré que le géotype D était associé à une évolution plus grave de l'infection, alors que d'autres suggèrent qu'il évolue plus lentement vers l'hépatite chronique [116].

En effet, selon une étude réalisée par Mayerat et al en 1999, le géotype D avait un faible pouvoir cancérogène. Cependant, des résultats tout à fait différents ont été trouvés par d'autres études (thakur et al 2002, Toan et al 2006) selon lesquelles, le géotype D était associé à une atteinte hépatique sévère par rapport au géotype A et serait un facteur prédictif d'évolution vers le CHC.

Au Maroc, où le géotype D est prédominant, seulement 12.8% des malades qui ont une tumeur hépatique sont porteur d'Ag HBs (Zekkouri et al 2007).

Et en fin, aucun lien n'a été retrouvé entre les géotypes A et D, et la sévérité de l'infection d'après une étude transversale réalisée par Halfon et al en 2002.

De manière générale, l'impact exact des géotypes A et D sur l'évolution de l'hépatite B est loin d'être établi, ce qui nécessite beaucoup plus d'études dans ce sens.

Par contre, en Asie qui est une zone de forte endémie, la majorité des études ont porté sur les géotypes B et C, puisqu'ils y sont les plus dominants. Suite à ces études, il a été démontré d'une façon pertinente et bien fondée qu'il existe une corrélation entre ces deux géotypes et l'évolution de l'hépatite virale B.

En effet, suite à deux études (chinoise et japonaise), il a été montré que le géotype B progresse plus lentement vers la cirrhose et le CHC que le géotype C [117], [118].

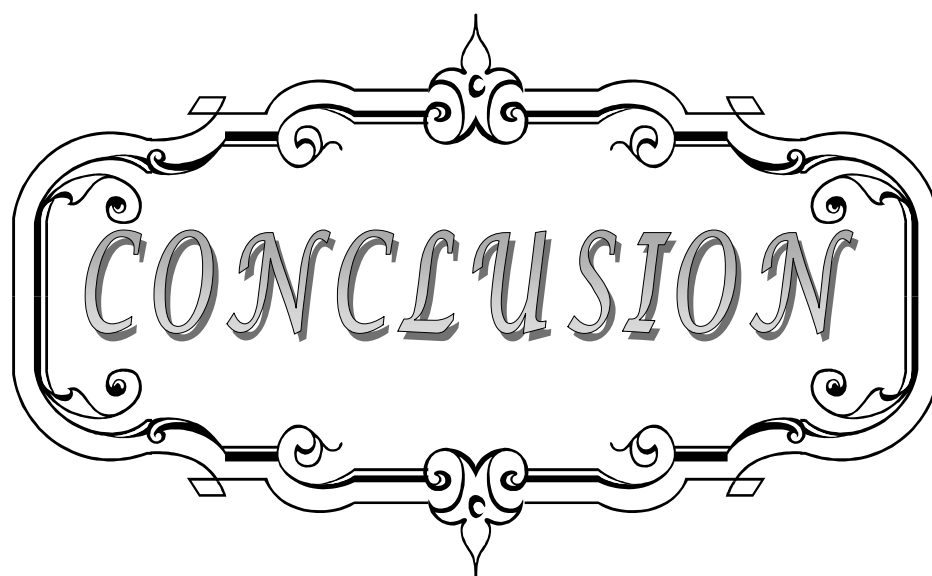
Une autre étude chinoise ayant porté sur la comparaison du degré de fibrose dans les deux géotypes (B et C), a montré que 42% des malades de géotype C contre 55% de géotype B avaient une fibrose minimale alors que 25% contre 19% avaient une fibrose avancée [119].

Il a été, aussi, démontré qu'au Taiwan, la survenue du CHC est associée à un âge précoce dans le génotype B et tardif dans le génotype C qui est caractérisé par une atteinte hépatique plus sévère [120].

Par ailleurs, le suivi régulier, sur plusieurs années, de 1536 malades porteurs du VHB a montré que le génotype peut avoir un effet important sur l'évolution de la maladie [121]. En effet, on a remarqué que le génotype C garde, au fil du temps, un risque de développement de CHC plus élevé, alors que le génotype F était associé à la survenue de CHC à un âge précoce.

En conclusion, on peut dire qu'il s'avère évident que le génotype a un effet non négligeable sur le profil évolutif de l'hépatite virale B.

L'influence des génotypes du VHB sur la réponse au traitement antiviral a été également étudiée. Les génotypes A et B ont été associés à une meilleure réponse à l'interféron par rapport aux génotypes C et D [122].



CONCLUSION

Le Maroc est situé parmi les pays à moyenne endémicité par l'OMS pour l'hépatite virale B. L'OMS estime la prévalence de l'HVB entre 2 et 2,5% chez la population générale.

Selon notre étude, menée de 2013 à 2015, la séroprévalence du VHB chez la population jeune active a été estimée à 0,55%.

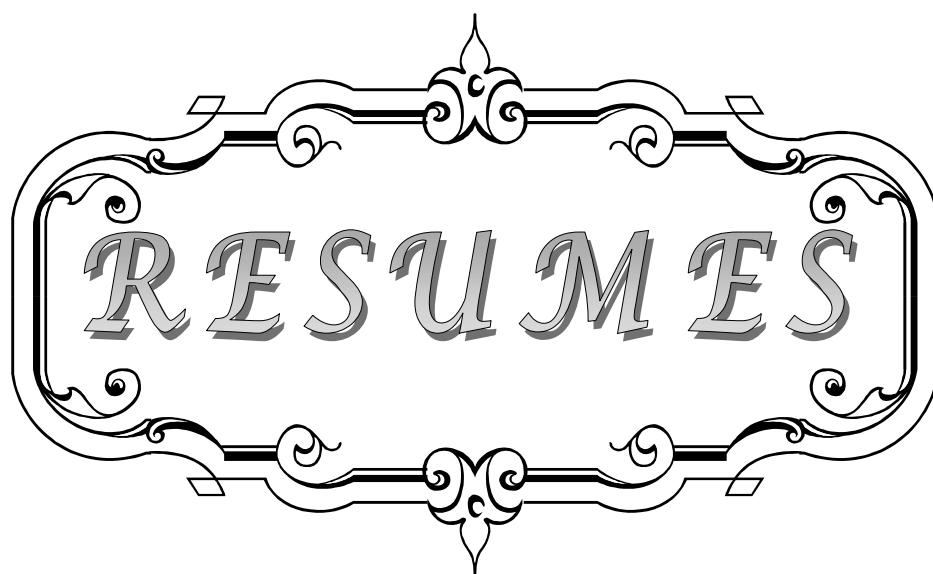
Ce résultat est d'une grande importance pour mesurer l'efficacité des stratégies de prévention, d'où la nécessité de renforcer les programmes d'information d'éducation et de communication en matière de VHB et de toutes les infections sexuellement transmissibles.

Le dépistage de l'hépatite B doit être systématique chez la femme enceinte, les sujets à risque. Cette approche est d'importance pour la détermination des porteurs chroniques du VHB qui va permettre de détecter la maladie à un stade précoce, augmentant ainsi les chances de guérison ou de stabilisation, car plusieurs personnes séropositives ne présentent aucun symptôme pendant des années, alors que le virus continue à se multiplier et à induire des lésions dans le foie, jusqu'à un stade de complications parfois graves qui se manifesteront tardivement. Le dépistage va permettre d'éviter d'autres contaminations en incitant les individus identifiés porteurs de ce virus, de prendre des dispositions pour éviter la propagation du virus.

La prévention de l'hépatite B doit faire l'objet de plans d'action à travers une stratégie nationale et une mobilisation pluridisciplinaire et pluri-professionnelle pour organiser les filières de prise en charge.

La stratégie adoptée par le Ministère de la Santé Marocain, inclut un programme de ciblage des efforts de prévention des hépatites, y compris la sensibilisation du public et la définition des exigences en matière de sécurité et de la promotion des normes de contrôle des infections dans les établissements de soins.

La prévention demeure la méthode la plus efficace pour contrôler avec succès l'infection par le VHB. C'est ainsi que la vaccination contre l'hépatite B a été introduit dans le calendrier national de vaccination PNI depuis 1999.



RESUMES

## Résumé

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) représente un problème majeur de santé publique dans le monde. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à plus de 2 milliards le nombre de personnes ayant été exposé à ce virus, soit environ 30% de la population mondiale, dont 18% en Afrique sub-saharienne et 41% en Asie, et dont 5% atteints d'infection chronique soit 300 à 350 millions. La prévalence du VHB est donc de 5,4 % à l'échelle mondiale, contre 1 % pour celle du Virus de l'immunodéficience humaine et 3 % pour celle du virus de l'hépatite C. Plus d'1 million d'entre eux décèdent chaque année des complications qui sont essentiellement la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Le diagnostic de portage du VHB (infection aiguë ou chronique) repose sur la recherche de l'antigène HBs dans le sérum des patients ; il est le témoin d'une infection récente ou ancienne par le VHB selon la présence ou l'absence d'autres marqueurs sérologiques (Ag HBe, anticorps anti-HBs, Ig totales et IgM anti-HBc et anticorps anti-HBe).

La détection et la quantification du génome du VHB (marqueur de réplication virale) peuvent être réalisées dans le sérum, le tissu hépatique ou dans les cellules mononuclées sanguines. Elles reposent classiquement sur les méthodes d'amplification de la cible, de type Polymérase Chain Reaction (PCR).

Le traitement de l'hépatite virale B (HVB) s'adresse aux patients porteurs d'une hépatite B associée à une réplication virale (ADN-VHB positif), une cytolysse (transaminases élevées) et à la présence sur la biopsie d'une activité nécrotico-inflammatoire et/ou d'une fibrose significative.

Malgré l'évolution récente des thérapeutiques antivirales, le traitement de l'hépatite B chronique est difficile et coûteux, et la prévention de l'infection par le VHB par une politique vaccinale systématique et les mesures de prévention reste actuellement la meilleure option pour réduire la morbidité et la mortalité par insuffisance hépatique et cancer du foie.

Le Maroc est jusqu'à présent considéré, selon les données de l'OMS, comme ayant une prévalence intermédiaire de l'hépatite virale B. Actuellement, peu d'études relatent

l'épidémiologie du VHB au Maroc. L'objectif de cette étude est l'évaluation de la prévalence de l'infection par le VHB chez une population active marocaine à Marrakech, et la comparer aux études nationales et internationales.

Un effectif de 20192 personnes, de la population générale jeune, a subi un dépistage de l'AgHBs par le test immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) sur Automate Architect de Abbott, et a permis d'estimer le taux de séroprévalence du portage de l'AgHBs à 0,55%.

Ces données sont d'un intérêt considérable pour le diagnostic et le pronostic, ainsi que pour la décision thérapeutique, et peuvent constituer la base pour l'élaboration d'une stratégie nationale pour la prévention de la transmission du VHB.

## Abstract

Viral hepatitis B (HBV) is a major public health problem worldwide. Indeed, the World Health Organization (WHO) estimates that more than 2 billion the number of people who have been exposed to this virus, about 30% of the world population, 18% in sub-Saharan Africa and 41% in Asia, of which 5% with chronic infection or 300–350 million. So the HBV prevalence is 5.4% globally, against 1% for the HIV and 3% for hepatitis C. More than 1 million of them die each year complications essentially cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

The diagnostic of HBV(recent or chronic infection) relies on research HBs antigen in the serum of patients, it is the witness of a recent or past infection with HBV according to the presence or absence of other serological markers (Hbe Ag, anti-HBs Ig and total anti-HBc and anti-HBe antibody IgM) but they does not provide information on the status of viral replication.

The detection and quantification of HBV genome (replication of viral marker) can be performed in serum, liver tissue or in blood mononuclear cells. They typically based amplification methods: Polymerase Chain Reaction (PCR).

The treatment of viral hepatitis B is for patients with hepatitis B associated with viral replication (HBV DNA positive), cytolysis (elevated transaminases) and presence on biopsy of an activity necroinflammatory or significant fibrosis.

Despite the recent antiviral therapeutics, treatment of chronic hepatitis B is difficult and expensive, and the prevention of HBV infection through routine immunization policy and prevention measures currently remains the best option for reducing morbidity and mortality from liver failure and liver cancer.

Morocco is considered far, according to WHO data, such as having an intermediate prevalence of viral hepatitis B.

Currently, few studies relate the epidemiology of hepatitis B (HBV) in Morocco. The objective of this study was the evaluation of the HBV infection prevalence in a Moroccan workers population, and compare with national and international studies.

A total of 20192 individuals were screened for HBsAg. HBV screening was conducted by immunoassay chemiluminescent microparticle (CMIA) PLC (Abbott Architect) and with a prevalence rate of HBsAg estimated at 0.55%.

These data are of interest for the diagnosis and prognosis, and therapeutic decision, and can be for the development of an eventual national strategy for the prevention of the transmission of HBV.

## خلاصة

يعتبر مرض الالتهاب الكبدي B مشكلة صحية عالمية. تشير تقارير منظمة الصحة العالمية على أن أكثر من مليارين شخص معرضون لهذا الفيروس يعني حوالي 30 في المئة من سكان العالم. تتركز 18 في المئة منهم بأفريقيا جنوب الصحراء و40 في المئة بآسيا. ومنهم 5 بالمئة مصابون بالتهاب كبدي مزمن يعني حوالي 300 إلى 350 مليون شخص. يموت أكثر من مليون منهم سنويا بمضاعفات هذا المرض وأهمها تلف الكبد وسرطان الكبد. تقدر نسبة انتشار هذا المرض في العالم ب 5.4 في المئة في حين إن نسبة انتشار مرض الالتهاب الكبدي "س" هي 3 في المئة و 1 في المئة بالنسبة لمرض فقدان المناعة المكتسبة السيدا.

نلجأ إلى البحث عن المولد المضاد Ag HBS في مصل المرضى من أجل تشخيص هذا المرض. ونقوم بالبحث عن مولدات المضاد ومضادات الأجسام Ag HBe، Ac HBe، Ac HBS، من أجل معرفة إذا كانت العدوى حديثة أو قديمة لكن هذا البحث لا يوفر أي معلومات عن حالة تكاثر الفيروس.

ولكشف وتقدير حالة نمو وتطور الفيروس نقوم بالبحث في المصل، أنسجة الكبد أو في الخلايا الدموية وحيدة النوى عن الجينوم ADN الالتهاب الكبدي B وهي عادة تعتمد على طريقة التضخيم الهدف (PCR).

يقتصر علاج الالتهاب الكبدي B على المرضى الحاملين للفيروس في حالة تكاثر. أو في حالة وجود دليل على انحلال خلايا الكبد وذلك بارتفاع أنزيمات الكبد. أو وجود تلف والتهاب بتحليل خزعة الكبد أو ما يعادله عن طريق تقييم حالة الكبد.

تبقى تكاليف علاج الالتهاب الكبدي B المزمن باهظة و صعبة و مكلفة للغاية رغم التطور الحالي في علاج مضادات الفيروسات. لذلك تعتبر الوقاية عن طريق اتخاذ تدابير وقائية منها تعميم التلقيح والحملات التحسيسية الخيار الأمثل للحد من المضاعفات والوفيات الناجمة عن هذا المرض منها تلف الكبد وسرطان الكبد.

يعتبر المغرب لحد الآن وفقا لبيانات منظمة الصحة العالمية، من بين الدول التي فيها نسبة انتشار الالتهاب الكبدي ب متوسطة. ويوجد بالمغرب حاليا قليل من الدراسات التي تتمحور حول معدل انتشار وباء الالتهاب الكبدي

ب. لهذا فان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم نسبة انتشار هذا المرض لدي ساكنة ناشطة بمراكش ومقارنتها

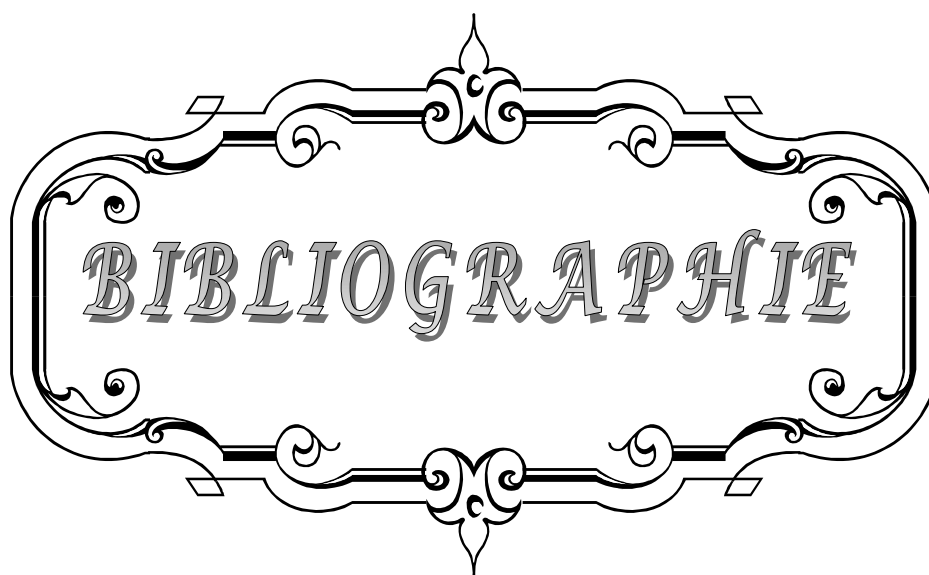
بالدراسات الوطنية والدولية.

لقد تم في هذه الدراسة فحص ما يعادل 20192 شخص. واجري هذا الفحص بواسطة تقنية الكيمياء

الضوئية الجزئية وتقدر نسبة الانتشار في هذه الدراسة ب 0.55 في المئة.

تشكل هذه المعطيات اساسا لوضع إستراتيجية وطنية واتخاذ تدابير وقائية من اجل الحد من انتشار هذا

الوباء.



*BIBLIOGRAPHIE*

1. **Alter HJ, Blumberg BS.**  
Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen)  
Blood 1966; 27: 297-309.
2. **Blumberg B.S et al.**  
A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's syndrome Leukemia and Hepatitis.  
Annals of Internal Medicine. 1967, 924-931.
3. **Denis A.**  
L'hépatite B aiguë en France : aspects épidémiologiques.  
Hépto-Gastro 2006; 13: 51-61.
4. **Wagner A, Denis F, Ranger-Rogez ET all.**  
Génotype du virus de l'hépatite B.  
Immuno-analyse et Biologie spécialisée 2004 ; 19 : 330-342.
5. **Schaefer S.**  
Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes.  
World Journal of Gastroenterology 2007 ; 13: 14-21.
6. **Ayari R, Gorgi Y, Aouadi H, Ayed-Jendoubi S, Ayed K.**  
La PCR dans la détection de l'ADN du virus de l'hépatite B : choix des amorces.  
Immuno-analyse et biologie spécialisée 2006 ; 21 : 308-313.
7. **Zoulim F.**  
Les mutations du Virus de l'hépatite B.  
4ème journée annuelle du Gemhep-Paris. 20-janvier-2000.
8. **Patient R. Hourieux C.**  
Roingard P.  
Morphogenèse du virus de l'hépatite B.  
Virologie 2008 ; 12: 453-464.
9. **Gerlich WH, Lu X, Heermann KH.**  
Studies on the Attachment and Penetration of Hepatitis-B Virus.  
JHepatol 1993; 17: 10-14.4
10. **Bruss V.**  
Hepatitis B virus morphogenesis.  
World J Gastroenterol 2007; 13: 65-73.

11. **Seitz S, Urban S, Antoni C et al.**  
Cryo-electron microscopy of hepatitis B virions reveals variability in envelope capsid interactions.  
EMBO J 2007; 26: 4160–4167.
12. **Hilmer J K, Zlotnick A and Bothner B.**  
Conformational Equilibria and Rates of Localized Motion within Hepatitis B Virus Capsids.  
J. Mol. Biol. 2008; 375: 581–594.
13. **Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G.**  
Occult hepatitis B virus infection.  
Journal of Hepatology 2007; 46: 160–170.
14. **Dény P, Zoulim F.**  
Hepatitis B virus: From diagnosis to treatment.  
Pathologie Biologie 2010 ; 58: 245–253.
15. **Ben Slama N, Si Ahmed SN, Zoulim F.**  
Quantification de l'antigène HBs : signification virologique.  
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2010 ; 34 : 112–118.
16. **Zoulim F, Lucifora J, Arzberger S et al.**  
Hepatitis B virus X protein is required for productive infection of human hepatocytes.  
Journal of Hepatology 2010; 52: 43–54.
17. **Bruss V, Ganem D.**  
The role of envelope proteins in hepatitis B virus assembly.  
Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 1059–1063
18. **Roque-Afonso AM, Ferey M.P, Belkhiri D et al.**  
Les mutants de l'Ag HBs : prévalence, impact diagnostique ET clinique.  
Pathologie Biologie 2005; 53: 563–568.
19. **Gallina A, Bonelli F, Zentilin L, Rindi G, Muttini M, Milanese G.**  
A recombinant hepatitis B core antigen polypeptide with the protamine-like domain deleted self-assembles into capsid particles but fails to bind nucleic acids.  
J Virol 1989 ; 63: 4645–4652.
20. **Messageot F, Salhi S, Lainé S, Rossign J M.**  
L'antigène e du virus de l'hépatite B (HBe) : une protéine encore énigmatique.  
Virologie 2001; 5: 183–193.

21. **Tong S, Li J, Vivitski L, Trépo C.**  
Active hepatitis B virus replication in the presence of anti-HBe is associated with viral variants containing an inactive pre-C region *Virology* 1990; 176: 596–603.
22. **Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D.**  
Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34:617–624.
23. **Wang J, Lee AS, Ou JH.**  
Proteolytic conversion of hepatitis B virus e antigen precursor to product occurs in a postendoplasmic reticulum compartment. *J Virol* 1991 ; 65: 5080–5083.
24. **Zoulim F.**  
Nouveaux tests virologiques et leurs applications dans la prise en charge de l'hépatite B chronique. *Presse Med.* 2006; 35: 317–326.
25. **Zoulim, Seeger C.**  
Reverse transcription in hepatitis B viruses is primed by a tyrosine residue of the polymerase. *J Virol* 1994; 68: 6–13.
26. **Radziwill G, Tucker W, Schaller H.**  
Mutational analysis of the hepatitis B virus P gene product: domain structure and RNase H activity. *J Virol* 1990; 64: 613–620.
27. **Stuyver LJ, Locamini SA, Lok A, et al:**  
Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001; 33: 751–757.
28. **Kim JH, Sohn SY, Benedict Yen ST, Ahn BY.**  
Ubiquitin-dependent and -independent proteasomal degradation of hepatitis B virus X protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008; 366:1036–1042.
29. **Wei Y, Neuveut C, Tiollais P, Buendia MA.**  
Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene. *Pathologie Biologie* 2010 ; 58: 267–272.
30. **Zoulim F, JL Gaudin JL, Trepo C.**  
Structure des virus de l'hépatite B et delta.

- Immunoanal Biol Spec 1991 ; 26: 11–16.
31. **Dubois F, Roingard P.**  
Biologie du virus de l'hépatite B.  
Médecine thérapeutique 1998 ; 1 : 5–12.
32. **Hurax J M. Virologie.**  
Faculté de médecine Pierre et marie curie,  
Université Paris–VI. DCEM1: 2006–2007.
33. **Le Duff Y, Blanchet M, Sureau C.**  
The pre-S1 and antigenic loop infectivity determinants of the hepatitis B virus envelope proteins are functionally independent.  
J Virol. 2009 ; 83: 12443–12451.
34. **Werle B, Zoulim F.**  
Nouveaux traitements de l'hépatite B et techniques d'étude de la résistance virale.  
Immunoanal Biol spec. 2001 ; 16: 158–168.
35. **Ducancelle A, Servant–Delmas A, Beuvelet T et all.**  
Résultats de trois méthodes pour la détection de la mutation précore G1896A du virus de l'hépatite B chez les donneurs de sang français : PCR temps réel, séquençage et test Inno–LIPA.  
Pathologie Biologie 2011 ; 59: 21–27.
36. **Ajana F.**  
Les variants du virus de l'hépatite B virale.  
Journal de pédiatrie et de puériculture 2006 ; 19:52–55.
37. **Kew MC.**  
Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus–induced hepatocellular carcinoma.  
Pathologie Biologie 2010; 58: 273–277.
38. **Hepatitis B,**  
World Health Organization Department of Communicable Diseases Surveillance and Response.
39. **Andre, F**  
("Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa.  
«Vaccine 18 Suppl 1: S20–2 (2000).

40. **Zarski, J. P**  
"Epidémiologie de l'hépatite chronique B.  
" Presse Médicale (La) 35(2) : 304–307 (2006).
41. **Liu, J. and D.**  
Fan "Hepatitis B in China."  
Lancet 369(9573): 1582–3(2007).
42. **Lin, X., N. J. Robinson, et al**  
"Chronic hepatitis B virus infection in the Asia–Pacific region and Africa: review of disease progression."  
J Gastroenterol Hepatol 20(6) : 833–43 (2005).
43. **Trépo, C., P. Merle, et al**  
Hépatites virales B et C(2006).
44. **Liaw YF, Chu CM.**  
Hepatitis B virus infection.  
Lancet 2009 ; 373 : 582–592.
45. **Denis, F., C.**  
Trépo Virus des hépatites B et Delta(2004).
46. **Ducancelle A, Pivert A, Lunel–Fabiani F.**  
Les mutants précore et du promoteur basal du core du virus de l'hépatite B.  
Virologie 2011 ; 15: 100–114.
47. **Shapiro, C. N**  
"Epidemiology of hepatitis B."  
Pediatr Infect Dis J 12(5): 433–7 (1993).
48. **Antona, D**  
« L'hépatite B en France : aspects épidémiologiques et stratégies vaccinales. »  
24<sup>e</sup> Journée nationale de formation continue en hépato–gastroentérologie (2006).
49. **Mast, E. E., C. M. Weinbaum, et al**  
"A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults.  
" MMWR Recomm Rep 55(RR–16) : 1–33 ; quiz CE1–4 (2006).

50. **Réunion de consensus Vaccination contre le virus de l'hépatite B.**  
Paris, ANAES, INSERM(2003).
51. **Pol, S**  
«Epidémiologie et histoire naturelle de l'hépatite B»  
Revue du praticien (La) ,55(6) : 599–606(2005).
52. **Lesmana, L.A., N.W.Y. Leung, et al**  
"Hepatitis B: overview of the burden of disease in the Asia–Pacific region." Liver International 26: 3–10(2006).
53. **Lavanchy, D**  
"Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures."  
J Viral Hepat 11(2): 97–107. (2004).
54. **Progress in preventing hepatitis B through universal infant vaccination: China, 1997–2006.** Wkly Epidemiol Rec 82(24) : 209–16 (2007).
55. **Buffet C.**  
Hépatite chronique virale B.  
Revue Française des Laboratoires 2003 ; 358 : 31–37.
56. **FLASH INFO.**  
Hépatite B : mieux la connaître pour mieux la traiter.  
Journal de pédiatrie ET de puériculture 2006 ; 19: 340–343.
57. **Sulkowski M.S.**  
Viral hepatitis and HIV coinfection.  
J Hepatol ; 48: 353–367 (2008).
58. **Organisation mondiale de la Santé Genève.**  
Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile.  
[www.who.int/vaccines-documents](http://www.who.int/vaccines-documents). 2001.
59. **Hillaire S.**  
Infection occulte par le virus de l'hépatite B.  
Hépatogastro; 13: 87–90 (2006).

60. **Niederhausera C, Mansouri Taleghania B, Graziana M.**  
Blood donor screening: how to decrease the risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus? *SWISS MeD Wkly* ; 138: 134-141 (2008).
61. **Thibault V.**  
Infections nosocomiales dues au virus de l'hépatite B. *Anales de Biologie clinique* 2001 ; 59 : 12-18.
62. **Ajana F.**  
L'hépatite virale B, encore et toujours d'actualité. *Archives de Pédiatrie*. 2006; 13:1269-1274.
63. **Hui AY, Hung LCT, Tse PCH.**  
Transmission of hepatitis B by human bite—Confirmation by detection of virus in saliva and full genome sequencing. *Journal of Clinical Virology* 2005 ; 33: 254-256.
64. **Sifer C, Cassuto G, Poncelet C et al.**  
Risques de l'assistance médicale à la procréation en cas d'infection par le VIH, les virus des hépatites C ou B. Qu'apporte la loi française par l'arrêté de 2001 ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2003 ; 31 : 410-421.
65. **Kammerlander R, Zimmermann H.**  
Transmission de l'hépatite B. *Sozial- und Präventivmedizin* 1998 ; 43 : 105-107.
66. **Organisation Mondiale de la santé**  
Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile .Lignes directrices relatives à l'organisation générale, notamment à l'information destinée aux agents de santé et aux parents. Genève, (2001).
67. **ÉMILE C.**  
Actualités sur le VHB.  
*OptionBio* 2009 ; 414 : 16-17.
68. **Pol S.**  
Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B.  
*Presse Med* 2006 ; 35: 308-316.

69. **Asselah T, Lada O, Boyer N et al.**  
Traitement de l'hépatite chronique B.  
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2008 ; 32 : 749-768.
70. **Pawolovsky J M.**  
Les techniques virologiques de diagnostic et de suivi de l'hépatite B.  
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2008 ; 32 : 56-63.
71. **Chevaliez, S., J. M. Pawolovsky**  
« Dépistage et diagnostic des hépatites B et C » La revue du praticien 55 : 615-623  
(2005).
72. **Pol, S., F. Dubois, et al**  
Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus), Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (2001).
73. **ÉMILE C.**  
Le point sur l'hépatite B.  
OptionBio. 2008; 402: 10-12.
74. **Chemin I, Zoulim F.**  
Hepatitis B virus induced hepatocellular carcinoma.  
Cancer Letters 2009 ; 286: 52-59.
75. **Barraud H, Bronowicki JP, Mougénel JL et al.**  
Vaccination contre l'hépatite B en France. Hépatogastro 2000; 7: 271-278.
76. **Vochelle V, Trepo C, Merle P.**  
Traitement des hépatites virales chroniques.  
Réanimation 2007 ; 16 : 618-625.
77. **Kahloun A, Bourlière M, Zoulim Z.**  
Bithérapie par analogues dans le traitement de l'hépatite chronique B : de novo ou en cas d'échec, Gastroentérologie Clinique et Biologique 2010 ; 34 : 126-135.
78. **Trépo C, Zoulim F.**  
Traitement de l'hépatite B : progrès attendus.  
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2009 ; 33 : 811-817.

79. **Zoulim F.**  
Données actuelles sur le traitement de l'hépatite B chronique.  
Presse Med. 2008 ; 37: 287-293.
80. **Zarski JP.**  
Influence du traitement sur l'évolution à long terme de l'hépatite chronique B.  
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2010 ; 34: 109-111.
81. **Zarski JP, Leroy V.**  
Le patient atteint d'hépatite chronique B non contrôlé.  
Gastroentérologie clinique et biologique 2008 ; 32: 7-11.
82. **Fournier C, Zoulim F.**  
Associations thérapeutiques dans la prise en charge des hépatites chroniques B.  
Gastroentérologie clinique et biologique 2008 ; 32 : 42-49.
83. **Halfon P, Pol S, Bourlière M, Cacoub P.**  
Les génotypes du virus de l'hépatite B Implications cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques.  
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2002 ; 26 : 1005-1012.
84. **Lamoril J, Bogard M, Deybach JC ET all.**  
Biologie moléculaire et microbiologie clinique en 2007. Les applications et leur avenir -  
Partie 2.  
Immuno-analyse et biologie spécialisée 2007 ; 22 : 73-94.
85. **Muszlak M, Lartigau-Roussin C, Farthouat L et al.**  
Vaccination de l'enfant contre l'hépatite B à Mayotte, île française des Comores.  
Archives de pédiatrie 2007 ; 14 : 1132-1136.
86. **Pillonel, J., S. Laperche**  
« Risque résiduel de transmission du VIH, du VHC et du VHB par transfusion sanguine  
entre 1992 et 2002 en France et impact du dépistage génomique viral» Bulletin  
Epidémiologique Hebdomadaire, 48 : 233-6 (2003).
87. **Degos F.**  
Vaccination contre l'hépatite B.  
Presse Med 2006 ; 35: 347-352.

- 88. Michel ML, Tiollais P.**  
Hepatitis B vaccines: Protective efficacy and therapeutic potential.  
Pathologie Biologie 2010 ; 58 : 288–295
- 89. Hanslik T, Valleron A–J, Flahault A.**  
Évaluer le rapport bénéfices/risques de la vaccination contre l'hépatite B en France en 2006.  
La revue de médecine interne 2006 ; 27 : 40–45.
- 90. Pineau P, Tiollais P.**  
La vaccination : A tout majeur dans la lutte contre le cancer du foie induit par le virus de l'hépatite B.  
Pathologie Biologie 2010 ; 58 :444–453.
- 91. Gaudelus J.**  
Mobiliser les parents pour la vaccination de leurs enfants contre l'hépatite B : le rôle du pédiatre.  
Archives de Pédiatrie 2010 ; 17: 6–13.
- 92. Abedi F, Madani H, Asadi A et al.**  
Significance of blood–related high–risk behaviours and horizontal transmission of hepatitis B Virus in Iran.  
Arch Virol 2011 ; 156:629–635.
- 93. Mrani S, Sakhsokh Y, Gille Y et al.**  
Épidémiologie de l'infection par les hépatites virales B et C.  
Cah Med 2002 ; 4:87–88.
- 94. Djeriri K. ; LAURICHESSE H. ; MERLE J et al.**  
Occupational medicine (Oxford) Y. 2008 ; 6: 419–424.
- 95. Boulaajaj K, Younes Elomari Y, Elmaliki B et al.**  
Infections virales : VHC, VHB et VIH chez les hémodialyses, CHU Ibn–Rochd, Casablanca.  
Néphrologie & Thérapeutique 2005 ; 1 : 274–284,
- 96. Atitar I, Achour J, Amrani L et al.**  
Prevalence of hepatitis B and C markers in high risk hospitalized patients in Morocco.  
Viral hepatitis / Arab Journal of Gastroenterology 2009; 10: 61–71

97. **A. Sbaia, , W. Bahab, H. Ougabraib, T. Allaliab, N. Dersib, F. Lazaarb,**  
Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B et l'évaluation des facteurs de risque au Maroc 2012,
98. **Meheus A.**  
Teenagers' lifestyle and the risk of exposure to hepatitis B virus.  
Vaccine 2000; 18, 26–29.
99. **B. Adouani, R. Alami, A. Laouina, N. Bouhlal, A. Benahadi, S. Boulahdid, A. Tazi–Mokha, A. Mokhtari, A. Soulaymani, Abouyoub ,**  
Hépatite B chez la population des donneurs de sang au Maroc : comparaison de la prévalence de l'Ag HBs chez les différentes catégories de donneurs, a CRTS de Rabat, Rabat, Maroc, 2011.
100. **A. Sbai, W. Baha, H. Ougabrai, T. Allalia, N. Dersi, F. Lazaar, M.M. Ennaji b, A. Benjouad c, A. El Malki b, M. Hassar b, A. Benani par A. Sbai, W. Baha, H. Ougabrai, T. Allalia, N. Dersi, F. Lazaar, M.M. Ennaji b, A. Benjouad c, A. El Malki b, M. Hassar b, A. Benani,**  
Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B et l'évaluation des facteurs de risque au Maroc, 2012.
101. **Bouinane Soumia, Pr Choukairi et Pr Benaouda.**  
Prévalence de l'hépatite B chez la population consultante ou hospitalisée à l'hôpital CHEIKH ZAID à Rabat 2007.
102. **Barkat A, Braikat M, Lamdouar Bouazzaoui**  
Calendrier National de Vaccination évolution et perspectives. Centre National de Référence en Néonatalogie et en Nutrition – Hôpital d'Enfants de Rabat, Maroc. 2008.
103. **Ben Amora I, Rekika T, Hentatia N et al.**  
Facteurs influençant la prévalence de l'antigène HB chez des donneurs de sang tunisiens. Étude à propos de 275 300 donneurs de sang. Transfus Clin Biol 2009 ; 16, 283–349.
104. **Prévalence des hépatites B et C en France en 2004,**  
Journal de maladie infectieuse, édition mars 2007.
105. **Pr. Saadi Berkane,**

Gestion de L'Hépatite B au Maghreb (Algérie), Service de Gastro-entérologie, CHU Mustapha, Alger, 2015.

106. **José Antonio Muñoz-Gámez y Javier Salmerón,**  
Prevalencia de la hepatitis B y C en España: se necesitan más datos, Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. CIBERehd. Granada 2013.
107. **Lavanchy D.**  
Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11:97-107.
108. **Mast E, Weinbaum CM, et al.**  
A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-33.
109. **Romanò L, Paladini S, Tagliacarne C et al.**  
The changing face of the epidemiology of type A, B, and D viral hepatitis in Italy, following the implementation of vaccination. *Vaccine* 2009; 27, 3439-3442.
110. **Alter MJ.**  
Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003; 39: S64-69.
111. **Shepard CW, Simard DP, Finelli L et al.**  
Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006 ; 28: 112-25.
112. **Zarski JP.**  
Épidémiologie de l'hépatite chronique B. *Presse Med.* 2006 ; 35: 304-307.
113. **Kitab B, Essaid El Feydi A, Afifi R et al.**  
Hepatitis B genotypes/subgenotypes and MHR variants among Moroccan chronic carriers. *Journal of Infection* 2011; 63: 66-75.
114. **Kramvis A, Kew M, Guido F.**  
Hepatitis B Virus genotypes. *Vaccine* 2005; 23: 2409-2423.

115. **Norder H, Courouce AM, Coursaget P et al.**  
Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology* 2004; 47: 289–309.
116. **McMahon BJ.**  
The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009; 3:334–342.
117. **Orito E, Ichida T, sakugawa h et al.**  
Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic hepatitis B virus infection in japan; *hepatology* 2001; 34: 590–594.
118. **Ding X, Mizokami M, Yao G et al.**  
Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. *Intervirology* 2001; 44: 43–47.
119. **Chan H.L.Y et al.**  
Hepatitis B virus Genotype C is associated with more severe liver Fibrosis than genotype B. *Cinical gastroenterology and hepatology* 2009; 7: 1361–1366.
120. **Kao J.H et al.**  
Hepatitis B genotype Correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *gastroenterology* 2000; 118: 554–559.
121. **Livingston S et al.**  
Clearance of hepatitis B e Antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D and F. *Gastroenterology* 2007; 133: 1452–1457.
122. **Raimondi S, Maisonneuve P, Bruno S et al.**  
Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *J Hepatol* 2010; 52:441–449.

## قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها في كل الظروف والأحوال

بإذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

# نسبة انتشار مرض الالتهاب الكبدي ب بجهة مراكش

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2016 /05/26

من طرف

السيدة فاطمة باعدي

المزداة في 1989/10/20

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

فيروس الالتهاب الكبدي ب – نسبة انتشار – التشخيص – الوقاية

## اللجنة

الرئيس	ر. متاج	السيد
	أستاذ في علم الفطريات والطفيليات	
المشرف	س. زهير	السيد
	أستاذ في علم البكتيريا و الفيروسات	
الحكام	م. زياني	السيد
	أستاذ مبرز في طب الأمراض الباطنية	
	ل. ارسلان	السيدة
	أستاذة مبرزة في علم البكتيريا و الفيروسات	
	ع. بوخيرة	السيد
	أستاذ مبرز في الكيمياء الحيوية و علم السموم	