

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 90

**ASPECTS THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIFS
DE L'HEPATITE VIRALE B CHRONIQUE
A PROPOS DE 40 CAS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Sara RATBI

Née le 15 Janvier 1987 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Hépatite B chronique – Interféron pégylé – Analogues nucléosi(ti)ques –
ADN polymérase.

JURY

Mr. D. GHAFIR

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

Mr. A. ABOUZAHIR

Professeur de Médecine Interne

RAPPORTEUR

Mr. A. AOURARH

Professeur de Gastro-entérologie

Mr. Kh. ENNIBI

Professeur de Médecine Interne

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
العظيم

سورة البقرة: الآية: 32





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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYA OUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|-----------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |

47. Pr. HERMAS Mohamed Traumatologie Orthopédie
 48. Pr. TOLOUNE Farida* Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne
 50. Pr. AOUNI Mohamed Médecine Interne
 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* Radiologie
 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali Cardiologie
 53. Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale
 54. Pr. CHKOFF Rachid Pathologie Chirurgicale
 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH Pédiatrie
 56. Pr. HACHIM Mohammed* Médecine-Interne
 57. Pr. HACHIMI Mohamed Urologie
 58. Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
 59. Pr. MANSOURI Fatima Anatomie-Pathologique
 60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie
 61. Pr. SEDRATI Omar* Dermatologie
 62. Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia Anatomie-Pathologique
 64. Pr. ATMANI Mohamed* Anesthésie Réanimation
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM Néphrologie
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad Hématologie
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif Chirurgie Générale
 70. Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique
 71. Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
 72. Pr. BEZZAD Rachid Gynécologie Obstétrique
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi Biochimie et Chimie
 74. Pr. CHANA El Houssaine* Ophtalmologie
 75. Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
 76. Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
 77. Pr. FAJRI Ahmed* Psychiatrie
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* Chirurgie Générale
 79. Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
 80. Pr. NEJMI Maati Anesthésie-Réanimation
 81. Pr. OUAALINE Mohammed* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH Pharmacologie
 83. Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale
 85. Pr. BENOUDA Amina Microbiologie

86. Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
88. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
89. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
90. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
94. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
95. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
96. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
97. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
98. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
99. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

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

Mars 1994

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

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
146. Pr. BENZAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
150. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
152. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
153. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
154. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
157. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
159. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale

167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-ptisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

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

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
---------------------------	-------------

206. Pr. KHATOURI ALI* Cardiologie
 207. Pr. LABRAIMI Ahmed* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed* Pneumophtisiologie
 209. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie
 210. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie
 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie
 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
 213. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie
 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
 216. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
 218. Pr. EL OTMANY Azzedine Chirurgie Générale
 219. Pr. GHANNAM Rachid Cardiologie
 220. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie
 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation
 222. Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie
 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
 225. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia Neurologie
 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
 230. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
 231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie
 232. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
 234. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
 236. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 239. Pr. HSSAIDA Rachid* Anesthésie-Réanimation
 240. Pr. LACHKAR Azzouz Urologie
 241. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie
 242. Pr. MAFTAH Mohamed* Neurochirurgie
 243. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie
 245. Pr. NASSIH Mohamed* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouada	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique

291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia Pédiatrie
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* Anatomie Pathologique
 294. Pr. AMEUR Ahmed * Urologie
 295. Pr. AMRI Rachida Cardiologie
 296. Pr. AOURARH Aziz* Gastro-Entérologie
 297. Pr. BAMOU Youssef * Biochimie-Chimie
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima Rhumatologie
 300. Pr. BENZEKRI Laila Dermatologie
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* Gastro-Entérologie
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya Anatomie Pathologique
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya Psychiatrie
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim * Chirurgie Générale
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra Pédiatrie
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair Chirurgie Pédiatrique
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed Urologie
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila Gynécologie Obstétrique
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed * Dermatologie
 310. Pr. EL MANSARI Omar* Chirurgie Générale
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid Chirurgie Générale
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai Gynécologie Obstétrique
 313. Pr. HADDOUR Leila Cardiologie
 314. Pr. HAJJI Zakia Ophtalmologie
 315. Pr. IKEN Ali Urologie
 316. Pr. ISMAEL Farid Traumatologie Orthopédie
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab* Traumatologie Orthopédie
 318. Pr. KRIOULE Yamina Pédiatrie
 319. Pr. LAGHMARI Mina Ophtalmologie
 320. Pr. MABROUK Hfid* Traumatologie Orthopédie
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* Gynécologie Obstétrique
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* Cardiologie
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid Traumatologie Orthopédie
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid* Médecine Interne
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah Oto-Rhino-Laryngologie
 326. Pr. RACHID Khalid * Traumatologie Orthopédie
 327. Pr. RAISS Mohamed Chirurgie Générale
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* Pneumophtisiologie
 329. Pr. RHOU Hakima Néphrologie
 330. Pr. SIAH Samir * Anesthésie Réanimation
 331. Pr. THIMOU Amal Pédiatrie
 332. Pr. ZENTAR Aziz* Chirurgie Générale
 333. Pr. ZRARA Ibtisam* Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie

374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOouSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAARouSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGouBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUazzANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FARouDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADouANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMouCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448.Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique

449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhousain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie

490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie

Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamyra	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamyra	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** *Enseignants Militaires***

Dédicaces





A mes chers parents,

A ma très chère mère, c'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

Tu m'as apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Tu as veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

A mon très cher père, merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir.

C'est grâce à ALLAH puis à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.





Mes chers parents,

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.

A ma tres chere soeur imane et son mari monssef,

En témoignage de l'immense affection que je vous porte, je vous dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur du monde.

A mon tres cher frere marouane,

Tu es mon frère, mon ami et mon confident, tu as toujours su m'encourager. Chère frère, aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait exprimer tout l'amour que je te porte.





A ma tres chere grand mere zerouala,

Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je te dois.

Que dieu te préserve et t'accorde santé et prospérité.

A mon regretté grand-père Maternel

A mes regrettés grands-parents Paternelles

Que dieu ait leurs âmes en sa sainte miséricorde.

A la mémoire de mon très cher oncle ABDELLATIF

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...

Ton visage gai et souriant...

Ta tendresse infinie...

Et ton amour incomparable...

Resteront à jamais gravés dans mon cœur...

J'aurais tant aimé que tu sois présent en ce jour.





A mes tantes et mes oncles

A mes cousins et cousines,

*En gage de témoignage de mes sentiments et nos souvenirs partagés,
je vous dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de bonheur.*

Aux familles : RATBI et BORKI

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect
le plus profond et mon affection la plus sincère.*

Avec tous mes vœux de bonheur et santé





A Dr Youness Dehayni

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes
sentiments les plus profonds.*





A ma chère Amie Mounia EL BOUKHARI

Mon amie et ma soeur, qui a toujours été présente pour moi, pour sa générosité, sa bonté, sa gentillesse et toutes ces belles choses qui la rendent spéciale et unique.

A mes chers amis et collègues

Sarah Sabur, Rohand Karima, Rais Meryem, Rahmoun Houda, Raqui Aniss, Reda Mounir, Fatima Zahra Rhouni.

*A tous ceux qui ont participé de loin
ou de près à la réalisation de ce travail.
Et à tous ceux que j'ai omis de citer*



Remerciements





A Notre Maître Et Président De Thèse

Monsieur le professeur : GHAFIR DRISS.

Chef de service de Medecine interne B à l'HMI Med V

L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines. Veuillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.





A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse

Monsieur le professeur : ALI ABOUZAHIR

Professeur de médecine interne B à l'HMI Med V.

Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette thèse.

Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour votre douceur, votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect.





A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur AZIZ AOURAGH

Professeur de Gastro-Entérologie à l'HMI Med V

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la spontanéité de votre accueil.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.





À notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur KHALID ENNIBI

Professeur de Médecine interne A à l'HMI Med V

Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.

Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour votre compétence.





A Dr. EL QOTNI MOHAMMED

Merci pour vos efforts inlassables, votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail.





Sommaire



INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
1/Cadre d'étude	5
2/Critères d'inclusion	5
3/Critères d'exclusion	5
4/Méthodologie du travail	5
RESULTATS	7
I/Données démographiques	8
1/Répartition selon l'âge	8
2/Répartition selon le sexe	9
II/ Facteurs de risque associés	10
III/Délai entre la date de diagnostic et le traitement de l'HVB chronique	11
IV/Virologie	12
1/Répartition selon le profil sérologique	12
2/Détermination de la charge virale initiale	13
3/ Sérologie VHD	14
4/ Co-infection HVB et HVC, VIH.....	14
V/ Biologie	14
VI/ Histologie	15
1/Moyens d'étude histologique.....	15
2/Répartition selon le degré initial de fibrose hépatique.....	15
VII/ Traitement	18
1/Modalités thérapeutiques.....	18
a-Traitement de première ligne	18
b-Traitement de deuxième ligne	19
2/Tolérance du traitement antiviral	20
a-Les effets secondaires du traitement antiviral.....	21
b-Influence des effets secondaires sur l'observance thérapeutique	23

VIII/Evolution	24
1/Réponse virale soutenue.....	25
2/Echecs thérapeutiques	26
3/Rechute	29
4/Mortalité.....	30
DISCUSSION	31
I-Epidemiologie	32
1/Agent causal : (Rappel virologique)	32
2/Modes de transmission	35
a/ La transmission sexuelle	35
b/La transmission parentérale	36
c/La transmission horizontale	37
d/La transmission périnatale	37
3/ Données épidémiologiques	38
a/ La situation dans le monde	38
a-1/Les zones de forte endémie.....	39
a-2/Les zones de moyenne endémie.....	40
a-3/Les zones de faible endémie.....	40
b/La situation au MAROC.....	41
II/ Histoire naturelle de l'infection par le VHB	41
III/ Bilan pretherapeutique	43
1/Enquête clinique	43
2/Bilan virologique	43
a/Profil virologique	43
b/ Charge virale.....	45
c/ Quantification de l'Ag HBs	46
c-1 Technique utilisée pour le dosage de l'Ag HBs	46
c-2 Intérêt	46

3/Histologie.....	47
a/ Ponction biopsie hépatique :	47
a-1/ Information du malade.....	47
a-2/Technique.....	47
a-3/ Contre-indications du geste.....	49
a-4/ Précautions	49
a-5/ surveillance du malade après PBF.....	50
a-6/ Indications.....	50
a-7/ Autres moyens d'étude histologique	50
b/ Résultat	51
4/Facteurs prédictifs de réponse.....	52
a/ Traitement par interféron.....	53
b/Traitement par les analogues nucléosi(ti)diques.....	54
5/Bilan général	54
IV/ Traitement	56
1/Objectifs du traitement.....	56
2/Moyens thérapeutiques.....	56
a/Interféron standard	56
b/Interféron pégylé (Pegasys©, Viraferon peg©)	57
c/Lamivudine (Zeffix©)	58
d/Adéfovir dipivoxyl ou HEPSERA©.....	60
e/Entécavir ou Baraclude©	60
f/Autres analogues nucléotidiques.....	61
g/Associations thérapeutiques.....	62
3/Indications thérapeutiques	62
a/Patients Ag HBe +	62
b/Patients Ag HBe –	63
c/Cirrhose post-HVB.....	67

V/Complications du traitement	69
1/Les effets secondaires hématologiques	69
a/Les neutropénies	70
b/Les thrombopénies	70
c/Les anémies	70
2/Les atteintes auto-immunes	71
a/Les dysthyroidies	71
b/ Le diabète	71
3/Les atteintes hépatiques	72
4/Les atteintes rénales	72
5/Les atteintes psychiatriques	73
6/Autres effets secondaires	74
VI/Contre indications du traitement	74
VII/Evolution sous traitement	76
1/Surveillance de l'efficacité du traitement antiviral	76
2/Résultats thérapeutiques	77
a-Réponse virologique soutenue	77
b-Echecs thérapeutiques	79
b-1/ La non réponse primaire	80
b-2/ La réponse virologique partielle	81
b-3/L'échappement virologique	81
c-Rechute	84
d-Décompensation et mortalité	84
CONCLUSION	86
ANNEXE	90
RESUME	93
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	97

LISTES DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

A	:Activité
Ac	:Anticorps
ADN	:Acide désoxyribonucléique
Ag	:Antigène
AgHBc	:Ag de la capside («core») du virus de l'hépatite B
AgHBe	:Ag «e» du virus de l'hépatite B
AgHBs	:Antigène de surface du virus de l'hépatite B
AINS	:Anti inflammatoires non stéroïdiens
ALAT	:Alanine aminotransférase
AMM	:Autorisation de mise sur le marché
Anti-HBc	:Anticorps dirigé contre la protéine core du virus de l'hépatite B
Anti-HBe	:Anticorps dirigé contre la protéine E du virus de l'hépatite B
Anti-HBs	:Anticorps dirigé contre la protéine de surface du virus de l'hépatite B
ARN	: Acide ribonucléique
ASAT	:Aspartine aminotransférase
ATCD	:antécédents
CD	:Classe de différenciation
CHC	:Carcinome hépatocellulaire
ECG	:Eléctrocardiogramme
F	:Fibrose
HVB	:Hépatite virale B
HVC	:Hépatite virale C
HVD	:Hépatite virale D
IFN α	:Interféron-alpha
IgM	:Immunoglobuline de type M
IgG	:Immunoglobuline de type G
IST	: Infection Sexuellement Transmissible

Log	:Logarithme
N	:Normale
NUC	:Analogues nucléos(t)idiques
OMS	:Organisation mondiale de la santé
PBF	:Ponction biopsie du foie
PCR	:Polymerase Chain Reaction (réaction de polymérisation en chaîne)
PEG-IFN α -2a	:IFN-pégylé-alpha-2
Pré C	:Pré-core
UI/mL	:Unité Internationale par millilitre
S	:Protéine majeure (S = Small) d'enveloppe du virus de l'hépatite B
TP	:Taux de prothrombine
TSHus	:Thyréostimuline ultrasensible
VHB	:Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VHD	:Virus de l'hépatite Delta ou agent Delta
VIH	:Virus de l'immunodéficience humaine



Introduction



L'hépatite virale B est l'une des maladies virales les plus fréquentes à travers le monde. Cette infection virale demeure, malgré la disponibilité d'un vaccin efficace, un problème majeur de santé publique à l'échelon mondial [1] et en particulier en Afrique et en Asie du Sud- Est où elle constitue un frein pour le développement économique.

Le risque de passage à la chronicité qui entraîne l'apparition d'une cirrhose du foie ou d'un carcinome hépatocellulaire, en font une pathologie grave nécessitant un traitement efficace.

Le traitement des hépatites virales B s'est modifié ces 20 dernières années, principalement en raison de l'introduction et de la diffusion de l'interféron alpha dans les années 1980 puis des analogues nucléosidiques et nucléotidiques dans les années 1990-2000, qui ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de cette infection, devenue en ambulatoire [2].

Quoique ces approches thérapeutiques aient permis de traiter avec succès un plus grand nombre de malades et à améliorer le pronostic des malades infectés, Il reste que les schémas thérapeutiques sont complexes et évoluent encore.

Une série de 40 patients atteints d'hépatite virale chronique B admis et traités au sein du service de médecine interne A et B de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V a constitué une opportunité pour réaliser une étude analytique dont le but est :

- de situer notre série dans un cadre épidémiologique,

- de préciser l'aspect clinique, biologique, virologique et histologique des patients
- d'étudier les aspects thérapeutiques et les effets secondaires des médicaments utilisés
- et de décrire les différents aspects évolutifs de l'hépatite virale B chronique sous traitement et après arrêt du traitement.



Matériel et méthodes



1/Cadre d'étude

La présente étude a été réalisée dans le service de médecine interne A et B de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V. Il s'agit de l'analyse des aspects thérapeutiques et évolutifs de l'hépatite virale B chronique à travers une série rétrospective de 40 patients durant la période allant du 1er janvier 2000 au 31 décembre 2011.

2/Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans l'étude les patients présentant les critères suivants:

- Patients atteints d'hépatite virale B chronique
- Diagnostiqués et traités depuis plus d'un an.

3/Critères d'exclusion

• Patients atteints d'hépatite virale B chronique n'ayant pas bénéficié d'un traitement et qui nécessitent une simple surveillance ainsi que les patients atteints de cirrhose post HVB décompensés et diagnostiqués avant 2009 puisqu'ils ne bénéficiaient pas de traitement.

- Patients ayant débuté leur traitement depuis moins d'un an.

4/Méthodologie du travail

Dans notre étude, les différents paramètres épidémiologiques, cliniques, biologiques, virologiques thérapeutiques et évolutifs consignés dans les dossiers médicaux des patients, ont été transcrits sur une fiche d'exploitation. Ensuite, une application informatique englobant les différentes données a été

développée sur le logiciel Microsoft Access afin de faciliter l'analyse et l'illustration des données.

Dans un premier temps, nous avons dénombré les patients pris en charge selon leur profil pré thérapeutique et les modalités thérapeutiques dont ils ont bénéficié.

Dans un deuxième temps, nous avons suivi les patients au cours de leur traitement et après son arrêt.

Enfin, et grâce aux données statistiques, nous avons essayé, d'après l'analyse de nos résultats et les données de la littérature, de définir les principaux aspects thérapeutiques et évolutifs de l'hépatite virale B chronique.



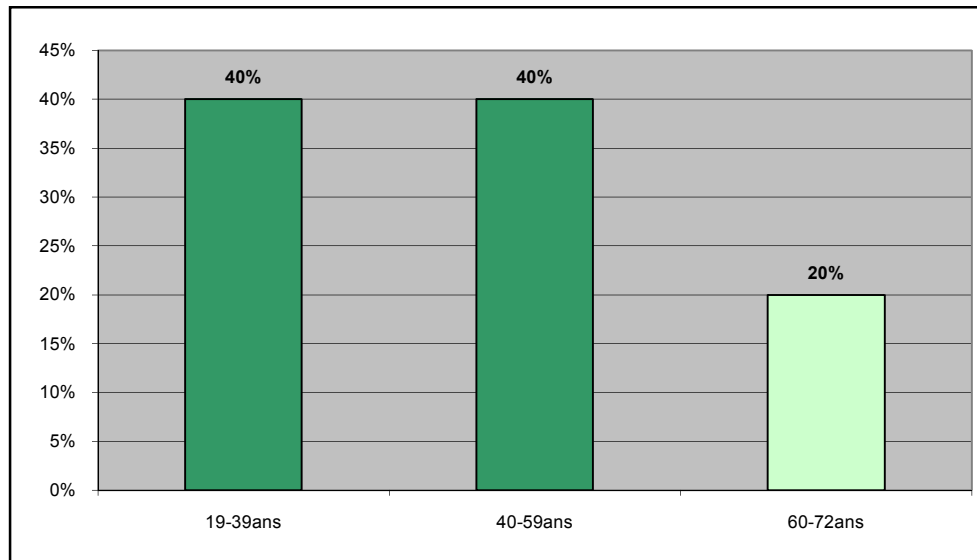
Résultats



I/Données démographiques

1/Répartition selon l'âge

Nous avons réparti, à l'aide du graphique suivant, les patients traités pour hépatite virale B chronique selon leur âge à l'admission :

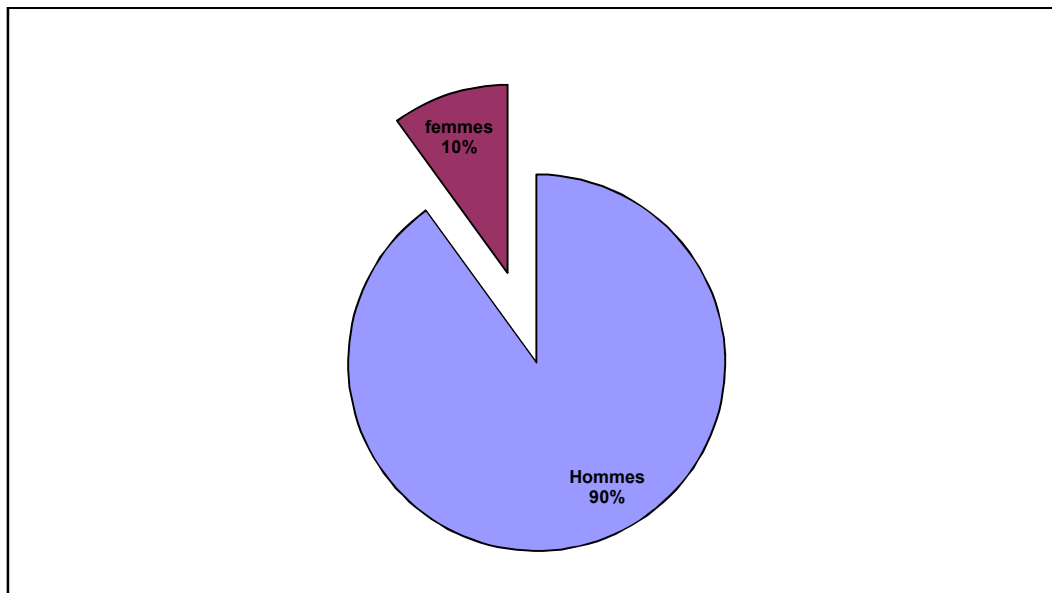


Graphique n°1 : répartition des patients selon la tranche d'âge

L'âge moyen dans notre série était de 44 ans avec des âges extrêmes de 19 à 72 ans.

2/Répartition selon le sexe

La répartition des patients selon le sexe est représentée dans le graphique suivant :



Graphique n°2 : répartition selon le sexe

On constate que dans 90% des cas, il s'agissait du sexe masculin avec un sex-ratio de 9. Cette prédominance masculine pourrait être expliquée par le mode de recrutement des patients à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V fait essentiellement de militaires de sexe masculin.

II/ Facteurs de risque associés

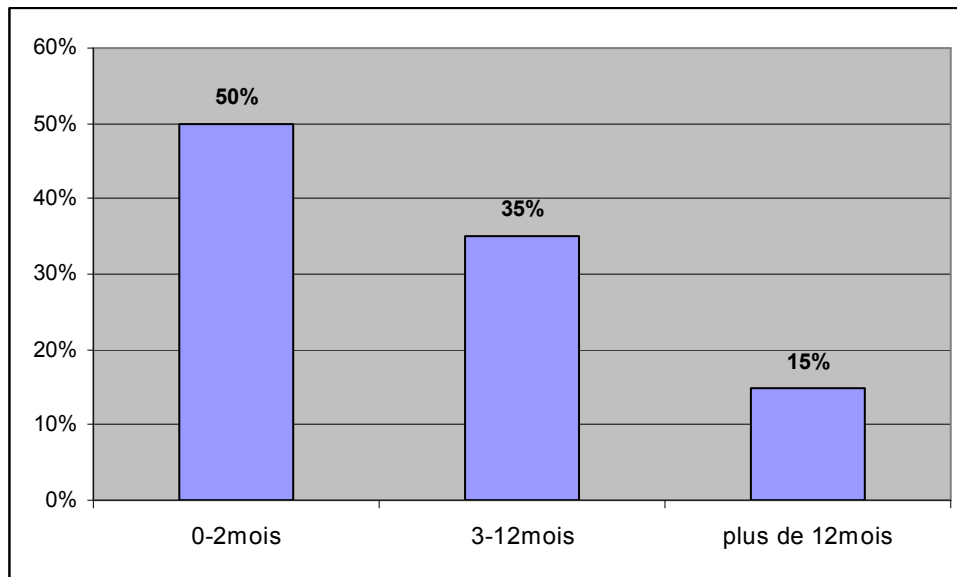
Parmi les facteurs cliniques et para cliniques qui risquent d'influencer le mode évolutif d'une hépatite virale chronique B, cinq tares ont été diagnostiquées et rapportées sur le tableau suivant :

Tableau n° I : Taux et effectif des facteurs de risque associés

Tares associées	Effectifs	Taux en %
Diabète	2	5%
Tabac	4	10%
Alcool	4	10%
Obésité	2	5%
Coronaropathie	1	2.5%

Dans notre série, l'intoxication alcool-tabagique a été objectivée chez 10% des patients, le diabète et l'obésité chez 5% des patients et la coronaropathie chez 2.5% des patients.

III/Délai entre la date de diagnostic et le traitement de l'HVB chronique



Graphique n° 3 : répartition selon le délai entre la date de diagnostic et le traitement

La majorité des patients de notre série (85%) ont commencé leur traitement dans un délai inférieur à un an alors que 15% des patients ont été traité après un délai de plus d'un an.

A noter que certains patients ont été perdu de vue après le diagnostic d'hépatite virale B chronique, et n'ont commencé leur traitement qu'ultérieurement lors d'une nouvelle consultation. Il s'agissait de 3 patients soit 7.5% de notre série.

IV/Virologie

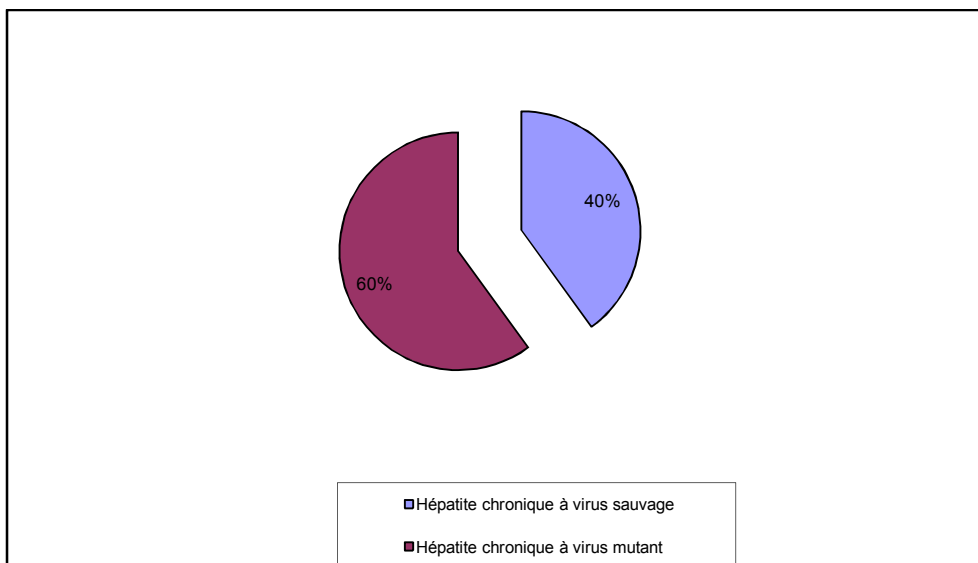
Chez les patients de notre série, nous avons réalisé une étude sérologique comprenant :

- la détermination du profil sérologique (Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti HBe, Ac anti HBc) ;
- la mesure de la charge virale initiale en UI/ml ;
- et les tests de dépistage du VIH, de l'HVC et de l'HVD.

1/Répartition selon le profil sérologique

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

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



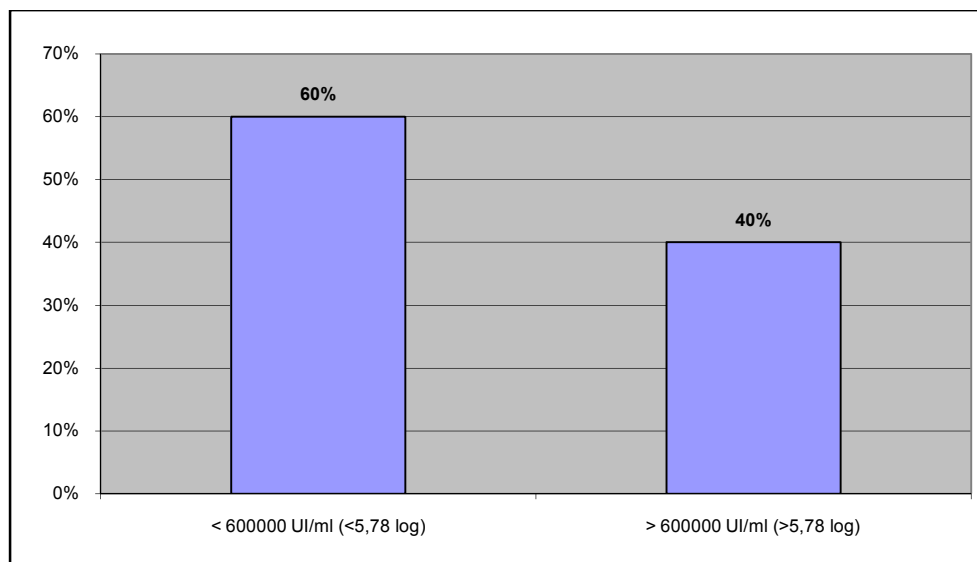
Graphique n° 4: répartition selon la sérologie Ag HBe/Ac anti HBe

16 patients de notre série avaient une hépatite chronique à virus sauvage (soit 40%), alors que chez 24 patients il s'agissait des mutants résistants (soit 60% des patients).

2/Détermination de la charge virale initiale

L'ADN du VHB a été quantifié par la technique de PCR en temps réel.

Dans notre série, nous avons pris la valeur de 600.000 UI/ml (5.78 Log) pour définir deux tranches de charge virale. Cette valeur constitue, dans de récentes études, une limite-seuil entre une charge virale initiale dite faible et une charge virale initiale dite élevée.



Graphique n°5 : Répartition selon la charge virale initiale

Le graphique objective une légère prédominance des charges virales initiales faibles (< 600.000 UI/ml) par rapport aux charges virales initiales élevées (> 600.000 UI/ml), 60% versus 40%.

Nous avons également sélectionné les patients ayant une charge virale supérieure à 2000 UI/ml pour un bilan préthérapeutique et une PBF, leur nombre était de 34 soit 85% des patients.

3/ Sérologie VHD

Le diagnostic de l'infection par le virus delta repose sur la recherche de l'Ag delta et des anticorps anti-delta dans le sérum.

Dans notre série, il n'y avait aucun cas de co-infection ou de surinfection par le VHD.

4/ Co-infection HVB et HVC, VIH

Tous les patients infectés par le virus de l'hépatite B ont été soumis à un test de dépistage de l'infection à VIH et de l'HVC.

Les sérologies étaient négatives chez tous les patients.

V/ Biologie

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique à l'admission incluant essentiellement une numération formule sanguine, un bilan hépatique, le taux de prothrombine, l'albuminémie, une glycémie à jeun et un dosage de la TSHus dans le cadre du bilan préthérapeutique.

L'augmentation des transaminases (ALAT) était la plus fréquente des anomalies biologiques (60% soit 24patients), une cholestase a été observée chez 25% des patients alors qu'une insuffisance hépatocellulaire a été notée dans 10% des cas.

VI/ Histologie

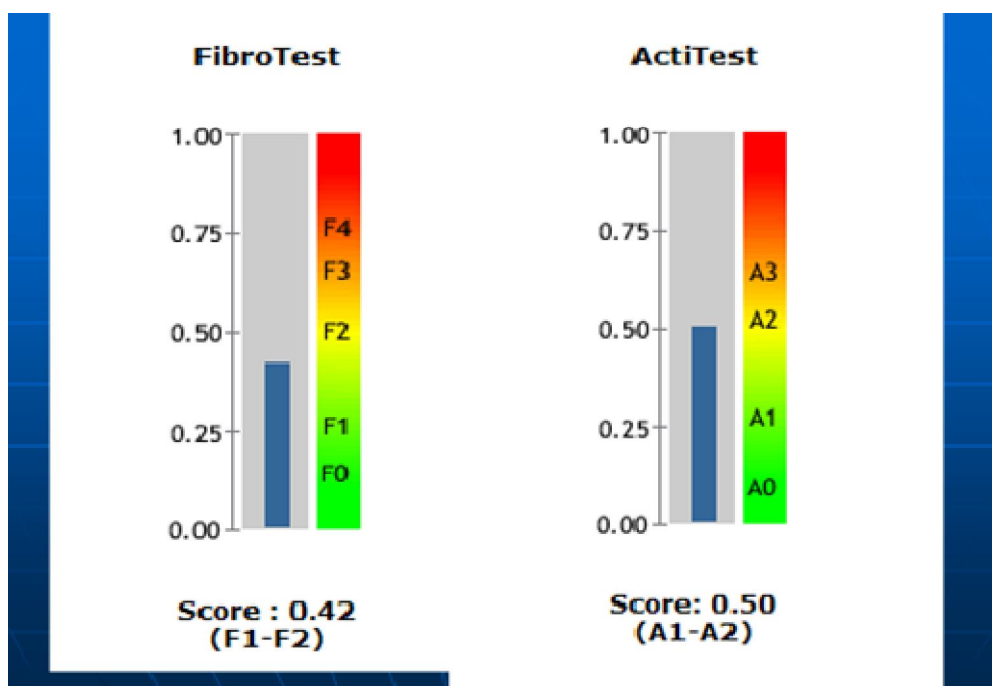
1/Moyens d'étude histologique

Dans notre série, la biopsie hépatique a été effectuée chez 70% des patients alors que 15% ont refusé le geste.

Dans les cas où la PBF n'a pas été faite, le fibrotest a constitué une alternative pour l'étude histologique.

2/Répartition selon le degré initial de fibrose hépatique

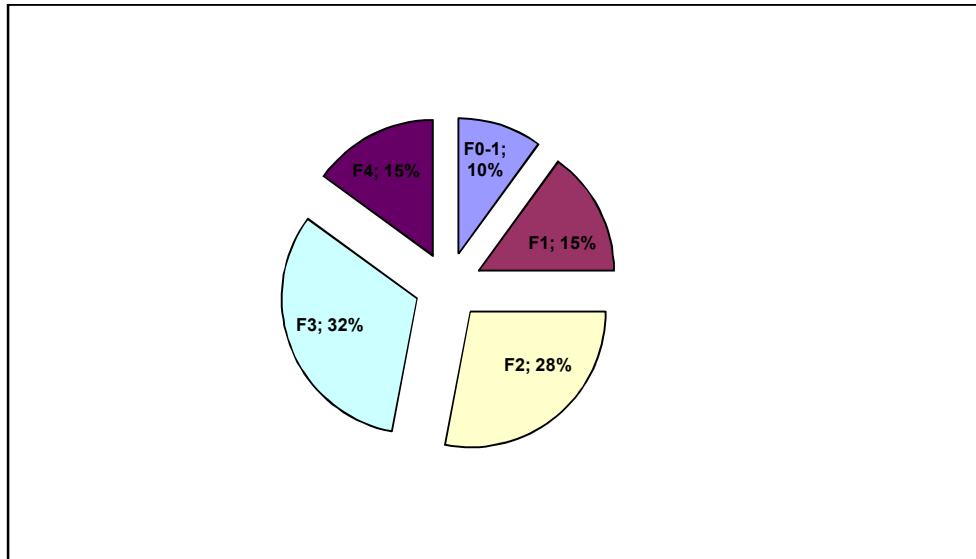
Dans notre étude, on s'est servi du score de Métavir pour classer les patients selon leur degré initial de fibrose hépatique. Le graphique ci-dessous montre un exemple de fibrotest réalisé chez un des patients de notre série :



Graphique n° 6: exemple de fibrotest réalisé chez un patient atteint d'hépatite virale B chronique

Le score de Métavir chez ce patient est : A1-2/F1-2.

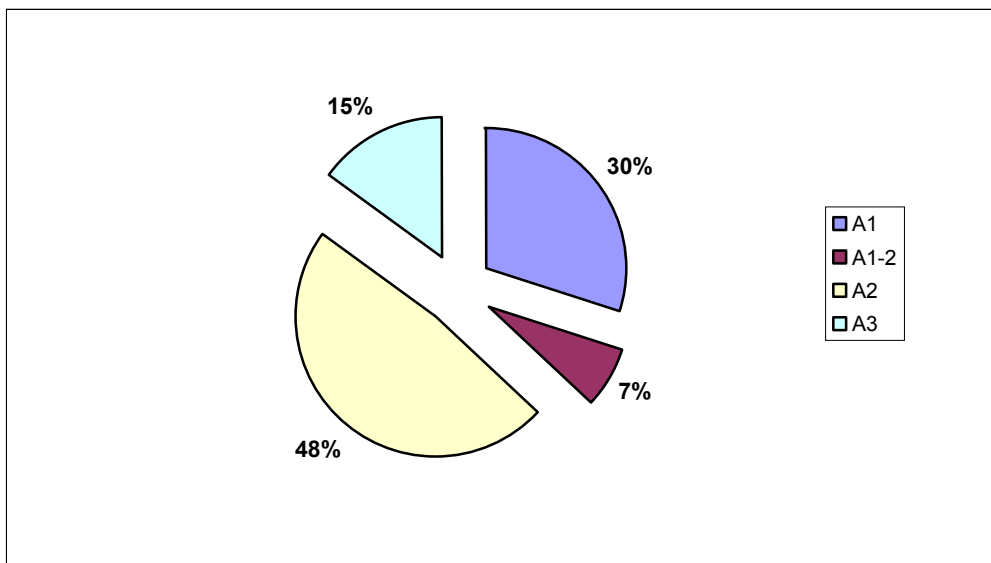
Le graphique ci-dessous nous montre la répartition des patients selon le degré de fibrose initiale :



Graphique n° 7: répartition selon le degré de fibrose initiale

La majorité de nos patients étaient admis à un stade avancé d'atteinte hépatique : 60% parmi eux avaient à l'admission une hépatite chronique modérée à sévère (F2 et F3), et 15% étaient reçus dans un tableau de cirrhose (F4). En revanche, les patients admis à un stade d'hépatite chronique minime (F0 et F1) ne représentaient que 25% de la série.

Nous avons réparti à l'aide du graphique suivant les patients de notre série selon le niveau d'activité nécrotico-inflammatoire initiale :



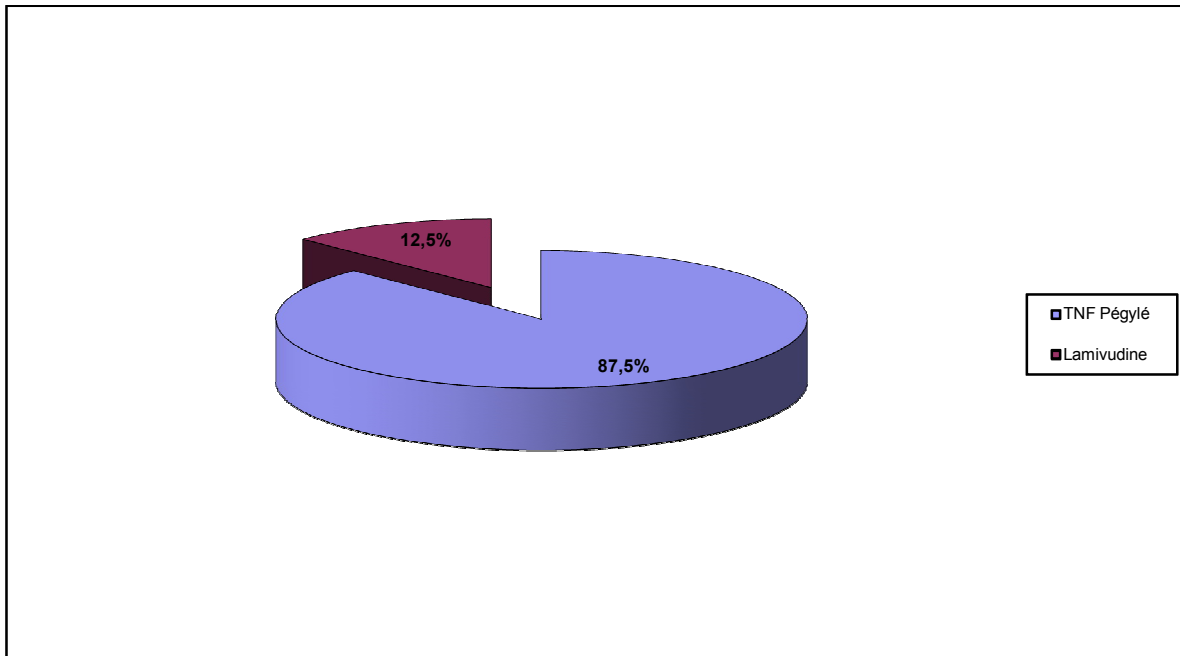
Graphique n°8 : répartition selon le niveau d'activité initiale

70% des patients de notre série avaient une hépatite chronique à activité modérée à sévère (A2-A3) alors que 30% avaient une hépatite à activité minime (A1).

VII/ Traitement

1/Modalités thérapeutiques

a-Traitement de première ligne



Graphique n°9 : répartition selon le schéma thérapeutique utilisé en première ligne

Chez les patients de notre série, un traitement de 1ère ligne par INF pégylé a été instauré chez 35 patients (soit 87.5% des patients) alors qu'un traitement par analogue nucléosidique (lamivudine) a été proposé en première ligne chez 5 patients (12.5%).

On note que l'interféron pégylé était largement utilisé dans notre série comme traitement de première ligne.

b-Traitement de deuxième ligne

Un traitement de 2ème ligne a été proposé pour les patients non répondeurs ou rechuteurs par analogues nucléosi(ti)diques.

Ce tableau résume les différents analogues nucléosi(ti)diques utilisés :

Tableau n° II : traitement de deuxième ligne

	Nombre de patients	Taux en %
Lamivudine ZEFFIX*	12	52%
Lamivudine + Adéfovir ZEFFIX* + HEPSERA*	8	35%
Entécavir BARACLUDGE*	3	13%

23 patients ont reçu un traitement de deuxième ligne soit 58% des patients.

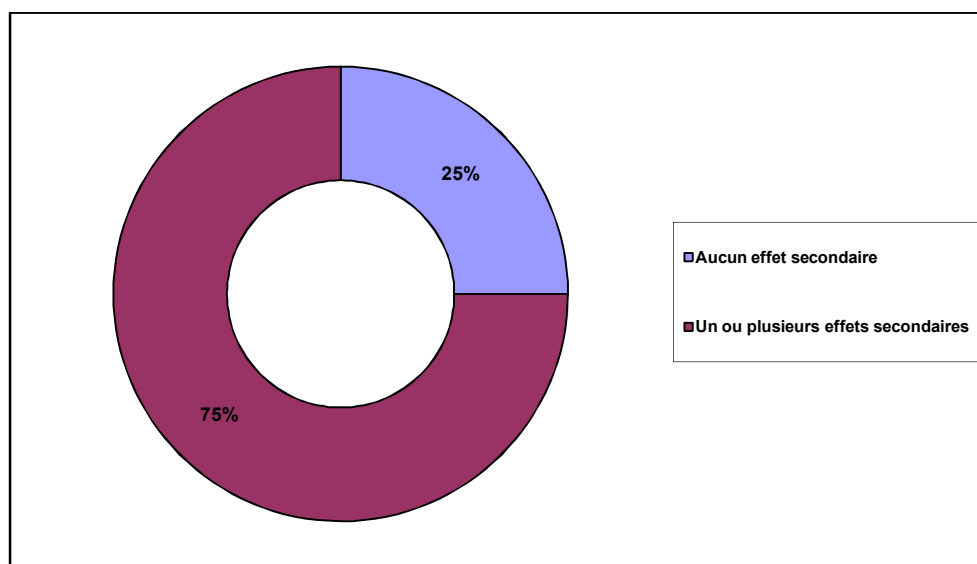
Parmi ces patients, 52% ont reçu la lamivudine comme traitement de deuxième ligne, 35% la Lamivudine associée à l'Adéfovir et 13% l'Entécavir.

Pour les patients traités par Lamivudine en deuxième ligne, en cas d'échec, l'Adéfovir a été associé, l'Entécavir a été instauré en cas de résistance à l'association lamivudine-Adéfovir.

2/Tolérance du traitement antiviral

Les progrès thérapeutiques importants ne doivent pas faire oublier que la tolérance de ces traitements est médiocre avec de nombreux effets secondaires nécessitant parfois une diminution des doses, voire un arrêt du médicament, amputant ainsi les chances du succès thérapeutique.

Chez nos patients, les effets secondaires du traitement antiviral et leur impact sur l'observance thérapeutique sont rapportés et résumés sur les illustrations suivantes.



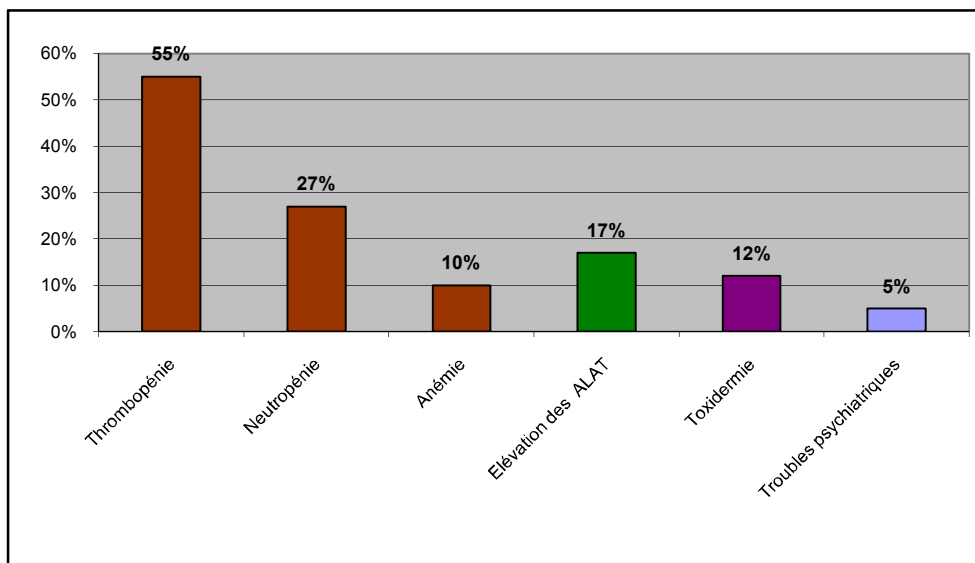
Graphique n° 10 : fréquence des effets secondaires chez les patients traités par les antiviraux

Dans notre série, les effets secondaires étaient fréquents : 75% ont présenté un ou plusieurs effets secondaires alors que seulement 25% ont échappé aux effets secondaires du traitement antiviral.

a-Les effets secondaires du traitement antiviral

Tableau n°III: taux et effectif des effets secondaires selon leur type

Effets secondaires	Effectifs	Taux en %
Anémie	4	10%
Thrombopénie	22	55%
Neutropénie	11	27%
Elévation des transaminases	7	17%
Toxidermie	5	12%
Troubles psychiatriques	2	5%



Graphique n° 11 : fréquence des effets secondaires selon leur type

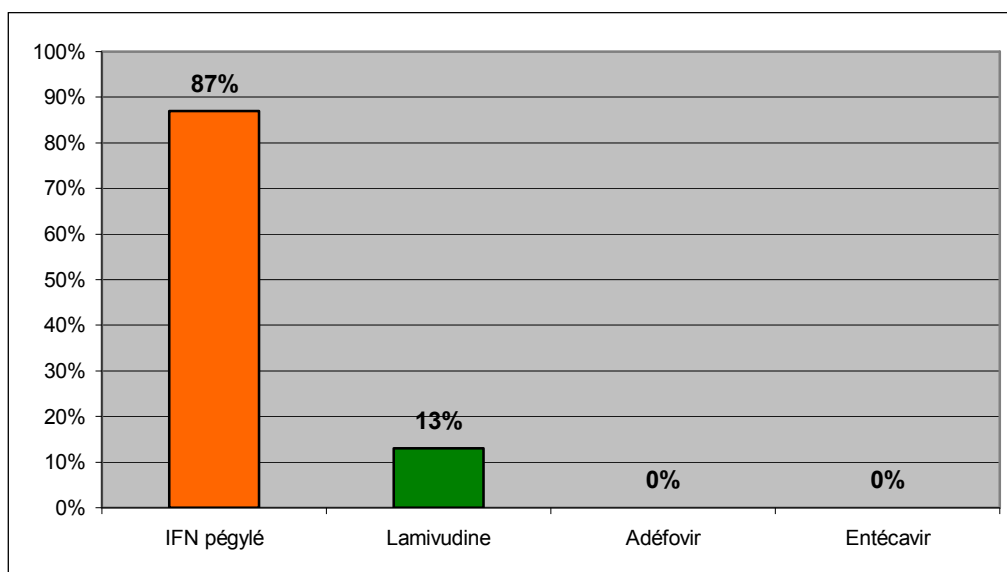
Les effets secondaires hématologiques relatifs au traitement antiviral étaient les plus fréquents incluant par ordre de fréquence : une thrombopénie dans 55%, une neutropénie dans 27% et une anémie dans 10% des cas.

Les effets secondaires hépatiques (élévation des transaminases) représentaient 17% des cas.

La toxidermie a été observée chez 12% des patients.

Alors que les troubles neuropsychiques, en particulier les syndromes dépressifs étaient rares et ne représentaient que 5%.

Le graphique ci-dessous montre la répartition des effets secondaires selon l'agent antiviral :

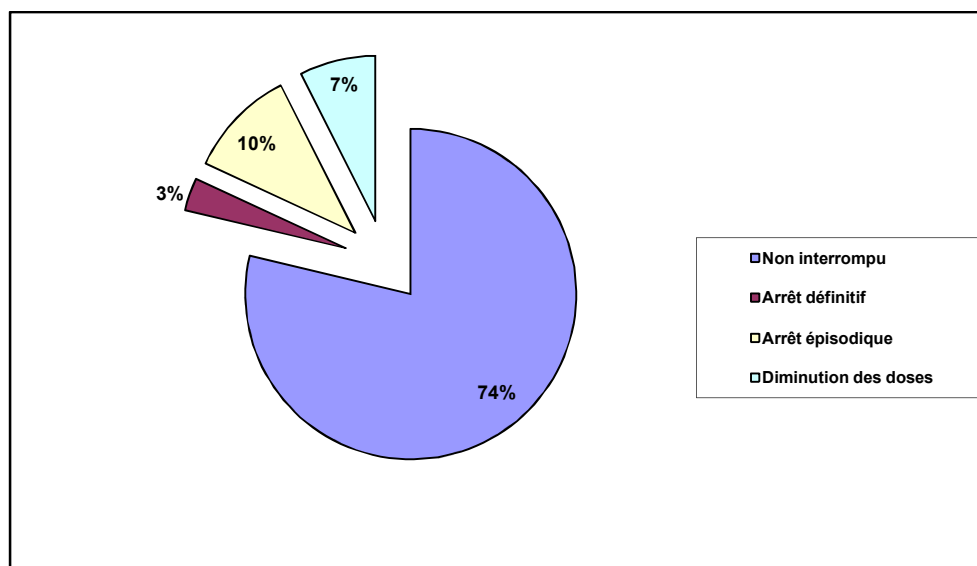


Graphique n° 12 : fréquence des effets secondaires selon l'agent antiviral

30 patients de notre série ont présenté un ou plusieurs effets secondaires, parmi ces effets 87% étaient dus à l'IFN pégylé et 13% à la lamivudine.

Aucun effet secondaire n'a été signalé chez les patients traités par adéfovir ou entécavir.

b-Influence des effets secondaires sur l'observance thérapeutique



Graphique n° 13 : influence des effets secondaires sur l'observance thérapeutique

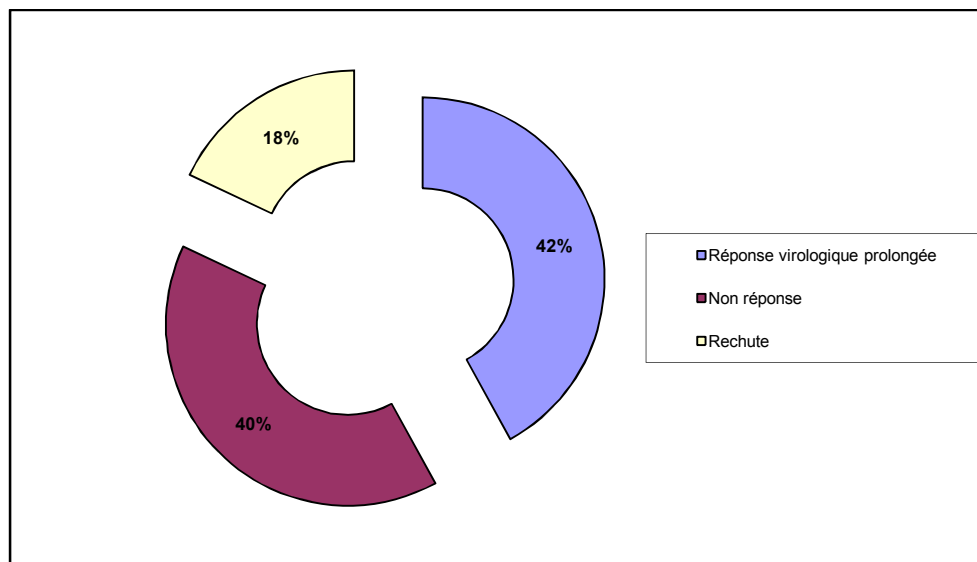
En dépit de la fréquence des effets secondaires, le schéma thérapeutique chez nos patients fut respecté dans 74% des cas. Dans les 26% restants, une modification thérapeutique s'est imposée avec 7% de diminutions de doses, 10% d'arrêts épisodiques, alors qu'un arrêt définitif a été nécessaire dans 3% des cas (chez un seul patient de notre série).

VIII/Evolution

Dans notre série, tous les patients avaient commencé leur thérapie depuis plus d'un an, ce qui nous a permis de suivre l'évolution de la charge virale au cours du traitement et après son arrêt.

La charge virale a été mesurée à 12 semaines après le début du traitement, puis à 24 semaines, puis tous les 3 à 6 mois jusqu'à la fin du traitement.

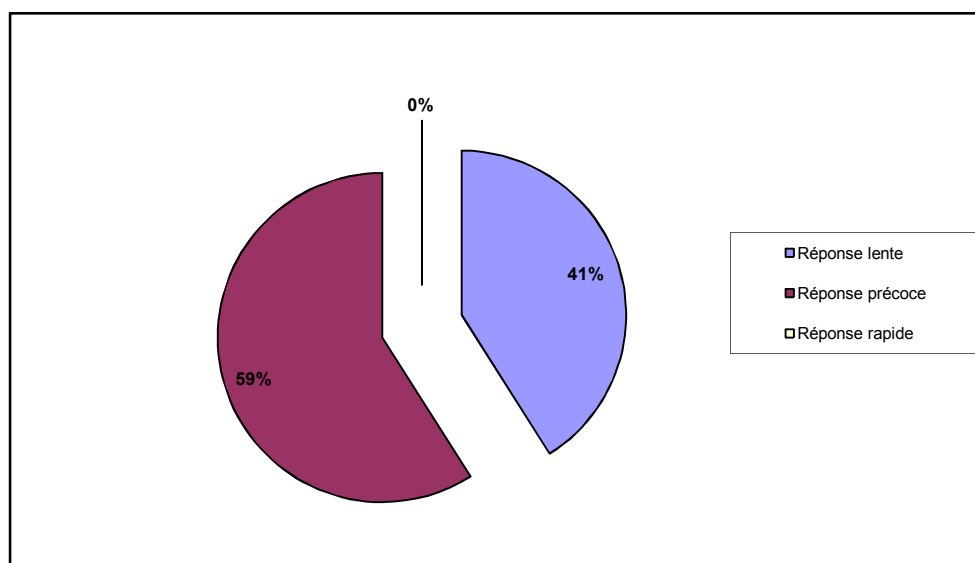
Après arrêt du traitement, la charge virale a été mesurée tous les 6 mois pendant une période de 12 à 18 mois.



Graphique n° 14: répartition des résultats thérapeutiques après un traitement de première ligne

L'analyse de nos résultats objective 42% de réponses virales prolongées, 18% de rechutes et 40% de non réponses.

1/Réponse virale soutenue



Graphique n° 15: répartition des réponses virales prolongées

Après un traitement de première ligne, 42% des patients de notre série ont présenté une réponse virale soutenue dont 59% de réponse précoce et 41% de réponse lente.

Tous ces patients ont été traités par IFN PEG alpha 2a en monothérapie avec une posologie de 180 microgrammes une fois par semaine pendant 48 semaines, par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse.

Tableau n° IV :Efficacité du PEG IFN alpha 2a selon la sérologie Ag HBe

Traitement par PEG IFN alpha 2a	Nombre de patients	Taux en %
Ag HBe positif	14	50%
Ag HBe négatifs	21	48%

Parmi les patients porteurs d'un virus sauvage (AgHBe positif) traités par PEG IFN alpha 2a, une réponse virologique prolongée a été observée chez 50% des patients.

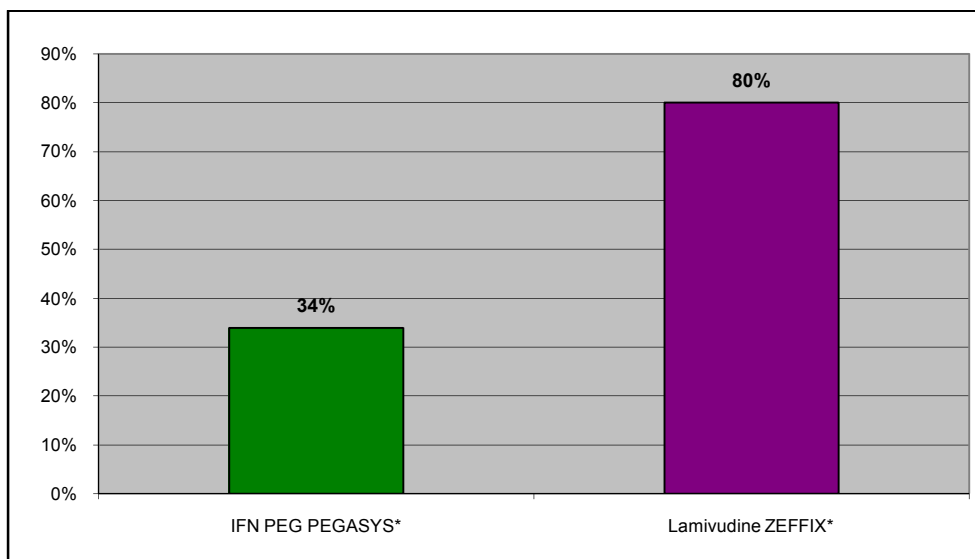
Parmi les patients porteurs d'un virus mutant (AgHBe négatif) traités par PEG IFN alpha 2a, une réponse virologique prolongée a été observée chez 48% des patients.

Pour les patients traités par lamivudine en première ligne (5patients), 4 patients soit 80% ont présenté un échec thérapeutique et un patient soit 20% a fait une rechute

2/Echecs thérapeutiques

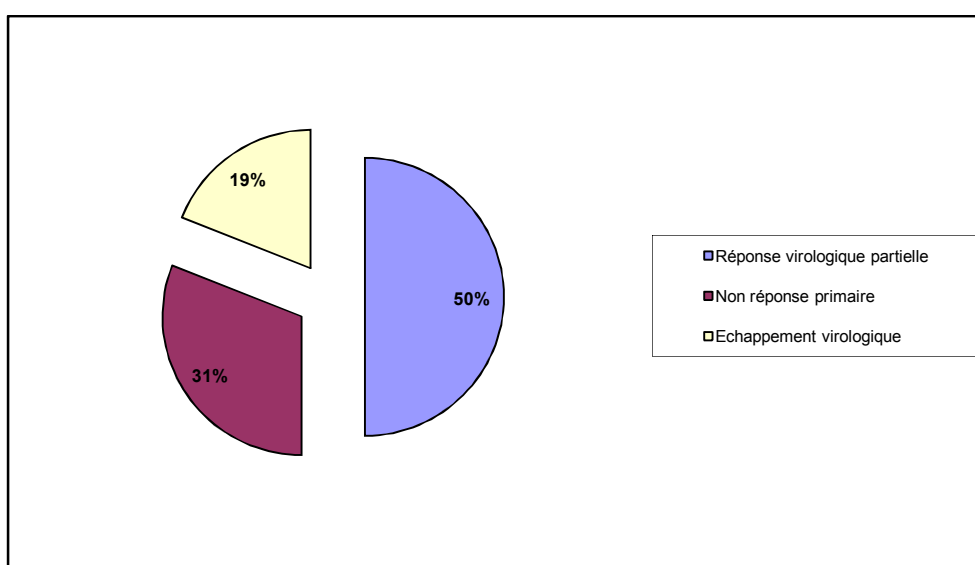
Chez les patients de notre série, la mesure de l'ADN du VHB tous les 3 mois au cours du traitement nous a permis de détecter la non réponse virale et l'échappement thérapeutique et ainsi introduire un nouvel agent antiviral.

40% des patients ont présenté un échec au traitement de première ligne (16 patients) :



Graphique n°16 : Echec au traitement de première ligne selon l'agent antiviral

Parmi les patients traités par IFN PEG, 34% ont présenté un échec thérapeutique contre 80% pour les patients traités par lamivudine (le nombre de patients inclus dans l'étude ayant reçus la lamivudine comme traitement de 1ère ligne est faible : 5 patients soit 12.5%).

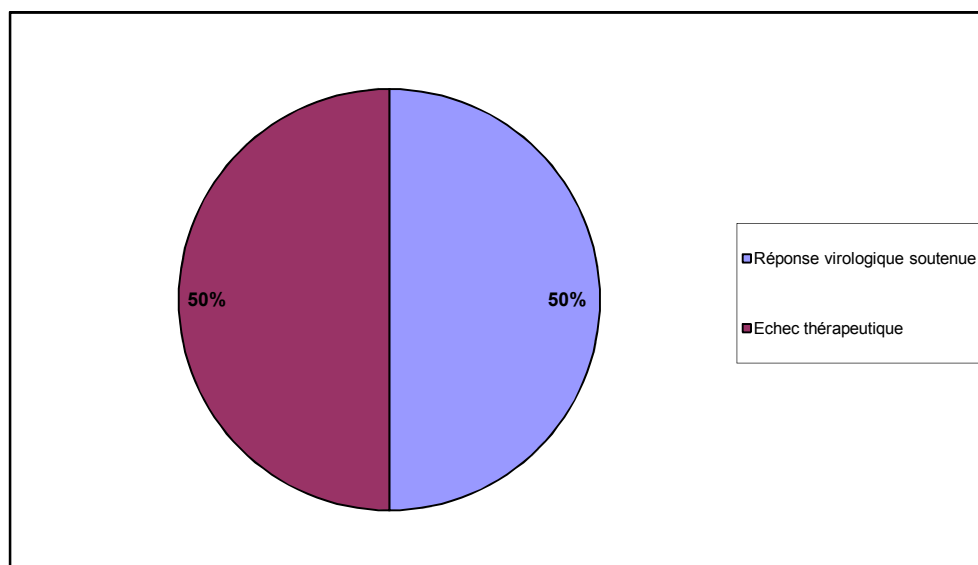


Graphique n° 17 : répartition selon le type de non réponse

Pour les patients non répondeurs au traitement de 1ère ligne, 31% ont présenté une non réponse primaire, 50% une réponse virologique partielle et 19% un échappement virologique.

L'échappement virologique a été observé chez les patients traités par lamivudine en 1ère intention.

Après un traitement de deuxième ligne par analogues nucléosi(ti)diques, les résultats étaient les suivants :

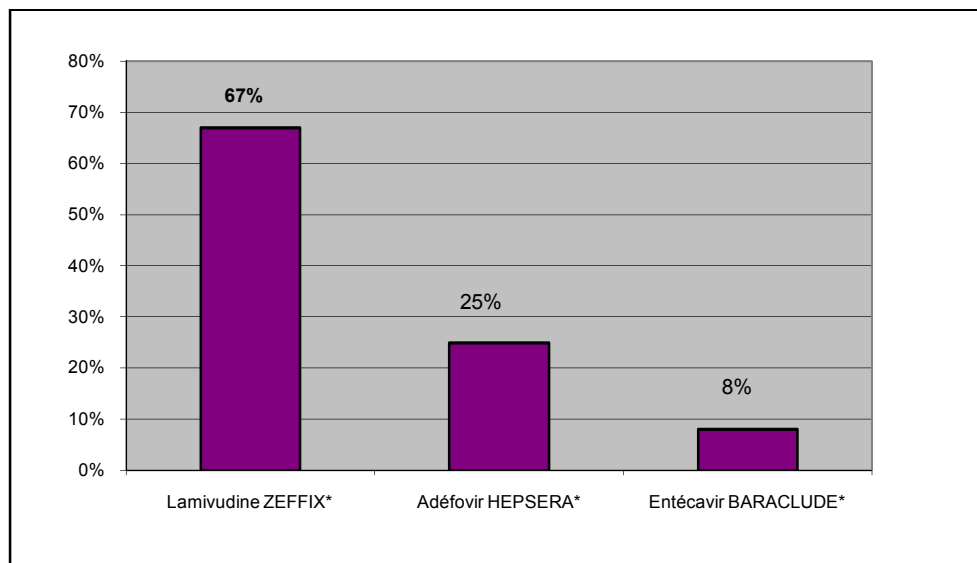


Graphique n° 18 : répartition selon les résultats du traitement de deuxième ligne

Parmi les 16 patients non répondeurs aux traitements de 1ère ligne, 50% ont répondu au traitement de deuxième ligne et 50% ont présenté un échec thérapeutique.

Après un traitement de deuxième ligne, l'adéfovir a été associé en cas d'échec de la lamivudine, et l'entécavir en cas de résistance à l'adéfovir.

Le graphique ci-dessous nous montre le taux de résistance au traitement en fonction des différents analogues nucléosi(ti)diques :

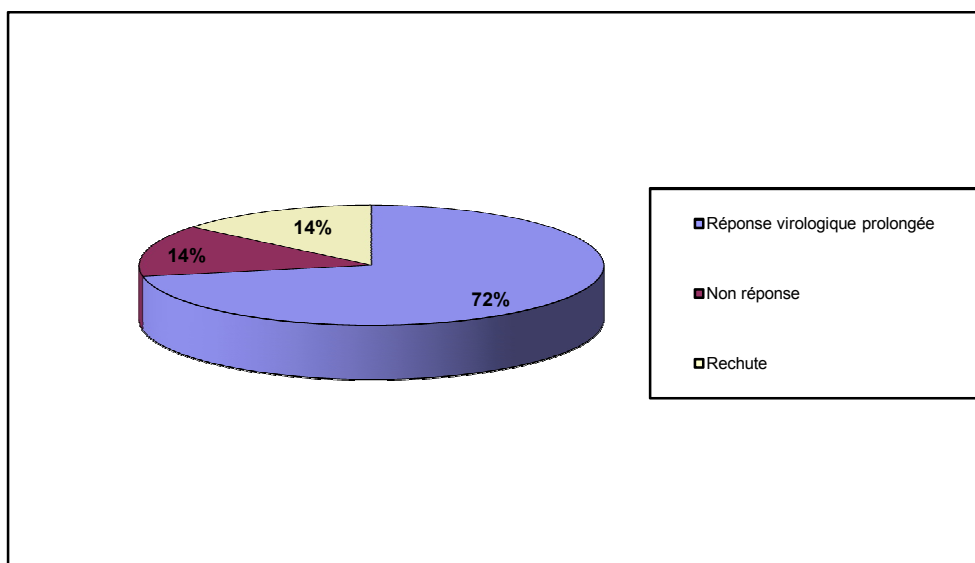


Graphique n°19 : Taux de résistance selon l'analogue nucléosi(ti)dique

On note que le taux de résistance était plus élevé pour la lamivudine que pour l'adéfovir, alors qu'il était faible pour l'entécavir (un seul cas).

3/Rechute

Les cas de rechutes, obtenus après un traitement de première ligne et qui représentaient 17% des cas, ont bénéficié d'un traitement antiviral de deuxième ligne par analogues nucléosi(ti)diques, les résultats de cette seconde cure sont résumés sur le graphique suivant :



**Graphique n° 20 : Répartition des rechutes selon les résultats
du traitement de deuxième ligne**

Parmi les rechuteurs, 72% ont eu une réponse virologique prolongée après un traitement de deuxième ligne contre 28% d'échec thérapeutique dont 14% de non réponse et 14% de deuxième rechute.

4/Mortalité

Dans notre série, il n'y avait aucun cas de décès par hépatite virale B chronique.



Discussion



I-Epidemiologie

1/Agent causal : (Rappel virologique) [3,4]

Le VHB est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) appartenant au groupe des hepadnavirus [5].

L'ADN du VHB est partiellement bicaténaire et mesure 3.2 kb. Il comporte 4 phases de lecture ouvertes, qui se chevauchent dans la même organisation transcriptionnelle.

On distingue 4 gènes principaux :

- Gène préS/S codant pour 3 protéines de surface (S ou protéine majeure, préS2/S ou protéine moyenne et préS1/préS2/S ou grande protéine) ;
- Gène PréC/C codant pour l'Ag HBe excrété et l'Ag HBc, protéine cytoplasmique non excrétée ;
- Gène Pol codant pour la polymérase virale ;
- Gène X codant pour la protéine X qui possède une fonction transactivatrice sur des promoteurs VHB et hétérologues.

Les hepadnaviridae répliquent leur génome par « transcription inverse » d'un intermédiaire ARN, dit pré-génomique, qui est transféré dans le cytoplasme et immédiatement encapsidé dans les protéines de capsid. La reverse transcription de l'ARN pré-génomique est initiée par une protéine terminale codée par le gène Pol permettant la synthèse du brin (-) d'ADN qui sert de matrice à la fabrication du brin (+) grâce à l'activité ADN polymérase de la polymérase virale.

Les particules virales identifiées dans le sérum d'un sujet infecté sont schématiquement de deux types : particules infectieuses sphériques de 42nm (particules de Dane) qui constituent le virion complet (plus de 10⁹ particules/ml), et des enveloppes vides de 22nm non infectieuses produites en excès par rapport aux particules de Dane (plus de 10¹³ particules/ml).

Le VHB comporte une enveloppe externe lipoprotéique portant les déterminants de l'antigène de surface ou Ag HBs qui entoure une nucléocapside (également appelée noyau) de 27nm. L'Ag HBs induit la synthèse d'anticorps anti-HBs qui protègent en règle l'individu contre une nouvelle infection par le VHB (réalisant ainsi une immunisation active). L'Ag HBs est présent à la surface des particules de Dane (virion complet) et sur des enveloppes virales vides, non infectieuses, seules détectées dans le sérum en l'absence de multiplication du virus.

Sur l'enveloppe de la particule de Dane a également été localisé un récepteur qui pourrait intervenir dans la pénétration du virus dans les hépatocytes.

Deux antigènes sont trouvés dans la nucléocapside : l'Ag HBc et l'AgHBe. L'Ag HBc est très immunogène et induit la synthèse précoce et importante d'anticorps anti-HBc de type IgM puis IgG.

Le tropisme du VHB est principalement hépatocytaire. Cependant, des techniques d'hybridation ont clairement identifié des séquences virales B dans le pancréas, la peau, le sperme, le rein ou les cellules mononuclées du sang

périphérique ; cependant, les formes de répllication sont absentes ou très minoritaires dans les cellules non hépatocytaires.

La diversité génomique du VHB a été récemment révélée par les progrès de la virologie moléculaire. Aux classiques variantes sérologiques se sont substitués des génotypes, de A à G. S'il n'y a pas de démonstration définitive d'une pathogénie plus marquée de tel ou tel génotype, la distribution géographique varie (génotypes B et C principalement en Asie ; génotypes A et D en Europe) ; les génotypes D sont plus souvent associés à la sélection de mutants pré-C et les génotypes A sont plus sensibles à l'action de l'interféron.

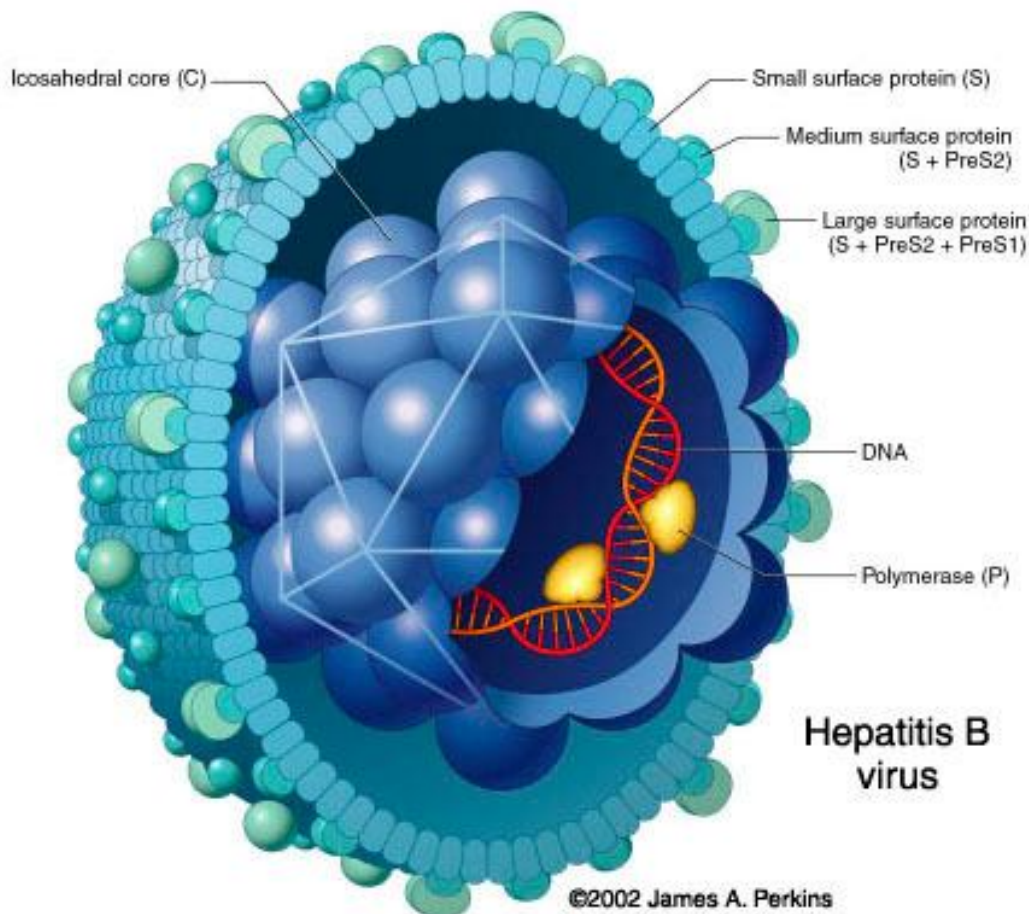


Figure n° 1: Structure du VHB[3]

L'enveloppe est constituée par des sous-unités protéiques codées par les gènes S, préS1 et préS2. La capside est formée par l'union de plusieurs sous-unités HBc. Elle contient l'ADN du virus et les enzymes impliquées dans la réplication.

2/Modes de transmission :

La contagiosité du VHB est liée à sa présence dans la plupart des liquides biologiques des sujets infectés : le sang (10⁸ à 10⁹ virions par millilitre), le sperme et les sécrétions vaginales (10⁶ à 10⁷ par millilitre), la salive (10⁵ à 10⁷ par millilitre), et à un titre plus faible dans le lait maternel et les urines [6].

Cette contagiosité est également liée à la résistance du virus dans le milieu extérieur et à sa capacité de garder son pouvoir infectieux pendant plus de 7 jours à température ambiante [6,7].

Selon l'OMS, le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus contaminant que le VIH.

Quatre modes de transmission sont classiquement identifiés : la voie sexuelle, la voie parentérale, la voie horizontale et la voie périnatale ou verticale.

Il est important de préciser que la source de l'infection n'est pas identifiée dans 35% des cas [8].

a/ La transmission sexuelle :

Le VHB se transmet très facilement par des rapports non protégés avec une personne porteuse de l'Ag HBs du VHB.

Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80 %.

Le risque augmente avec le nombre de partenaires sexuels, les années d'activité sexuelle, les autres IST, et le type de rapports notamment les rapports anaux réceptifs [9].

b/La transmission parentérale

Le VHB peut se transmettre chez les usagers de drogue, par voie intraveineuse ou per-nasale, lors de l'échange de matériel infecté.

Il peut également être transmis lors de soins, notamment par :

- des injections administrées avec des aiguilles ou des seringues réutilisées sans stérilisation,
- contact des muqueuses avec du matériel souillé insuffisamment décontaminé
- l'administration de produits sanguins dans les pays où aucun dépistage de l'Ag HBs n'est pratiqué sur les dons de sang. Dans les pays développés, malgré les tests, il y a 2 à 16 cas de transmission par million d'unités de sang [9].
- la chirurgie
- l'hémodialyse

Le risque professionnel : ce mode de transmission peut toucher le personnel soignant, lors d'accident d'exposition au sang. On estime que le risque de contamination par piqûre souillée par du sang contaminé varie de 6 à 45% en fonction de la présence ou non de l'Ag HBe dans le sang. En cas d'absence d'Ag HBe, le taux de la virémie permet de déterminer l'infectiosité.

Les piercings et les tatouages pratiqués sans respect des règles de stérilisation du matériel utilisé, peuvent constituer un mode de transmission d'individu à individu [10].

c/La transmission horizontale [9]

Elle se produit par des contacts étroits avec des porteurs chroniques au sein de la famille ou en collectivité. Elle résulte le plus souvent du contact de lésions cutanées ou muqueuses avec du sang contaminé, ou le partage d'objets tels que brosse à dents, rasoir, etc...

d/La transmission périnatale

La transmission périnatale de mère atteinte d'une infection chronique à son nouveau-né se produit habituellement au moment de la naissance. La transmission in utéro est relativement rare et représente moins de 2% des infections périnatales dans la plupart des études.

Rien n'indique que le VHB se transmette par l'allaitement maternel [11].

Chez les patients de notre série, la transmission de l'hépatite virale B par voie parentérale a été objectivée dans 25% des cas (il s'agissait essentiellement de soins dentaires non médicalisés), la transmission sexuelle chez 5% des patients, alors que la transmission par voie horizontale a présentée 7% des cas (contact étroit avec frères et sœurs atteints d'hépatite B chronique).

La source de l'infection n'a pas pu être identifiée dans 63% des cas, ce pourcentage un peu élevé peut être dû à la nature rétrospective de notre travail.

Tableau n° V : Principaux modes de transmission du virus de l'hépatite B

Parentérale et nosocomiale	Verticale (périnatale ou Materno-foetale)
<ul style="list-style-type: none"> - Transfusion : Sang et ses dérivés - Activité professionnelle - Greffes d'organes ou de tissus - Toxicomanie par voie veineuse - Tatouages ou piercing - Acupuncture 	<ul style="list-style-type: none"> - à l'accouchement - en période néonatale (passage transplacentaire exceptionnel) - Allaitement
Sexuelle	Horizontale (contact étroit)
<ul style="list-style-type: none"> - Hétérosexuelle - homosexuelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfant-enfant (au cours des jeux, de la pratique de sport par contact avec les plaies) - Transmission intrafamiliale - Personnes à personnes (institutions pour malades mentaux et handicapés, prisons)

3/ Données épidémiologiques :

a/ La situation dans le monde :

L'hépatite B chronique est l'une des affections les plus répandues dans le monde, elle touche 375 millions de personnes, soit 5% de la population mondiale, dont un million meurent chaque année des conséquences d'une infection VHB chronique [8].

Sa répartition est très inégale. La prévalence varie de 0.1% à 20 % selon les zones géographiques de sorte que l'OMS en distingue trois, avec des modes de transmission et des niveaux de risques différents [8].

α -1/Les zones de forte endémie

8 à 20% de la population présente une infection chronique.

Ces zones sont [8,12] :

- l'Afrique subsaharienne,
- la Chine,
- l'Asie du Sud-Est,
- la plupart des îles Pacifiques (exceptés 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,
- certains pays d'Europe de l'Est.

70 à 90% de la population possède des marqueurs d'infection actuelle ou ancienne due au VHB avant l'âge de 40 ans [8,13].

A l'intérieur d'un pays ou d'une région, la distribution est variable, notamment dans quelques pays ayant plusieurs communautés ethniques comme en Afrique du Sud ou en 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 socioéconomiques et des coutumes [14].

α-2/Les zones de moyenne endémie

2 à 8% de la population présente une infection chronique.

Ces zones sont [11,15] :

- 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.

Le risque de contracter le VHB au cours de la vie, dans ces régions, est de 20 à 60% [6].

α-3/Les zones de faible endémie

Moins de 2% de la population présente une infection chronique.

Ces zones sont :

- l'Europe du Nord et de l'Ouest,
- l'Amérique du Nord
- l'Australie,
- une partie de l'Amérique du Sud
- le Japon.

Dans ces pays, le risque d'infection à VHB est inférieur à 20% [8].

b/La situation au MAROC

L'épidémiologie de l'hépatite B n'est pas précisément connue au Maroc. Une étude menée en 2010 qui s'est penchée sur l'évaluation de la prévalence de l'infection par le VHB chez une population active marocaine (16634 volontaires) a permis de montrer que le Maroc est un pays de faible endémicité avec une prévalence du portage de l'Ag HBs estimée à 1.66% dans cette population (2.16% chez les hommes et 0.90% chez les femmes) [16].

II/ Histoire naturelle de l'infection par le VHB

Lors de l'infection virale B aiguë, près de 75% des patients sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques. Seulement 1% développent une hépatite fulminante, tandis que 90 à 95% guérissent sans séquelles et 5 à 10% évoluent vers la chronicité [17].

L'infection virale B chronique associée à une atteinte histologique nécrotico-inflammatoire et fibrosante définit l'hépatite B chronique [17].

Trois étapes caractérisent classiquement l'évolution de la maladie [18]:

Première étape de tolérance immunitaire associée à une réplication virale importante et faible agressivité nécrotico-inflammatoire hépatique (dure 1 à 15 ans) ;

Deuxième étape (durée très variable) d'élimination des hépatocytes infectés ou de clairance immune avec agressivité histologique nécrotico-inflammatoire importante, avec décroissance de la réplication virale, disparition de l'Ag HBe et apparition des anticorps anti-HBe ;

Troisième étape résolutive séquellaire avec réplication virale faible, intégration de l'ADN viral dans le génome hépatocytaire et disparition des lésions nécrotico-inflammatoires, alors que s'observent les lésions hépatiques séquellaires plus ou moins sévères, notamment de fibrose et de cirrhose.

Le CHC se développe principalement sur des lésions de cirrhose, bien qu'une simple hépatite chronique non cirrhotique et peu agressive puisse en favoriser le développement [19].

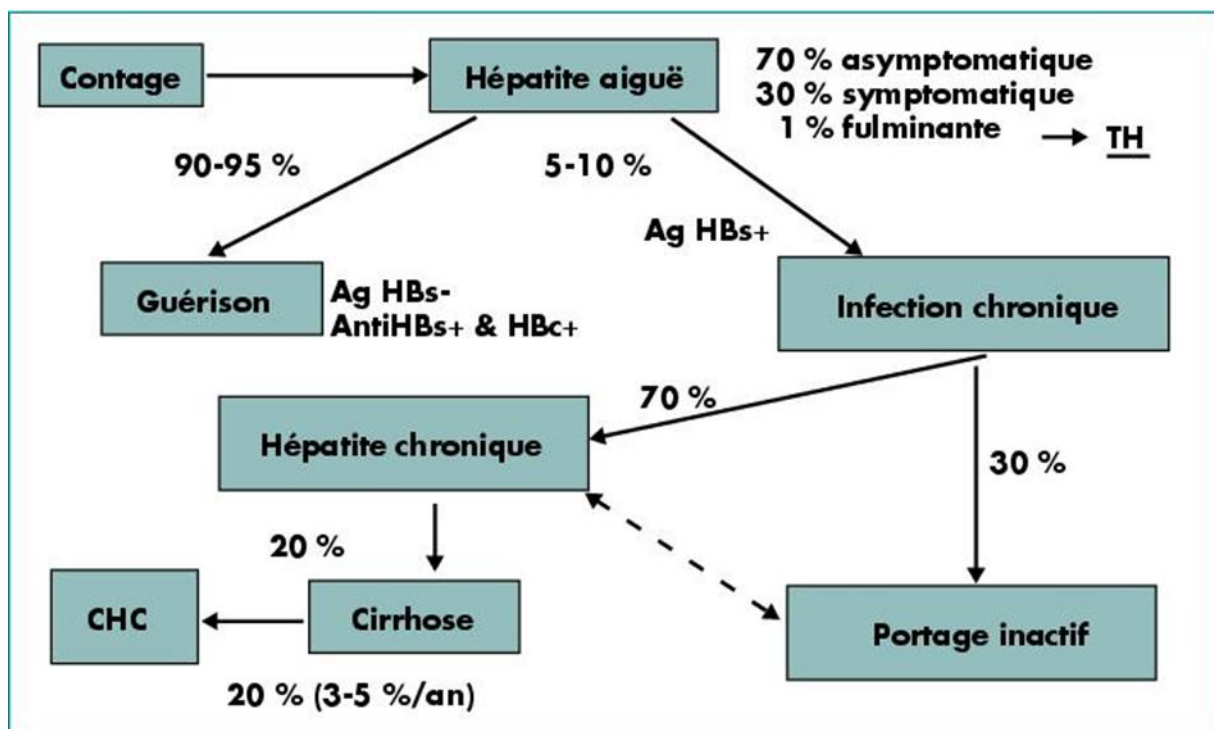


Figure n°3 : Résumé de l'histoire naturelle de l'infection virale B. [4]

III/ Bilan pretherapeutique

1/Enquête clinique

L'évaluation initiale des patients présentant une infection chronique par le VHB doit inclure un examen clinique et la recherche d'antécédents avec une attention particulière sur les facteurs de risque de co-infection, de consommation d'alcool, de pathologie thyroïdienne, d'histoire familiale d'infection par le VHB et de cancer du foie [20].

Dans notre étude, la recherche des antécédents chez nos patients a objectivé une consommation d'alcool chez 10% des patients, une intoxication tabagique dans 10% des cas, une histoire familiale d'infection par le VHB a été retrouvée chez 3 patients (soit 7% de notre série, il s'agissait essentiellement de frères et sœurs portant le VHB).

Nous avons également retenu chez les patients de notre série, un diabète et une obésité dans 5% des cas et une coronaropathie dans 2.5% des cas (tableau n° I).

L'examen clinique était normal dans la majorité des cas, il avait montré des signes d'hypertension portale (HTP) dans les cas de cirrhose soit 15 % des cas.

2/Bilan virologique

a/Profil virologique :

L'étude sérologique des hépatites chroniques B comporte un certain nombre de paramètres dont les plus connus sont [3,20]:

- L'antigène HBs (Ag HBs) et son anticorps anti-HBs (IgM antiHBs et IgG antiHBs),
- L'anticorps anti-HBc (IgM anti-HBc et IgG anti-HBc) alors que l'antigène HBc de nature capsidique est indétectable dans le sang,
- L'antigène HBe et son anticorps anti-HBe (anti-HBe).

Le diagnostic de l'infection chronique par le VHB repose sur la détection de l'Ag HBs et la détection d'Ac anti-HBc. La sérologie Ag HBe/Ac anti-HBe permet de distinguer les différentes phases et différentes formes cliniques de l'infection virale B chronique [20].

Habituellement, l'antigène HBe est présent dans le sérum, alors que l'anticorps anti-HBe est absent mais apparaît lorsque la réplication virale cesse : Cette situation sérologique correspond au virus "sauvage". Chez certains malades, il existe une réplication virale en l'absence de l'antigène HBe et en présence d'anti-HBe : Cette situation sérologique correspond à un virus "mutant" reconnu par la présence de l'ADN viral [3,4].

Au cours de l'histoire naturelle de l'infection virale B, il n'est pas rare de voir apparaître ces mutants pré-C remplaçant l'infection par un virus sauvage puisque aujourd'hui, environ 70% des patients pris en charge en France sont infectés par un mutant pré-C [2].

Notre étude est en concordance avec ces données, puisque 60% des patients de notre série présentaient une hépatite chronique à virus "mutant" alors qu'une hépatite à virus "sauvage" a été retrouvée chez 40% des patients (graphique n°4).

b/ Charge virale

La quantification de la charge virale se fait par la mesure de l'ADN du virus dans le sang, soit par des techniques d'hybridation au moyen de sondes spécifiques, soit par amplification génique. Les techniques d'amplification par PCR (Polymerase Chain Reaction) du génome viral sont les plus sensibles et permettent également après séquençage de révéler des variants ou mutants. La quantification permet de suivre l'évolution de la charge virale [21, 22].

Le nombre de particules virales est exprimé en puissance de 10 ou en échelle logarithmique, mais récemment, l'unité internationale (UI/mL) a été adoptée comme mesure de l'ADN du VHB [23].

Il est possible de distinguer les charges virales « élevées » des charges virales « faibles » à l'égard de l'hépatite B. Les taux d'ADN du VHB associés à ces états ne sont pas clairement définis et varient selon les circonstances.

Dans notre étude, nous avons pris la valeur de 600 000 UI/ml comme une limite seuil pour définir les deux tranches de charge virale : charge virale faible et charge virale élevée :

40% de nos patients avaient une charge virale initiale élevée alors que 60% avaient une charge virale initiale faible (graphique n°5).

La charge virale est prédictive de la réponse au traitement. Sa mesure avant le traitement permet d'avoir une valeur de référence pour apprécier la réponse au traitement [38].

La mesure de la charge virale nous a également permis de sélectionner les patients ayant une charge virale supérieure à 2000 UI/ml qui ont bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique en vue d'une PBF (ponction biopsie du foie).

c/ Quantification de l'Ag HBs :

c-1 Technique utilisée pour le dosage de l'Ag HBs :

Une trousse de dosage de l'Ag HBs par immunochimiluminescence a été décrite la première fois en 2004 [24]. Son seuil de sensibilité a été estimé à 0.2ng/ml. Après avoir été étalonné par le standard de l'organisation mondiale de la santé (OMS), ce test est devenu actuellement le plus utilisé partout dans le monde. Les concentrations sont exprimées en UI/ml [25]. Ce test a une très bonne sensibilité et spécificité, estimées à 99.5% et 99.9% respectivement ; il permet en plus de détecter tous les mutants de l'Ag HBs [26].

c-2 Intérêt : [27]

De nombreuses études établissent l'intérêt de la quantification de l'Ag HBs, d'une part pour prédire et évaluer la réponse à certains traitements, d'autre part pour mieux identifier les différentes phases de l'hépatite B chronique.

*suivi du traitement : un des traitements de l'hépatite B chronique est l'interféron pégylé. La décroissance rapide de l'agHBs semble être un bon marqueur prédictif de la réponse au traitement. D'après deux publications récentes, il serait possible de déterminer une valeur seuil à 24 semaines de traitement. Si l'on prédit la bonne réponse, cela permettrait d'améliorer

l'observance lors de la poursuite du traitement. Si l'on prédit une absence de réponse, cela permettrait d'arrêter le traitement à 24 semaines.

*détermination de la phase dans laquelle se trouve le patient : le titre d'agHBs montre des niveaux significativement différents pendant les diverses phases de l'évolution naturelle de l'hépatite B chronique. L'utilisation de ce test pourrait permettre une identification rapide de ce stade de l'hépatite B chronique, d'où une optimisation de la prise en charge des patients.

3/Histologie

a/ Ponction biopsie hépatique :

La biopsie hépatique est un examen clé dans l'étude de l'impact de l'hépatite virale B chronique sur l'histologie hépatique, elle est l'examen de référence [20].

a-1/ Information du malade

L'information donnée au malade est destinée à lui fournir les éléments lui permettant d'accepter ou de refuser l'acte à visée diagnostique qui lui est proposé, après évaluation des bénéfices et des risques.

Une information orale doit être donnée et il est recommandé qu'elle soit accompagnée d'une information écrite sous forme d'une fiche (Annexe).

a-2/Technique : [28,29,30,31]

La PBF est habituellement effectuée par voie transpariétale, la voie transjugulaire étant plutôt réservée aux malades ayant des troubles de l'hémostase ou en dialyse.

La préparation habituelle pour la ponction biopsie du foie ne comporte généralement que l'anesthésie locale à la lidocaïne (Xylocaïne®), en l'absence d'allergie connue [35]. Il est également nécessaire de s'assurer de l'absence d'allergie à l'iode.

Une échographie de qualité de moins de 6 mois est nécessaire pour s'assurer de la taille du foie, de sa position ainsi que de celle de la vésicule biliaire, et pour rechercher une lésion focale.

Le malade est placé en décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche modéré, le bras droit en abduction maximale. Les limites du foie sont déterminées par la percussion et la palpation et repérées par échographie. Le point de ponction est idéalement déterminé par l'échographie, sinon il se situe en pleine matité hépatique sur la ligne médio-axillaire. Après désinfection de la peau, cet espace est infiltré plan par plan à l'aide d'un anesthésique local (lidocaïne à 1%, en l'absence d'allergie et de porphyrie) jusqu'à la capsule de Glisson, l'aiguille passant au bord supérieur de la côte inférieure. Une petite incision cutanée est effectuée. L'aiguille à biopsie est introduite dans l'espace intercostal, puis le patient bloque sa respiration au cours du temps expiratoire.

La technique varie selon le type d'aiguille. L'aiguille de Menghini modifiée est adaptée à une seringue partiellement remplie de sérum physiologique; la dépression est effectuée lorsque l'aiguille est dans l'espace intercostal, puis l'aiguille est rapidement enfoncée dans le foie sur une profondeur de 3 à 3,5 cm. L'aiguille coupante comporte un couperet qui, en coulissant, découpe une

carotte hépatique. Des modèles automatiques dérivés du système TruCut augmentent la rapidité du geste.

Pour une interprétation optimale, un échantillon d'au moins 10 mm comportant au moins 6 espaces portes est requis.



Le geste de la PBH



Le résultat de la PBH (la carotte)

Figure n° 4 : Ponction biopsie du foie

α-3/ Contre-indications du geste : [32,33,34]

il faut respecter les contre-indications de la PBF : les troubles de la coagulation, un obstacle sur la voie biliaire extra-hépatique, une angiocholite, une ascite, l'absence de coopération du patient, l'impossibilité de disposer de transfusion sanguine, les kystes parasitaires, l'amylose, le foie vasculaire, l'emphysème, l'insuffisance rénale et l'hémodialyse.

α-4/ Précautions : [35]

Il faut arrêter l'aspirine et/ou les AINS durant 8 jours. Il est nécessaire d'attendre 72 heures après une PBH pour réintroduire les antiagrégants plaquettaires.

Il faut effectuer un temps de saignement en cas d'antécédents personnels ou familiaux d'hémorragies inexplicées.

a-5/ surveillance du malade après PBF :

La surveillance doit être fréquente au cours des 6 premières heures quel que soit le mode d'hospitalisation. En effet, il a été montré que la très grande majorité des complications survenait dans les 6 heures qui suivent le geste [36]. Le rythme précis de la surveillance ne peut être recommandé, mais doit comporter une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque pendant les 2 premières heures, plus espacée pendant les 4 heures suivantes. Il a été montré qu'il n'y avait pas de différence de survenue de complications entre la PBH en hospitalisation de 24 heures et la PBH ambulatoire [37]. En cas de PBH ambulatoire, la surveillance doit être au minimum de 6 heures après le geste, avant d'autoriser la sortie du malade. En cas de biopsie en hospitalisation de 24 heures, la surveillance au-delà des 6 premières heures sera fonction de l'état du malade.

a-6/ Indications

La biopsie hépatique est recommandée chez les patients présentant les critères d'hépatite chronique : élévation des transaminases et présence d'une répllication virale [20].

a-7/ Autres moyens d'étude histologique

Les progrès récemment observés dans les tests non effractifs de détection de la fibrose, comme Fibrotest ou Fibroscan, pourraient finir par réduire la nécessité du recours à la biopsie, mais pour l'instant, ces tests ne permettent

pas d'évaluer l'inflammation ni l'existence d'affections concomitantes et doivent être mieux validés [85].

Dans notre étude, les patients ayant une charge virale supérieure à 2000 UI/ml ont bénéficié d'un bilan pré thérapeutique pour une ponction biopsie du foie. Ces patients représentaient 85% des cas.

Pour les cas où une PBF n'a pas été faite, il s'agissait de patients qui avaient refusé le geste (soit 15% des patients)

Nous constatons que notre étude va dans le sens des données récentes de la littérature [20, 85], puisque le diagnostic histologique de l'hépatite B chronique a reposé sur la ponction biopsie du foie chez 70% de nos patients.

b/ Résultat

La biopsie du foie est actuellement le seul moyen d'évaluer l'étendue de la fibrose, de diagnostiquer un début de cirrhose et de détecter une maladie hépatique concomitante [28, 29].

Le diagnostic histologique d'une hépatite chronique doit inclure l'étiologie, le niveau d'activité nécrotico-inflammatoire, la stadification de la fibrose. Les données histologiques peuvent aider à déterminer le pronostic. L'activité nécrotico-inflammatoire est cotée grâce à l'examen anatomopathologique par le score de Métavir [20].

Le score de Métavir est parmi les scores les plus communément utilisés, il réunit les activités nécrotico-inflammatoires d'une part et la fibrose d'autre part cotées respectivement de 0 à 3 et de 0 à 4 sous les sigles A et F. Un score de fibrose à 4 signe la présence d'une cirrhose [4].

Dans notre étude, nous avons constaté une latence diagnostique vu que 60% des patients étaient admis avec une hépatite chronique modérée à sévère (F2 et F3), 15% étaient reçus dans un tableau de cirrhose, alors que seulement 25% des patients étaient admis à un stade d'hépatite chronique minime (F0 et F1) (graphique n°7).

Tableau n° VI : score de Métavir

<u>FibroTest</u>	<u>Estimate of Fibrosis Stage</u>	<u>ActiTest</u>	<u>Estimate of Activity Grade</u>
0.75-1.00	<u>F4</u>		
0.73-0.74	<u>F3-F4</u>	0.63-1.00	<u>A3</u>
0.59-0.72	<u>F3</u>	0.61-0.62	<u>A2-A3</u>
0.49-0.58	<u>F2</u>	0.53-0.60	<u>A2</u>
0.32-0.48	<u>F1-F2</u>	0.37-0.52	<u>A1-A2</u>
0.28-0.31	<u>F1</u>	0.30-0.36	<u>A1</u>
0.22-0.27	<u>F0-F1</u>	0.18-0.29	<u>A0-A1</u>
0.00-0.21	<u>F0</u>	0.00-0.17	<u>A0</u>

4/Facteurs prédictifs de réponse

Certains facteurs prédictifs de réponse ont été identifiés, en préthérapeutique ou pendant le traitement. Ils varient selon les agents antiviraux.

a/ Traitement par interféron

Chez les patients Ag HBe positifs, les facteurs pré thérapeutiques prédictifs de la séroconversion HBe sont une charge virale faible, une activité élevée des transaminases (supérieure à 3N), et un score élevé d'activité sur la biopsie hépatique (au moins A2) [38].

Certains facteurs sont prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement: une infection par un mutant pré-C, une surinfection delta, une contamination péri-natale, l'homosexualité ou une immunosuppression (notamment l'infection par le VIH) [2].

Durant le traitement, une baisse de l'ADN du VHB à moins de 20000 UI/ml à la 12ème semaine est associée à un taux de séroconversion HBe de 50% chez les patients Ag HBe positifs et à un taux de réponse soutenue de 50% chez les patients Ag HBe négatifs [85].

Chez les patients Ag HBe positifs, une baisse de l'Ag HBe à la 24ème semaine du traitement est prédictive de la séroconversion HBe [2].

De nouvelles études sont nécessaires pour déterminer la place de la quantification de l'Ag HBs pour prédire la réponse virologique soutenue et la perte de l'Ag HBs.

Les génotypes A et B sont associés à une meilleure réponse à l'interféron alpha que les génotypes C et D. Toutefois, le génotype viral a une faible valeur prédictive individuelle et le génotype seul ne doit pas, à l'heure actuelle, être décisionnel dans le choix thérapeutique [85].

b/Traitement par les analogues nucléosi(ti)diques

Les facteurs pré thérapeutiques prédictifs de la séroconversion HBe sont une charge virale faible, une activité élevée des transaminases (supérieure à 3N), et un score élevé d'activité sur la biopsie hépatique (au moins A2) [38].

Durant le traitement par la lamivudine ou par l'adéfovir, une réponse virologique à la 24ème ou à la 48ème semaine (ADN du VHB indétectable par PCR en temps réel), est associée à une plus faible incidence de résistance, c'est-à-dire à une plus grande chance de maintenir une réponse virologique et d'obtenir une séroconversion HBe chez les patients Ag HBe positifs [39,85].

Le génotype viral n'influence la réponse d'aucun NUC.

5/Bilan général [20, 85]

Dans le cadre du bilan préthérapeutique, un bilan général est réalisé et doit inclure :

- Les enzymes hépatiques : l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), la gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), les phosphatases alcalines (PAL),
- Le taux de prothrombine,
- La bilirubinémie,
- L'albuminémie,
- L'électrophorèse des protéines
- La numération formule plaquettaire,
- La glycémie, la fonction rénale, l'uricémie

- Le bilan thyroïdien : examen clinique, dosage de la TSHus et des anticorps anti-thyroperoxydase,
- Les tests de dépistage de co-infections avec un virus hépatotrope, comme le VHC ou le VHD, et les virus partageant le même mode de transmission, notamment le VIH,
- L'échographie abdominale : afin de détecter des signes évidents de cirrhose et/ou d'hypertension portale et la présence d'un hépatome.

Les patients de notre série ont bénéficié de ce bilan général avant de commencer leur traitement, les anomalies observées étaient les suivantes : Une augmentation des transaminases a été objectivée chez 60% des patients (entre 2 fois et 4 fois la normale), une insuffisance hépatocellulaire chez 10% des patients (TP<70% et albuminémie< 35g/l) et une cholestase dans 25% des cas.

Les sérologies des hépatites virales C et D et du VIH étaient négatives chez tous les patients de notre série.

IV/ Traitement

1/Objectifs du traitement

Le but du traitement de l'infection chronique B est l'éradication complète du virus qui n'est obtenue que tardivement du fait des mécanismes d'intégration génomique.

L'objectif principal du traitement, doit être la suppression durable de la multiplication virale B, attestée par la négativation de l'ADN du VHB dans le sérum, par la séroconversion dans le système « e » c'est-à-dire la disparition de l'AgHBe et l'apparition de l'anticorps anti HBe, par une normalisation des transaminases et par une amélioration histologique [40].

Ainsi le traitement peut stopper l'évolution de l'infection et limiter sa diffusion par voie sanguine, sexuelle et materno-fœtale par l'arrêt de la production de virions.

Mais l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule-hôte liée à la transcription inverse d'un ARN pré-génomique lors de la réplication de l'ADN du VHB explique la persistance du risque de carcinome hépatocellulaire malgré l'arrêt de la réplication virale [41].

2/Moyens thérapeutiques

a/Interféron standard

Il agit par 4 mécanismes [42,43,44,45]:

- Un effet antiviral direct qui découle de l'adhésion de la molécule à des récepteurs membranaires spécifiques à la surface des cellules

infectées, cette fixation déclenche l'activation d'enzymes intracellulaires favorisant la traduction de diverses protéines qui rendront la cellule plus résistante aux infections virales,

- Un effet immuno-modulateur par augmentation de l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe 1 et stimulation des lymphocytes CD4 et CD8,
- Une action antifibrosante par diminution du transforming growth factor (TFG) beta,
- Une action antiproliférative.

A la dose de 5 millions d'unités par voie sous-cutanée 3 fois par semaine pendant 4 à 6 mois, il permet une négativation de l'ADN viral dans 37% des cas et une séroconversion dans le système « e » dans 33 % des cas, voire dans le système « s » dans 5 à 10% des cas, un an après l'arrêt du traitement [44,46].

L'IFN a été l'un des premiers traitements du VHB et a été remis à l'honneur comme traitement de première ligne de l'infection chronique B au cours de la conférence européenne de consensus sur le VHB (Genève, septembre 2002) [47].

b/Interféron pégylé (Pegasys©, Viraferon peg©)

Il est constitué par l'association de l'interféron standard à du polyéthylène glycol.

La pégylation de l'interféron diminue la clairance rénale du médicament, prolonge sa demi vie et augmente sa concentration plasmatique ; de ce fait une

injection sous-cutanée par semaine suffit (à raison de 180 µg/semaine pour le Pegasys©) pour une durée de 48 semaines).

Le profil pharmacocinétique de l'interféron pégylé donne également un avantage théorique en terme d'effet antiviral et immuno-modulateur.

Il y a deux types d'interféron pégylé : alpha-2a et alpha-2b qui diffèrent essentiellement par la qualité et la quantité de PEG conjugué à l'interféron. Le PEG-IFN α -2a accroît les chances de séroconversion HBe de 37% contre 25% avec l'IFN standard et il a montré une augmentation d'environ 10% de l'efficacité en terme de négativation de l'ADN viral du VHB [48,49].

Dans notre série, la place de l'IFN comme traitement de première ligne a été importante avec 87.5% des patients traités par IFN Pégylé en première ligne.

c/Lamivudine (Zeffix©)

La Lamivudine est un analogue nucléosidique de type cytosine qui appartient à la famille des L-nucléosides. Elle inhibe l'activité transcriptase inverse du VHB, et l'activité ADN polymérase ADN-dépendante de la polymérase virale.

La Lamivudine a été développée initialement dans le traitement de l'infection par le VIH où elle est connue sous le nom d'Epivir©, puis s'est révélée dans la dernière décennie avoir une activité antivirale contre le VHB à des concentrations moindres [41,50].

La Lamivudine agit après avoir subi une triple phosphorylation par les enzymes cellulaires. Il s'insère dans la chaîne d'ADN en synthèse dont il bloque l'élongation.

Elle est caractérisée par :

- Une administration par voie orale,
- Une très bonne tolérance,
- Une efficacité antivirale notable pour des posologies supérieures ou égales à 100mg/j [50],
- La nécessité de traitements prolongés de plus de 12 mois pour obtenir une éradication virale complète,
- Une amélioration significative de l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie lorsque la biopsie hépatique est réalisée à la fin des 52 semaines de traitement, et une diminution significative de la fibrose lorsque le traitement est prolongé au-delà de 2 ans [51].

L'indication d'un traitement par Lamivudine doit prendre en compte les risques de réactivation en cas d'arrêt du traitement et d'échappement en cas de traitement prolongé, avec la possibilité dans les deux cas de formes sévères. Une réactivation peut être traitée une deuxième fois de façon efficace par la Lamivudine [52].

d/Adéfovir dipivoxyyl ou HEPSERA©

Adéfovir dipivoxyyl, prodrogue d'adéfovir, est le premier analogue nucléotidique à avoir été développé dans le traitement de l'hépatite chronique B.

Après phosphorylation, il agit en inhibant la polymérase virale par compétition directe avec le substrat naturel (désoxyadénosine triphosphate) et, après incorporation dans l'ADN viral, provoque la terminaison de la chaîne d'ADN. Aujourd'hui, l'Adéfovir constitue une alternative à la Lamivudine [53].

L'Adéfovir est efficace à des posologies de 10 mg/j pour le contrôle de la multiplication virale du VHB incluant les souches sauvages, les mutantes pré-C ou d'échappement à la lamivudine dans la population générale immunocompétente naïve au traitement ou en situation d'échappement à la lamivudine et chez les sujets immunodéprimés, notamment co-infectés par le VIH et transplantés rénaux [54, 55, 56].

e/Entécavir ou Baraclude©

L'Entécavir est un analogue structural de la guanosine nucléoside. Il a une activité inhibitrice de la transcriptase inverse in vitro et en culture cellulaire.

L'efficacité antivirale, l'amélioration biochimique, la séroconversion anti-HBe et l'amélioration histologique sont supérieures à celles observées avec la Lamivudine [57,58].

Le profil de résistance est aussi satisfaisant que celui de l'Adéfovir. Le processus d'échappement à l'entécavir est lent et le mécanisme de résistance à cet antiviral s'avère plus complexe car plusieurs mutations seraient nécessaires à l'apparition des souches résistantes. Cependant, l'administration antérieure

de Lamivudine et la présence concomitante dans le génome viral des mutations de résistance à la Lamivudine accélèrent la survenue d'une résistance complète à l'Entécavir.

Les posologies recommandées sont de 0.5 mg/j pour les sujets naïfs et de 1 mg/j pour ceux ayant une résistance à la Lamivudine.

f/Autres analogues nucléotidiques

***Ténofovir**

Cet analogue nucléotidique de la guanidine, apparenté à l'Adéfovir, permet le contrôle de la multiplication virale avec une absence de mutation induite dans l'ADN polymérase et un risque, quoique rare, de néphrotoxicité tubulaire [59].

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

La dose utilisée est de 10 mg /jour, la dose de 30 mg/jour augmentant le risque d'insuffisance rénale. Du fait de sa supériorité antivirale, il est appelé à moyen terme à remplacer l'Adéfovir pour le traitement de l'hépatite B. Le taux d'apparition de résistance est très faible [2].

Aucun de nos patients n'a été mis sous Ténofovir, médicament non commercialisé au Maroc.

*De nombreux autres analogues nucléosidiques sont en cours de développement. Par exemple l'emtricitabine (FTC), la clévodine (L-FMAU) [2].

g/Associations thérapeutiques

L'efficacité partielle de la plupart des molécules et le risque de survenue d'échappement suggèrent, comme dans les infections par le VIH, que des associations thérapeutiques pourraient être bénéfiques pour le traitement de l'hépatite virale chronique B. Il peut s'agir d'une combinaison entre plusieurs analogues nucléos(t)idiques ou de la combinaison entre analogues nucléos(t)idiques et traitements immunomodulateurs.

L'association Lamivudine- IFN pégylé apporte un bénéfice encore modeste en terme antiviral, mais elle réduit le risque de résistance virale aux analogues de type Lamivudine. Une combinaison séquentielle plus que simultanée pourrait être plus efficace [48,49].

La combinaison d'analogues n'a pas non plus jusqu'à présent montré de supériorité en terme antiviral, mais elle réduit le risque de résistance virale [2].

3/Indications thérapeutiques :

a/Patients Ag HBe + [2,47,55,60]

Du fait des risques de rechute à l'arrêt de la lamivudine et d'échappement en cas de prolongement de traitement et pour éviter la rechute, il est possible d'envisager en première ligne, dans le cadre d'infections liées à un VHB sauvage (ADN et Ag HBe positifs), un traitement par Interféron pégylé de 12 mois si le traitement s'avère efficace à 3 mois. On peut alors espérer un arrêt durable de la multiplication virale chez le tiers des patients.

En cas d'échec ou en l'absence de réponse virologique à 3 mois, un traitement moins par Lamivudine (100 mg/j) que par Adéfovir (10mg/j) ou par Entécavir (0.5 mg/j), sera proposé jusqu'à l'obtention d'une séroconversion durable, définie par une négativité de l'ADN viral B sérique et l'apparition des anti-HBe, qui seule permettra de discuter la suspension du traitement.

En cas d'échappement à la Lamivudine, le traitement de choix est l'Adéfovir en association avec la Lamivudine.

La guerre commerciale entre les traitements ayant leur AMM pour le traitement de l'hépatite B pose la question du traitement par INF, adéfovir, entécavir, ou lamivudine. Il est difficile de donner une recommandation définitive et on peut considérer les avantages (virosuppression supérieure pour l'entécavir, virosuppression rapide pour la lamivudine, profil de résistance satisfaisant pour l'adéfovir et l'entécavir), et les inconvénients de l'un et l'autre des traitements (résistances virales pour la lamivudine).

Quelque soit le choix, le médecin et surtout le patient seront rassurés sur l'efficacité du traitement choisi et les bénéfices indiscutablement liés à la virosuppression. La stratégie sera certainement de développer dans l'avenir des stratégies de traitements combinés.

b/Patients Ag HBe – [2,49,53,61]

Au cours de l'histoire naturelle de l'infection virale B, il n'est pas rare de voir apparaître des mutants pré-C remplaçant l'infection par un virus sauvage. L'infection qui leur est associée se caractérise par une activité sérique des aminotransférases habituellement moins élevée que dans l'hépatite chronique

B à virus sauvage, et parfois fluctuante, un niveau de réplication virale habituellement plus faible, et la localisation de l'AgHBc cytoplasmique (habituellement nucléaire dans les infections à virus sauvage).

Les sujets sont plus âgés que dans le cadre d'infections par le virus sauvage, et ont plus fréquemment une cirrhose, ce qui témoigne plus probablement d'une plus grande ancienneté de l'infection que d'une histoire naturelle plus sévère.

Il est rapporté que les mutants pré-C répondent imparfaitement à l'IFN justifiant un recours privilégié aux analogues nucléosi(ti)diques. Comme pour les virus sauvages, les analogues nucléosi(ti)diques sont efficaces sur les mutants pré-C, mais il existe des risques de rechute à l'arrêt du traitement et éventuellement un risque d'échappement en cas de prolongation du traitement.

La tendance, face à une infection par un virus mutant pré-C, est donc l'utilisation des nouveaux analogues nucléotidiques pour des durées longues et indéfinies.

Cependant, des résultats plus récents utilisant des durées prolongées d'IFN et le développement de l'interféron pégylé relancent la question de la place de l'IFN dans le traitement des infections liées à un mutant pré-C dont la prise en charge semble finalement comparable à celle des infections par un VHB sauvage [2].

Qualités d'un traitement antiviral B

Compte tenu de la nécessité de prendre un traitement à très long terme, voire à vie, les qualités que doit posséder un traitement de première ligne sont [2,17]:

- un bon profil de tolérance, c'est-à-dire l'absence d'effets secondaires notables ;

- une efficacité antivirale maintenue dans le temps ;

- un recul clinique suffisant pour certifier efficacité et tolérance ;

- un bon profil de résistance dans le temps ;

- un coût acceptable pour la société.

Traitement de première ligne

Il est possible d'envisager, en première ligne, dans le cadre d'infections chroniques à VHB un traitement par IFN pégylé pour 6 à 12 mois en cas d'efficacité prouvée à 3 mois, car il permet seul un arrêt durable de la multiplication virale chez un tiers des patients. En cas d'échec ou en l'absence de réponse virologique à 3 mois, un traitement par analogues nucléosi(ti)diques sera proposé jusqu'à l'obtention d'une séroconversion durable.

Traitement de deuxième ligne

Un patient non répondeur ou échappeur (résistance virale) à un analogue sera traité par l'adjonction d'une autre classe thérapeutique : ajout d'un nucléotidique (adéfovir ou ténofovir) si échec d'un nucléosidique (lamivudine principalement), et ajout d'un nucléosidique (entécavir) si résistance à l'adéfovir.

Dans notre série, le traitement de première ligne a reposé sur l'IFN pégylé dans 87.5% des cas pour une période de 12 mois alors qu'il a reposé sur la lamivudine dans 12.5% des cas. (Graphique n°9)

Parmi les patients porteurs d'un virus sauvage (Ag HBe positif), qui représentent 16 cas de notre série, 14 ont été traités par IFN pégylé en première ligne soit 87%, alors que 13% ont reçu la lamivudine comme traitement de première ligne.

Parmi les patients porteurs d'un virus mutant (Ag HBe négatif), qui représentent 24 cas, 21 ont reçu l'IFN pégylé comme traitement de première ligne soit 87% alors que 13% ont reçu la lamivudine.

Nous avons constaté que la réponse au traitement par IFN pégylé est semblable qu'il s'agissait d'un virus mutant ou d'un virus sauvage ce qui est en concordance avec les récentes données de la littérature [2].

Le traitement de deuxième ligne a été instauré chez 58% des patients de notre série par Lamivudine dans 52% des cas, par Lamivudine associée à l'Adéfovir dans 35% des cas et par Entécavir dans 13% des cas. (Tableau n° II).

L'Adéfovir a été ajouté chez nos patients en cas d'échec de la Lamivudine alors que l'Entécavir a été ajouté en cas de résistance à l'association Lamivudine-Adéfovir.

c/Cirrhose post-HVB

Traitement des patients atteints de cirrhose

L'indication du traitement des patients atteints de cirrhose ne doit pas être fondée sur les transaminases qui peuvent être normales quand la maladie est sévère. L'interféron alpha augmente le risque d'infection et de décompensation chez les patients ayant une cirrhose évoluée. Toutefois, l'interféron peut être utilisé dans le traitement de patients atteints de cirrhose bien compensée [85].

L'utilisation de NUC puissants et ayant un faible risque de résistance, comme le ténofovir ou l'entécavir, est particulièrement pertinente pour ce type de patients [62]. Une surveillance étroite de la charge virale est importante et la résistance doit être prévenue par l'ajout d'un second médicament sans résistance croisée si l'ADN du VHB n'est pas indétectable à la 48ème semaine de traitement. Si la lamivudine doit être prescrite, elle doit être utilisée en combinaison à l'adéfovir ou mieux au ténofovir [85].

Dans notre série, les patients atteints de cirrhose compensée représentaient 15% (6 patients) (graphique n°7). Leur traitement a reposé sur l'IFN pégylé en première ligne.

4 parmi eux ont reçu un traitement de deuxième ligne associant la lamivudine et l'adéfovir dont un a reçu l'entécavir après intolérance à l'adéfovir.

Aucun patient n'a reçu l'entécavir comme traitement de première intention.

Traitement des patients ayants une cirrhose décompensée

Les patients ayant une cirrhose décompensée doivent être traités dans des unités d'hépatologie spécialisées, car la prescription de la thérapie antivirale est complexe et ces patients peuvent être candidats à une transplantation hépatique [17]. La maladie hépatique au stade terminal est une urgence. Le traitement est indiqué même si la charge virale est faible, afin de prévenir les réactivations [84]. Les NUC puissants et ayant un bon profil de résistance (ténofovir ou entécavir) doivent être utilisés [62]. Toutefois, il existe peu de données concernant la tolérance de ces médicaments en cas de cirrhose décompensée.

Avec ce traitement, les patients peuvent bénéficier d'une amélioration clinique sur une période de 3 à 6 mois [62]. Cependant, certains malades ayant une maladie hépatique évoluée peuvent avoir atteint un point de non-retour et ne pas tirer bénéfice de ces agents. Ils doivent alors subir une transplantation hépatique, si elle est réalisable [85].

Dans ce cas de figure, le traitement par NUC diminuera le risque de réinfection du greffon par le VHB.

Dans notre série, il n'y avait aucun cas de cirrhose décompensée.

V/Complications du traitement

Le traitement de l'hépatite virale chronique B est un traitement long non dénué d'effets secondaires pouvant constituer une entrave à la réussite du traitement. Le praticien doit être en mesure de suivre les patients en collaboration avec le spécialiste hépatologue. Par conséquent, il est important qu'il connaisse ces effets secondaires et leur gravité pour pouvoir les gérer en pratique.

Il est important de noter que ces effets indésirables sont fréquents mais pas obligatoires et qu'ils sont pour la plupart gérables en pratique facilement [63].

Dans notre étude, 75% des patients ont présenté des effets secondaires au cours du traitement.

Parmi ces effets, 74% étaient gérables et n'ont pas nécessité un changement du traitement (graphiques n°10 et 13) ce qui est en accord avec les données de la littérature [63].

1/Les effets secondaires hématologiques :

Les effets secondaires hématologiques sont les plus fréquents au cours du traitement antiviral, leur diagnostic se fait grâce à une surveillance clinique et biologique (numération formule sanguine) hebdomadaire durant le 1er mois puis mensuelle jusqu'à la fin du traitement.

a/Les neutropénies :

Les neutropénies induites par l'interféron sont fréquentes et sont liées à une toxicité médullaire et à des réactions auto-immunes, elles s'observent dans 9 à 25% des cas selon les données de la littérature [63,64].

Une neutropénie profonde impose l'arrêt du traitement [64, 65].

Chez nos patients, la neutropénie est survenue dans 27% des cas (Graphique n°11), parmi ces patients, un a présenté une neutropénie profonde qui a constitué une entrave à la poursuite du traitement.

b/Les thrombopénies :

Les mécanismes impliqués dans la survenue d'une thrombopénie chez les patients infectés par le VHB sont variés comme l'hypersplénisme, l'auto-immunité, la réduction de la synthèse de la thrombopoïétine et le traitement par l'IFN.

Selon les données de la littérature, elle survient dans 8 à 16% des cas [63,64].

Dans notre série, la thrombopénie était plus fréquente et a été observée chez 55% des patients.

Cette fréquence peut être expliquée par le degré initial de fibrose hépatique qui était élevé chez 75% de nos patients.

c/Les anémies :

La survenue d'une anémie sous traitement antiviral est plus rare, le taux d'hémoglobine diminue en moyenne de 1 g/dl sous INF.

Dans notre série, 10% des patients ont présenté une anémie modérée au cours du traitement.

2/Les atteintes auto-immunes :

a/Les dysthyroidies :

La prévalence des dysthyroidies au cours du traitement par INF est de 10%. La préexistence d'anticorps antithyroïdiens constitue un facteur de risque de développement de dysthyroidies, ainsi que les antécédents de pathologie thyroïdienne [64,66].

Tout patient chez qui on envisage un traitement par INF doit préalablement bénéficier d'un bilan thyroïdien minimal : interrogatoire, palpation cervicale, dosage de la TSH et détermination du taux des anticorps antithyroperoxydase. Chez les patients indemnes de pathologie thyroïdienne préalable, la surveillance repose essentiellement sur les données et le dosage systématique de la TSH tous les 3 mois pendant le traitement, puis tous les 6 mois pendant l'année suivant l'interruption du traitement [64].

Les patients de notre série étaient tous indemnes de pathologie thyroïdienne, ils ont bénéficié d'un dosage de la TSHus tous les 3 mois et aucun cas de dysthyroïdie n'a été observé.

b/ Le diabète :

En dehors des dysthyroïdies, la survenue d'un diabète est la plus fréquente. En effet le traitement par INF est susceptible de révéler ou de déclencher un diabète insulino-dépendant. Il faut penser à cette complication

rare devant un symptôme à type de polyurie polydipsie, son dépistage repose sur la surveillance trimestrielle de la glycémie à jeun.

Dans notre série, aucun patient n'a développé un diabète sous traitement.

Lorsqu'un diabète insulino-dépendant est présent avant la mise en œuvre du traitement, l'INF est susceptible de modifier les besoins en insuline. Dans cette situation, le contrôle du diabète doit être très soigneux [66].

Un patient de notre série était diabétique type I et a bénéficié d'un contrôle très rapproché de la glycémie afin d'adapter l'insulinothérapie aux résultats de la glycémie.

3/Les atteintes hépatiques :

Chez les patients atteints d'hépatite virale B et traités par IFN, une élévation des transaminases peut survenir. Elle est liée à la réponse immunitaire et s'accompagne souvent d'une séroconversion. Cependant dans certains cas, cette nécrose hépatique peut conduire à des décompensations parfois mortelles [64].

17% des patients de notre série ont présenté une élévation des transaminases sous traitement (graphique n°11).

4/Les atteintes rénales :

Il s'agit principalement de protéinurie et de syndrome néphrotique chez les patients traités par IFN [64].

L'effet secondaire principal de l'adéfovir est une insuffisance rénale dans 20% des cas, limitant son utilisation dans toutes les situations de néphropathie [67].

Dans notre série, aucun cas de protéinurie, de syndrome néphrotique ni d'insuffisance rénale n'a été signalé ce qui est discordant avec les données de la littérature vu que l'IFN et l'adéfovir avaient une place importante dans le traitement de nos patients.

A noter que tous ces effets secondaires ne sont pas obligatoires.

5/ Les atteintes psychiatriques :

Les signes psychiatriques sont surtout des troubles de l'humeur : irritabilité ou dépression. Les troubles de l'humeur apparaissent de façon insidieuse au cours du premier trimestre de traitement dans environ 20 à 30 % des cas. Des troubles de la mémoire et des difficultés de concentration sont notés dans 20 % des cas [64,68].

Le syndrome dépressif a pu aboutir dans de rares cas à des tentatives de suicides parfois réussies, même après traitement. Il constitue l'une des premières causes d'arrêt prématuré du traitement, il est significativement moins fréquent avec l'INF pégylé alpha-2a qu'avec l'IFN standard. Le médecin traitant est souvent en première ligne pour dépister et prévenir cet effet secondaire.

Les complications psychiatriques étaient plus rares par rapport aux données de la littérature [64,68] et n'ont représenté que 5% des cas (graphique n° 11).

6/Autres effets secondaires :

Syndrome pseudo-grippal : dans les heures qui suivent l'injection d'INF. Ce syndrome regroupe plusieurs symptômes : fièvre, frissons, sueurs, sensation de malaise, tachycardie, céphalées, arthralgies et myalgies. Il est prévenu par la prescription systématique, dès la première ordonnance, de paracétamol à raison de 2 à 3 g par jour [63,64].

Chez les patients de notre série, le syndrome pseudo-grippal a été prévenu par la prescription de paracétamol.

Manifestations cutanées : sécheresse cutanée, prurit, eczéma, alopecie, signes inflammatoires au point d'injection [64,68].

Rarement : pneumopathie interstitielle, toux sèche, atteinte rétinienne, tachycardie, hypertension ou hypotension artérielle modérée [64,68].

Une toxidermie a été observée chez 12% de nos patients.

VI/Contre indications du traitement [68,69]

En pratique, les contre indications du traitement antiviral, absolues ou relatives, sont si nombreux qu'elles ne doivent pas être prises en compte de façon dogmatique, mais adaptées à chaque patient.

La recherche des contre indications du traitement antiviral de l'hépatite virale B chronique doit comporter :

- Un diagnostic biologique de grossesse chez la femme
- Un E.C.G, chez les sujets âgés de plus de 50 ans ou ayant une cardiopathie connue.

- Un examen ophtalmologique, en présence de facteurs de risque de rétinopathie (diabète, HTA...).
- Un avis psychiatrique, surtout en cas d'antécédents psychiatriques.
- Une numération formule sanguine

Les patients de notre série ont bénéficié de ce bilan avant de commencer leur traitement.

Principales contre indications du traitement antiviral

- hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.
- Hépatite auto-immune ou antécédent de maladie auto-immune.
- Maladie psychiatrique sévère ou antécédent de maladie psychiatrique sévère.
- Troubles thyroïdiens non contrôlés.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Epilepsie ou anomalie du système nerveux central.
- Grossesse.
- Maladie cardiaque instable ou non contrôlée dans les 6 derniers mois.

VII/Evolution sous traitement

1/Surveillance de l'efficacité du traitement antiviral [69,70]

Le but de cette surveillance est d'évaluer la réponse au traitement. Que l'hépatite chronique B soit à Ag HBe positif ou Ag HBe négatif, il est recommandé de surveiller les ALAT et l'ADN du virus B tous les 3 mois et ceci pour deux raisons[69]:

- Initialement ces dosages ont une valeur prédictive de réponse virologique (diminution de l'ADN viral et séroconversion anti HBe)
- Au long cours, leur élévation permet chez les malades sous analogues nucléos(t)idiques, un diagnostic précoce de la résistance virologique, et une adaptation rapide du traitement antiviral avant l'aggravation clinique.

Après l'arrêt du traitement, chez les malades qui ont répondu, cette surveillance se fera par les ALAT et l'ADN viral tous les 6 mois pendant une période de 12 à 18 mois [69,70].

Cette surveillance a été réalisée chez les patients de notre série : l'ADN du VHB a été mesuré à 12 semaines après le début du traitement puis à 24 semaines, puis tous les 3 à 6 mois jusqu'à l'arrêt du traitement. Après cessation du traitement, la charge virale a été mesurée tous les 6 mois pendant une période de 12 à 18 mois.

Ceci nous a permis de suivre l'évolution de la charge virale et ainsi de connaître les différents résultats thérapeutiques de nos patients.

Le dosage des ALAT a été également effectué chez les patients de notre série.

2/Résultats thérapeutiques :

Le traitement de l'hépatite B chronique doit réduire l'ADN du VHB au niveau le plus bas possible, idéalement sous le seuil de détection des tests de PCR en temps réel (10-15 UI/ml). Cela permet un niveau de virosuppression suffisant pour obtenir une rémission biochimique, une amélioration histologique et la prévention des complications. La réduction de l'ADN du VHB à un faible niveau par l'interféron alpha ou par les analogues nucléosi(ti)diques (NUC) est associée à une rémission de la maladie [85].

En cas d'hépatite chronique B, les différentes stratégies antivirales et/ou immunothérapeutiques sont proposées aux patients avec un espoir de l'ordre de 40% d'arrêter la multiplication virale afin d'éviter la cascade hépatite chronique, cirrhose et cancer [2].

Dans notre étude, après un traitement de première ligne, 42% de nos patients ont présenté une réponse virale soutenue, les échecs thérapeutiques ont présenté un pourcentage de 40% et les rechutes ont été observées dans 18% des cas (Graphique n°14).

a-Réponse virologique soutenue :

La réponse virologique soutenue est définie par une suppression durable de la réplication virale. Cette réponse va se traduire par la diminution, voire la non détectabilité de la charge virale du virus de l'hépatite B, la normalisation de l'activité des transaminases (ASAT et ALAT), la négativation de l'antigène

HBe (AgHBe), suivie ou non de la détection des anticorps anti-HBe pour le virus sauvage et l'amélioration des lésions histologiques du foie [72].

Dans deux études contrôlées (WV 162401, et WV 162412) ayant comparé l'efficacité et la tolérance de PEGASYS (180µg/semaine) à l'association PEGASYS plus lamivudine, et à la lamivudine seule (100mg /jour) administrés pendant 48 semaines dans le traitement de l'hépatite chronique B antigène HBe positif ou négatif :

Parmi les patients porteurs d'un virus sauvage (AgHBe positif), une réponse virologique prolongée a été observée chez 32% des patients traités par PEGASYS et 22% de ceux traités par la lamivudine.

Parmi les patients porteurs d'un virus mutant (AgHBe négatif), une réponse virologique prolongée a été observée chez 43% des patients traités par PEGASYS et 29% de ceux traités par la lamivudine.

L'association de la lamivudine à PEGASYS n'a pas apporté de bénéfice thérapeutique au traitement par PEGASYS en monothérapie.

Dans notre étude :

- Tous les patients ayant présenté une réponse virale soutenue après un traitement de première ligne (42%), étaient traités par IFN pégylé,
- La réponse virale soutenue n'a été observée chez aucun des patients traités par lamivudine en première intention,
- Parmi les patients porteurs d'un virus sauvage (AgHBe positif), une réponse virologique prolongée a été observée chez 50% des patients traités par PEGASYS,

- Parmi les patients porteurs d'un virus mutant (AgHBe négatif), une réponse virologique prolongée a été observée chez 48% des patients traités par PEGASYS.

Comparaison entre les études :

*Notre étude est en concordance (48%) avec les deux études réalisées (43%) pour les patients porteurs d'un virus mutant.

*Pour les patients porteurs d'un virus sauvage, le résultat de notre étude (50%) est différent de celui des deux autres études (32%).

*Le traitement par lamivudine en première ligne n'a pas donné de réponse soutenue dans notre étude contrairement aux deux autres études (22% et 29%).

A noter que notre étude a été réalisée sur une série rétrospective de 40 patients alors que les deux autres études ont inclus 820 et 552 patients. Le nombre des patients de notre série traités par lamivudine en première ligne était faible (seulement 5 patients).

b-Echecs thérapeutiques :

Il est important de différencier la non réponse primaire (diminution de l'ADN du VHB de moins de 1 log à la 12^{ème} semaine du traitement) de la réponse virologique partielle (ADN du VHB détectable par des tests de PCR en temps réel au cours du traitement) et de l'échappement thérapeutique dû au développement d'une résistance à l'antiviral [71].

Dans notre série, un échec thérapeutique a été observé chez 40% des patients après traitement de première ligne : 31% ont présenté une non réponse primaire, 50% une réponse virologique partielle et 19% un échappement virologique (Graphique n°17).

Après traitement de deuxième ligne, 50% ont répondu au traitement alors que 50% des patients ont présenté un deuxième échec (Graphique n°18).

b-1/ La non réponse primaire [73]

En cas de traitement par interféron pégylé : l'absence de diminution d'au moins un log à la 12^{ème} semaine chez les sujets Ag HBe (-) et la persistance d'un ADN VHB sérique > 104 log à la 24^{ème} semaine chez les sujets Ag HBe (+) sont associées à une non réponse et le traitement par interféron doit être arrêté et remplacé par un analogue de deuxième génération.

Dans notre étude, 5 patients traités par IFN pégylé ont présenté une non réponse primaire. Ce traitement était remplacé par analogues nucléos(t)idiques.

En cas de traitement par analogues : la non réponse primaire est définie par l'absence de diminution de la charge virale d'au moins 1 log après 3 mois de traitement. Dans ce cas, il faut changer d'analogue ou associer un analogue plus puissant sans résistance croisée. L'efficacité de la telbivudine, de l'entécavir et du ténofovir a été montrée en cas de non réponse primaire à l'adéfovir.

b-2/ La réponse virologique partielle [73]

La réponse virologique partielle est définie par la persistance d'un ADN VHB détectable après 24 semaines de traitement par lamivudine, adéfovir ou telbivudine ou après 48 semaines de traitement par entécavir ou Ténofovir.

Dans cette situation, il faut tout d'abord s'assurer de la bonne compliance du patient au traitement et ensuite modifier le traitement si l'observance est bonne.

En cas de traitement par lamivudine ou adéfovir on peut soit remplacer le traitement par des analogues plus puissants (tenofovir ou entécavir) soit ajouter un de ces analogues sans résistance croisée (ajout du ténofovir chez les patients sous lamivudine, ou telbivudine, ou ajout de l'entacavir chez les patients sous adéfovir).

En cas de traitement par entécavir ou ténofovir on peut ajouter l'autre analogue pour prévenir la résistance à long terme mais on ne dispose pas actuellement de donnée sur la tolérance au long terme de cette association.

b-3/L'échappement virologique

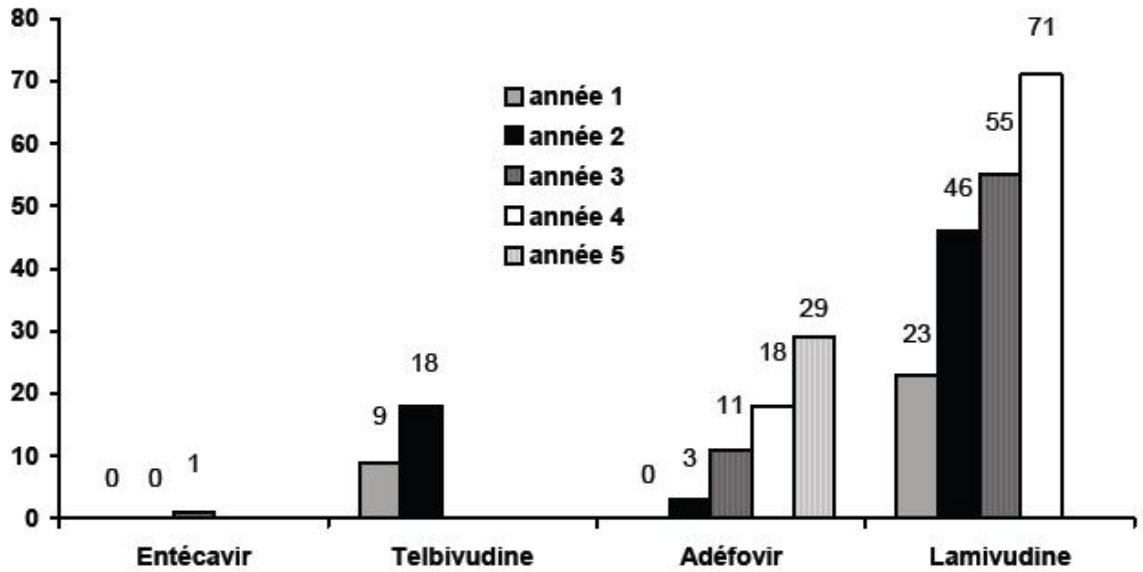
L'échappement virologique chez des patients compliants est lié à une résistance virale. La survenue de la résistance est favorisée par un traitement antérieur par les NUC, ou chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement et ayant une charge virale de base élevée, par une diminution lente de l'ADN du VHB et une réponse virologique partielle au cours du traitement. La résistance doit être diagnostiquée aussitôt que possible avant l'échappement clinique

(augmentation des transaminases) grâce à la surveillance de la charge virale [85].

L'apparition de la résistance au traitement antiviral n'est pas bénigne. Il existe une abondance de données associant ce phénomène à la perte des bienfaits de la suppression virale [81,82]. Des poussées aiguës d'hépatite peuvent survenir et peuvent être mortelles chez les patients cirrhotiques. C'est pourquoi l'apparition de la résistance aux antiviraux est une sérieuse incitation à changer le traitement. Il est inacceptable que des patients présentant par exemple une résistance à la lamivudine continuent d'être traités par la lamivudine en monothérapie alors qu'il existe des solutions de rechange efficaces.

Un échappement virologique à la lamivudine en première ligne a été détecté chez 19% des patients de notre série grâce à la surveillance de l'ADN du VHB, ce qui nous a permis de changer de traitement.

Ce graphique nous montre le taux de résistance aux différents agents antiviraux selon la durée du traitement [76,77,78,79,80]:



Graphique n°21: Taux de résistance aux agents antiviraux selon la durée du traitement

Notre étude va dans le sens de ces données, puisque le taux de résistance à la lamivudine chez les patients de notre série est le plus élevé alors que le taux de résistance à l'entécavir est faible (graphique n° 19) :

Pour les patients traités par lamivudine, 67% ont présenté une résistance à ce médicament,

25% des patients traités par adéfovir ont développé une résistance et

Le taux de de résistance à l'entécavir était seulement de 8%.

c-Rechute

La rechute est définie par une négativation de la charge virale sous traitement avec re-positivité durant le suivi post thérapeutique.

En cas de rechute, un nouveau traitement antiviral doit être envisagé afin de contrôler à nouveau l'infection à VHB.

Dans notre étude, 18% des patients ont présenté une rechute après un traitement de première ligne. Tous ces patients ont bénéficié d'un traitement de deuxième ligne par analogues nucléos(t)idiques. 72% des patients ont répondu au traitement de deuxième ligne, alors que 14% n'ont pas répondu et 14% ont présenté une deuxième rechute (graphique n°20).

d-Décompensation et mortalité

Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'hépatite B chronique est une des principales causes de mortalité dans le monde.

Il a été clairement montré, chez les malades traités pour hépatite B chronique, que l'obtention d'une réponse virologique durable est associée à une diminution de la fréquence des complications et à une amélioration de la survie [2,85]:

La plupart des études, analysant les résultats à long terme du traitement par Interféron α , montrent un bénéfice clinique à long terme du fait d'une diminution du risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications [81,82,83].

Ce bénéfice est observé avec les analogues nucléos(t)idiques, et d'autant plus dans les situations graves: l'intérêt de la lamivudine a été rapporté chez les cirrhotiques graves en terme de réduction du taux de mortalité et de transplantation hépatique chez les sujets ayant les critères clinico-biologiques de candidature à la transplantation [2].

Dans notre série, aucun cas de décompensation ni de mortalité par hépatite B chronique n'a été signalé.



Conclusion



L'hépatite virale B chronique demeure un important problème d'ordre médical et de santé publique. Son traitement doit rester prioritairement préventif par la vaccination qui, dans les zones de haute endémie, a permis de diminuer significativement l'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire chez les adultes mais aussi chez les enfants.

L'arsenal thérapeutique continue à s'enrichir avec de nouvelles molécules, mais le traitement de l'hépatite B chronique reste un véritable défi.

Dans notre étude ; le traitement de première ligne qui reposait essentiellement sur l'IFN pégylé a montré une efficacité comparable dans le traitement des hépatites à virus sauvage et mutant.

D'autre part, la disponibilité et l'introduction des analogues nucléos(t)idiques, ont démontré leur intérêt dans le traitement :

- En première ligne notamment chez les patients cirrhotiques ou ayant des contre indications au traitement par interféron ; et
- En deuxième ligne chez les patients ayant présenté une non réponse, une rechute ou une intolérance au traitement par interféron.

Ces analogues sont, contrairement à l'interféron, bien tolérés mais posent le problème d'émergence de résistances nécessitant une surveillance régulière du traitement par la mesure de la charge virale afin de les détecter précocement et pouvoir modifier le traitement.

L'avenir du traitement de l'hépatite B est probablement dans de nouvelles stratégies de combinaisons. Qu'il s'agisse d'association d'analogues (et dans ce cas nucléosidiques et nucléotidiques), d'association d'analogues et d'interféron

pégylé ou d'une vaccinothérapie ADN voire d'une autre immunothérapie, il est déjà acquis que ces combinaisons limitent le risque de résistance mais il n'est pas évident qu'elles renforcent l'efficacité antivirale proprement dite.



Annexe



INFORMATION MEDICALE AVANT LA REALISATION D'UNE BIOPSIE HEPATIQUE TRANSPARIETALE

Madame, Monsieur, Afin que vous soyez clairement informé du déroulement de cet acte médical qui vous est proposé, nous vous demandons de lire attentivement ce document d'information. Le Docteur..... est à votre disposition pour vous exposer en complément toute autre précision que vous souhaiterez.

POURQUOI CHOISIR LA BIOPSIE HEPATIQUE ?

C'est actuellement l'examen de référence pour diagnostiquer la cause et préciser le traitement et le pronostic (stade de fibrose par exemple) de nombreuses maladies du foie ou de maladies générales retentissant sur le foie. Cet examen est parfois indispensable pour recevoir un traitement (cas de l'hépatite C notamment).

COMMENT SE PREPARER ?

Il est indispensable de ne pas prendre de médicament modifiant la coagulation, comme par exemple l'aspirine, dans les 10 jours précédant la biopsie. Avant la biopsie, le médecin se sera assuré de la réalisation d'une échographie du foie et d'un bilan sanguin de coagulation. S'il le juge nécessaire, le médecin vous proposera l'administration d'un médicament calmant ou contre la douleur. Il faut être à jeun strict durant les 6 heures précédant l'examen ; cependant, on pourra vous autoriser à prendre une boisson sucrée avant l'examen dans certains cas. Il est recommandé d'uriner juste avant l'examen.

COMMENT VA SE DEROULER LA BIOPSIE ?

Vous serez hospitalisé pour la journée, voire 24 h si le médecin l'estime nécessaire. L'examen se fera allongé sur le dos ou sur le côté gauche. Ensuite, une

anesthésie locale avec une injection sous la peau sera réalisée entre deux côtes droites. La biopsie elle-même consiste à prélever un fragment de foie à travers la peau anesthésiée avec une aiguille à usage unique dont le diamètre est entre 1 et 2 mm.

LES SUITES DE LA BIOPSIE

Après la biopsie, vous resterez alité pendant 6 heures dont les deux premières heures couché sur le côté droit.

Un(e) infirmier(e) surveillera régulièrement votre pouls et votre tension. La ponction ne laisse pas de cicatrice et le pansement pourra être enlevé le lendemain. Dès la fin de la biopsie, une douleur peut survenir au niveau du foie ou au niveau de l'épaule droite. Prévenez l'infirmier(e) qui vous surveille afin de recevoir un médicament pour vous soulager. Pour ceux dont la sortie est autorisée le soir même, il vous est demandé de ne pas vous éloigner à plus de 20 minutes de l'hôpital, de rester accompagné par un adulte et de ne pas effectuer d'activité physique intense. Dans la semaine qui suit la biopsie, il est recommandé de ne pas prendre de médicament modifiant la coagulation comme par exemple l'aspirine. Durant cette semaine, vous pourrez procéder à vos occupations habituelles. Cependant, il est déconseillé de faire un effort physique intense ou d'entreprendre un voyage dans un pays à faible niveau sanitaire.

QUELLES COMPLICATIONS PEUVENT SURVENIR ?

Tout acte médical, investigation, exploration, intervention sur le corps humain, même conduit dans des conditions de compétence et de sécurité conformes aux données actuelles de la science et de la réglementation en vigueur, recèle un risque de complication. Les complications de la biopsie hépatique sont rares. Il s'agit essentiellement d'une hémorragie dont la fréquence est inférieure à 1 cas sur 1000.

D'autres complications sont possibles mais restent exceptionnelles. Ces complications peuvent être favorisées par vos antécédents médicochirurgicaux (d'où la réalisation d'une échographie et d'un bilan de coagulation préalables) ou par la prise de certains traitements. Ces rares complications apparaissent le plus souvent dans les 6 heures qui suivent l'examen mais peuvent exceptionnellement se révéler quelques jours après l'examen (douleur abdominale, fatigue, pâleur) d'où les précautions précédentes. Il est alors très important de contacter immédiatement le médecin, ou un de ses collègues, qui a réalisé la biopsie au numéro de téléphone suivant :

.....

En cas d'impossibilité de prendre contact avec eux, il est très important de prendre contact très rapidement avec votre médecin traitant.



Résumé



RÉSUMÉ

Titre : Aspects thérapeutiques et évolutifs de l'hépatite B chronique (à propos de 40 cas)

Mots clés : Hépatite B chronique, interféron pégylé, analogues nucléosi(ti)diques, ADN polymérase

Auteur : Sara RATBI

L'hépatite virale B est une infection fréquente qui constitue un problème majeur de santé publique, par son risque d'évoluer vers la cirrhose du foie et la greffe d'un carcinome hépatocellulaire.

Nous avons mené une étude rétrospective d'une série de 40 malades, traités pour hépatite chronique B dans les services de médecine A et B de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V, durant la période allant de janvier 2000 à décembre 2011.

40 patients d'âge moyen de 44 ans et sex- ratio de 9 ont été inclus dans l'étude. L'hépatite B à virus mutant était plus fréquente (60%). 60% des patients avaient une hépatite chronique B modérée à sévère et 15% étaient au stade de cirrhose. Le traitement de première ligne était l'IFN pégylé dans 87.5% des cas. Le traitement de deuxième ligne a reposé sur les analogues nucléosi(ti)diques : Lamivudine, Lamivudine+Adéfovir, et Entécavir dans respectivement 52, 35 et 13%. 42% des patients avaient répondu au traitement de première ligne par IFN pégylé avec une efficacité comparable aussi bien pour le virus sauvage et mutant. L'échappement thérapeutique à la Lamivudine en première ligne était survenu dans 19% des cas. Une résistance à la Lamivudine, l'Adéfovir et l'Entécavir était survenue dans respectivement 67, 25, et 8% des cas.

Le traitement de l'hépatite chronique B reste un véritable défi. Le traitement de première ligne repose essentiellement sur l'IFN pégylé qui pose des problèmes de tolérance. Les analogues nucléos(t)idiques sont bien tolérés mais posent le problème d'émergence de mutants résistants.

Les combinaisons d'analogues nucléos(t)idiques pourraient permettre de prévenir l'apparition de résistances.

Summary

Title: Therapeutic and developing aspects of chronic hepatitis B virus infection (40 cases).

Keywords: Chronic hepatitis B, pegylated interferon, nucleotide analogs, DNA polymerase.

Author: Sara RATBI

The hepatitis B virus infection is a frequent disease. It is a serious public health problem because it can lead to the cirrhosis of the liver or even a hepatocellular carcinoma.

We made a retrospective study of 40 patients treated for a chronic hepatitis B virus infection at the internal medicine departments A and B at the Mohammed V military hospital during the period between January 2000 and December 2011.

The average age of the patients included in this study is 44 years old and the sex ratio is 9.

The hepatitis B mutant virus infection was the most frequent during this study (60% of all).

Among the patients, 60 % of them had a moderate to severe chronic hepatitis B virus infection and 15 % had liver cirrhosis.

In 87.5 % of the cases, the first intention treatment was the pegylated interferon. The second intention treatment was based on the nucleotide analogs : Lamivudine, Lamivudine+Adefovir and Entecavir in respectively 52, 35 and 13%.

42% of the patients responded to the first intention treatment with the same effectiveness for both the mutant and the wild type virus.

In 19% of the cases, the first intention treatment with the lamivudine was a flop.

A resistance to lamivudine, adefovir and entecavir occurred in respectively 67,25 and 8% of the cases.

The treatment of the chronic hepatitis B virus infection is still a real challenge. While the first intention treatment with the pegylated interferon has tolerance issues, the nucleotide analogs are more tolerated but face the problems of mutant viruses.

The combinaison of nucleotide analogs might prevent from resistance.

ملخص

العنوان: جوانب علاج داء التهاب الكبد الفيروسي المزمن "ب" ونتأجه
الكلمات الأساسية: التهاب الكبد المزمن "ب"، إنترفرن بيجلي، المتناضرات النيكلوزيدية والنيكلوتيدية، الحمض النووي بوليميراز.
من طرف: سارة الرتبي

التهاب الكبد الفيروسي "ب" مرض شائع، يطرح مشكلة صحية عامة، تتمثل في مخاطر تطوره نحو تشمع الكبد وسرطان الكبد.

أجرينا دراسة استعدادية لسلسلة من 40 مريضا تم علاجهم من التهاب الكبد المزمن "ب" بمصالح الطب الداخلي "أ" و"ب" بمستشفى محمد الخامس العسكري، خلال الفترة الممتدة من يناير 2000 إلى ديسمبر 2011.

شملت الدراسة 40 مريضا متوسط عمرهم 44 سنة ونسبة الجنس 9.

الالتهاب الكبدي "ب" ذو الفيروس الطافر كان الأكثر شيوعا (60 بالمئة من الحالات)

60 بالمئة من المرضى تمت معاينتهم في مرحلة من الالتهاب الكبدي المعتدل إلى شديد، و15 بالمئة في مرحلة تشمع الكبد.

علاج الخط الأول اعتمد على الأنترفرون بيجلي في 87.5 بالمئة من الحالات. علاج الخط الثاني اعتمد على المتناضرات النيكلوزيدية والنيكلوتيدية (لميفودين، اديفوفير + اديفوفير وانتكافير على التوالي في 52. 35. و 13 بالمئة).


42 بالمئة من المرضى أجابوا على علاج الخط الأول بالأنترفرن بيجلي مع فعالية مماثلة بالنسبة للفيروس البري والطافر.

إن انفلات علاج الخط الأول باللاميفودين حصل في 19 بالمئة من الحالات.


وبلغت نسبة المقاومة ضد اللاميفودين، الأديفوفير، والأنتكافير على التوالي 67، 25 و 8 بالمئة.

علاج التهاب الكبد المزمن "ب" لا يزال يشكل تحديا. يستند علاج الخط الأول أساسا على الأنترفرون بيجلي الذي يطرح مشكل تحمله. المتناضرات النيكلوزيدية والنيكلوتيدية جيدة التحمل لكنها تطرح مشكلة ظهور طفرات مقاومة.

إن مزيج المتناضرات النيكلوزيدية والنيكلوتيدية قد يمكن من منع ظهور المقاومة.



*Références
bibliographiques*



- [1] **Lee WM.** Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
- [2] **Pol S.** Traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés) Hépatologie, 7-015-B-31, 2008, 8 p.
- [3] **Zoulim F, Kay A, Merle P, Trépo C.** Virologie de l'hépatite B. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés) Hépatologie, 7-015-B-30, 2006, 19 p.
- [4] **Pol S, Mallet V, Dhalluin V, Fontaine H.** Hépatites virales. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés) Hépatologie, 8-065-F-10, 2007, 32 p.
- [5] **Wright TL, Lau JY.** Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1993; 342: 1340-4.
- [6] **Van Herck K, Vorsters A, VanDamme P.** Prevention of viral hepatitis (B and C) reassessed. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008 ; 22 : 1009-1029
- [7] INSERM [en ligne]. Hépatites virales, dépistage, prévention, traitement. INSERM 1997.
- [8] WHO [en ligne] Hepatitis B, World Health Organization Department of Communicable Diseases Surveillance and Response, 2002. To find this document : WHO > Programmes and projects > Epidemic and Pandemic Alert and Response (EPR) > Diseases covered by EPR > Hepatitis
- [9] **De Franchis R, Marcellin P, et al.** EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol*, 2003 ; 39 Suppl 1: S3-25.

- [10] ANAES, INSERM [en ligne]. Réunion de consensus. Vaccination contre le virus de l'hépatite B. Paris, ANAES, INSERM, 2003.
- [11] OMS [en ligne]. Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile. Lignes directrices relatives à l'organisation générale, notamment à l'information destinées aux agents de santé et aux parents. Genève, Organisation Mondiale de la santé 2001.
- [12] **Andre F.** Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa. Vaccine 2000 ; 18 Suppl 1: S20-2.
- [13] BEH [en ligne]. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du haut conseil de santé publique. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2009 ; 16-17 : 145-176
- [14] **Zarski JP.** Epidémiologie de l'hépatite chronique B. Presse Médicale 2006 ; 35(2): 304-307.
- [15] Trépo C, Merle P, et al. Hépatites virales B et C. Paris : John Libbey Eurotext ; 2006.
- [16] **Sbai A, Benani A, Hassar M, El Malki A.** Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B et l'évolution des facteurs de risque au Maroc – Juin 2011.
- [17] **Merle P, Trepo D et Zoulim F.** Traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés) Hépatologie, 7-015-B-80, 2003, 10 p.
- [18] **Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H.** Chronic type B hepatitis and the healthy HBs Ag carrier state. Hepatology 1987; 7: 758-763

- [19] **Sherman M, Peltekian KM, Lee C.** Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995; 22: 432-438
- [20] **Lok AS, McMahon BJ.** Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41.
- [21] **Laperche S, Thibault V, Bouchardeau F, Alain S, Castelain S, Gassin M, et al.** Expertise of laboratories in viral load quantification, genotyping, and precore mutant determination for hepatitis B virus in a multicenter study. *Journal of clinical microbiology*. 2006 Oct;44(10):3600-7.
- [22] **Pawlotsky J-M, Bastie A, Hezode C, Lonjon I, Darthuy F, Remire J, et al.** Routine detection and quantification of hepatitis B virus DNA in clinical laboratories: performance of three commercial assays. *Journal of Virological Methods*. 2000;85(1-2):11.
- [23] **Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A.** An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox sanguinis*. 2001 Jan;80(1):63-71.
- [24] **Deguchi M, Yamashita N, Kagita M et al.** Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay. *J Virol Methods* 2004 ; 115 : 217–22.
- [25] **Nguyen T, Desmond P, Locarnini S.** The role of quantitative hepatitis B serology in the natural history and management of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009 ; 3 : S5-S15.

- [26] Communication de Vincent Mackiewicz, lors de la Corata, Marnela-Vallée, Juin 2009.
- [27] **Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al.** Hepatology 2009;49(4):1151-7.
Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatology. 2009;49(4):1141-50.
- [28] **Grant A, Neuberger J.** Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice.
British Society of Gastroenterology. Gut 1999; 45 Suppl 4:IV1-IV11.
- [29] **Bravo AA, Sheth SG, Chopra S.** Liver biopsy. N Engl J Med 2001; 344:495-500.
- [30] **Callard P, Sibony M.** Comment traiter une biopsie hépatique? La biopsie hépatique en pathologie non tumorale du foie. Groupe METAVIR. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris., 2000: 2-12.
- [31] **Crawford AR, Lin XZ, Crawford JM.** The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard. Hepatology 1998; 28:323-31.
- [32] **Morris JS, Gallo GA, Scheuer PJ, Sherlock S.** Percutaneous liver biopsy in patients with large bile duct obstruction. Gastroenterology 1975; 68(4 Pt 1):750-4.
- [33] **Le Frock JL, Ellis CA, Turchik JB, Zawacki JK, Weinstein L.** Transient bacteremia associated with percutaneous liver biopsy. J Infect Dis 1975; 131 Suppl:S104-7.
- [34] **Little AF, Ferris JV, Dodd GD, III, Baron RL.** Image-guided percutaneous hepatic biopsy: effect of ascites on the complication rate. Radiology 1996; 199:79-83.

- [35] **McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ.** A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990; 99:1396-400.
- [36] **Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G.** Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2:165-73.
- [37] **Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF.** Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology* 1978; 74:103-6.
- [38] **Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC.** Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to α -Interferon therapy ? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989; 10: 761-3.
- [39] **Lai CL, Gane E, Liaw CF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al.** Telbivudine versus lamivudine with in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357 : 2576-88.
- [40] **Lok, AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH.** Management of hepatitis B: 2000 summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-53.
- [41] **Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al.** Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
- [42] **Niederau K, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Häussinger G.** Longterm follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334:1422-7.

- [43] **Tiné F, Liberati A, Craxi A, Almasio P, Pagliaro L.** Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* 1993, 18: 154-62.
- [44] **Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD et al.** Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-Interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988; 95: 1318-25.
- [45] **Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH.** Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629-34.
- [46] **Perrillo RP, Regenstein FG, Peters MG, DeSchryver-Kecskemeti K, Bodicky CJ, Campbell CR, et al.** Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha-Interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1988; 109: 95-100.
- [47] **De Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al.** EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland: consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39: Suppl 1: S3-S25.
- [48] **Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al.** Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005; 365: 123-9.
- [49] **Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al.** Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17.

- [50] **Benhamou Y, Dahin E, Lunel-Fabiani F, Poynard T, Huraux JM, Katlama C, et al.** Efficacy of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected patients. *Lancet* 1995; 345: 396-7.
- [51] **Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al.** Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003; 124:105-17.
- [52] **Zoulim F** (2004). Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Res.* 64: 1-15.
- [53] **Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL.** The Adefovir dipivoxil 438 study group (2003). Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen–Negative Chronic Hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 348 : 800 - 807.
- [54] **Xiong X, Flores C, Yang H, Toole JJ and Gibbs CS** (1998). Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology* 28: 1669-1673.
- [55] **Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL.** The Adefovir Dipivoxil 437 Study Group (2003). Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 348:808-816.

- [56] **Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Arterburn S, Xiong S, Currie G, Brosgart CL.** The Adefovir dipivoxil 438 study group (2005). Long-term therapy with adefovir dipivoxyl for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 352 : 2673-2681.
- [57] **Chang TT, Gish R, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonna R, Apelian D.** (2006). A comparison of Entecavir and lamivudine for HBe Ag-positive chronic hepatitis B. *N Engl J. Med.* 354: 1001-1010.
- [58] **Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonna R, Fernandes L** (2006). BEHoLD A1463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 354 :1011-1020.
- [59] **Lacombe K, Gozlan J, Boelle PY, Serfaty L, Zoulim F, Valleron AJ, and Girard PM** (2005). Long-term hepatitis B virus dynamics in HIV-hepatitis B virus-co-infected patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS* 19: 907-915.
- [60] **Chang TT, Shiffman ML, Tong M, Liaw YF, Komolmit E, Sorbel J, Arterburn S, Mondou E, Chuck S, Marcellin P.** Durability Of HBeAg seroconversion following adefovir dipivoxil treatment for chronic hepatitis B (CHB). *J of Hepatol* 44, Suppl 2, April, 2006; S187
- [61] **Colonna R, Rose RE, Pokornowski, baldick CJ, Kleszczewski, Tenney, D.** Assessment at three years show high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2006;44:229A.

- [62] **Kanwal F, Farid M, Martin P, Chen G, Gralnek IM, Dulai GS, Spiegel BM.** Treatment alternatives for hepatitis B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006 Sep;101(9):2076-89
- [63] **Vial T., Bailly F., Descotes J. et al.** Effets secondaires de l'interféron alpha *Gastroenterol Clin Biol*, 1996, 20 : p : 426-489.
- [64] **Gournay J., Chandelier C.** Effets secondaires des traitements antiviraux des hépatites B et C. *Post'u*, 2003, p : 121-129
- [65] **Schmutz J.L., Barbaud A., Trechot P.** Effets secondaires des interférons ·2a et b. *Gastroenterol Clin Biol*, 2004, 131 (4) ; p : 422- 422
- [66] **Gournay J., Richou C.** Traitement de l'hépatite chronique C effets secondaires, tolérance et qualité de vie. *Gastroenterol Clin Biol*, 2002, 26 ; B60-B75.
- [67] **Tillmann HL, Bock CT, Bleck JS, Roseneau J, Boker KH, Barg-Hock H, et al.** Successful treatment of fibrosing cholestatic hepatitis using adefovir dipivoxil in a patient with cirrhosis and renal insufficiency. *Liver Transpl* 2003; 9: 191-6.
- [68] **Ouzan D.** Solutions pratiques dans le traitement de l'hépatite chronique virale B et C. *Infections virales. Editions Optimed.*, 24 p
- [69] **EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus statement.** *J Hepatol* 2003 ; 39 : S3-S25
- [70] **Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B.** *Liver International* 2005; 25 : 472-489

- [71] **Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al.** Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008; 138 : 405-15.
- [72] **Perrillo, R. P., C. L. Lai, Y. F. Liaw, et al.** Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 36:186-94, 2002.
- [73] European Association for the Study of the Liver (EASL). *Journal of Hepatology* 2009;50:227-242
- [74] **Wang JH, Lu SN, Lee CM, Lee JF, Chou YP.** Fatal hepatic failure after emergence of the hepatitis B virus mutant during lamivudine therapy in a patient with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:366-9.
- [75] **Fung SK, Andreone P, Han SH, Rajender Reddy K, Regev A, Keeffe EB, Hussain M, Cursaro C, Richtmyer P, Marrero JA, Lok AS.** Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol*. 2005 Dec;43(6):937-43.
- [76] **Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, Ng KY, Nicholls GJ, Dent JC, Leung NW.** Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Nov;19(11):1276-82.
- [77] **Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Brosgart CL, Borroto-Esoda K, Arterburn S, Chuck SL; Adefovir Dipivoxil 438 Study Group.** Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006 Dec;131(6):1743-51

- [78] **Colonna R, Rose RE, Pokornowski, baldick CJ, Kleszczewski, Tenney, D.** Assessment at three years show high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2006;44:229A.
- [79] **Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, Han S, Poynard T, Myers M, Chao G, Lloyd D, Brown NA;** Telbivudine Phase II Investigator Group. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):528-36;
- [80] **Lai CL, Gane E, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov N, Zeuzem S Di Bisceglie A, Chao GC, ConstanceAF, Brown NA,** Globe Study Group. Two-year results from the globe trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (Ldt) vs. lamivudine *Hepatology*. 2005;42(suppl 1):748A)
- [81] **Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D.** Long-term follow-up of HBeAgpositive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1996 May 30;334(22):1422-7
- [82] **Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW.** Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology*. 1997 Nov;26(5):1338-42.

- [83] **Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF.** Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2007 Jan;46(1):45-52.
- [84] **Wands JR.** Prevention of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2004;35: 1521-31.
- [85] **Pawlotsky J-M, Dhumeaux D.** Hépatite B. *Editions : EDP sciences* 2009 ; p : 509-532.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

**جوانب علاج داء التهاب الكبد الفيروسي "ب" ونتائجه
بصدد أربعين حالة**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: سارة الرتبي

المزادة في: 15 يناير 1987 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب الكبد المزمن "ب" – إنترفرون بيجيلي – المتناضرات النيكليوزيدية
والنيكليوتيدية – الحمض النووي بوليميراز.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: إدريس غفير

مشرف

أستاذ في الطب الباطني

السيد: علي أبو زهير

أستاذ في الطب الباطني

أعضاء

السيد: عزيز أوراغ

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيد: خالد النيبني

أستاذ في الطب الباطني