

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 20

**PLACE DE LA QUANTIFICATION DE L'ANTIGÈNE HBs
DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATITE B
CHRONIQUE:**

EXPÉRIENCE DU LABORATOIRE DE VIROLOGIE DE L'HMIMV DE RABAT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....2016

PAR

Mr Mohamed CHIKHI

Né le 2 Juin 1990 à Fkih Ben Salah

De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire-Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: AgHBs - Quantification de l'AgHBs – ADN du VHB – Hépatite
B chronique

MEMBRES DE JURY

Mr M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr S. MRANI

Professeur de Virologie

RAPPORTEUR

Mr Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme R. AFIFI

Professeur d'Hépto-gastro-entérologie

Mme N. EL HAFIDI

Professeur de Pédiatrie- Pneumologie- Allergologie-
Infectiologie

JUGES

Mme F. ROUIBAA

Professeur d'Hépto-gastro-entérologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS:

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- ***Directeur du CHIS***
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMIMV**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur SS**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale

Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

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

Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophthalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophthalmologie
Ophthalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie
------------------------	---------------

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*

Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie **Directeur HMMIM**
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie

Pr. EL KORAIHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



A

***SA MAJESTE LE ROI
MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des
Forces Armées Royales.***



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A

***SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN***



Que Dieu le garde

A

*TOUTE LA FAMILLE
ROYALE*

A

*Monsieur le Général de Corps d'Armée
Bouchaib AAROUB*

*Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud
En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération et sincère admiration*

A

*Monsieur le Médecin Général de Brigade
Abdelkrim MAHMOUDI*

*Professeur de Réanimation.
Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.
En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération*

A
A Monsieur le Médecin Colonel Major
Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie.
Directeur de l'HMIMV –Rabat.
En témoignage de notre respect

A
Monsieur le Médecin Colonel Major
Hachemi L'KASSMI
Professeur de microbiologie
Médecin chef de l'HMMI-Meknès

En témoignant de notre grand respect & notre profonde
considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Sayer KHALID

Professeur de chirurgie viscérale

*Médecin chef de l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech En témoignant de notre grand respect & notre
profonde considération*

A

Monsieur le Médecin Colonel

BAITE ABDELOUAHED

*Professeur d'Anesthésie -Réanimation.
Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

A Mon très cher Père

Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton Amour.

J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Médecin Militaire, je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement. Que dieu vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

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.

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

Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond Amour.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH vous accorde santé, bonheur et longue vie.

A ma très chère sœur, son mari et leurs enfants,

Les mots ne sauraient exprimer l'étendue de l'affection et de la gratitude que j'ai pour vous. Je vous dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur du monde.

A mon très cher frère,

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 vous porte.

A tous les Elèves Officiers Médecins,

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous mes amis

En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé

*A tous ceux qui me sont très chers
et que j'ai omis de citer.*

Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé ensemble.

J'espère pour vous une vie pleine de bonheur.

*A toutes les personnes malades et qui souffrent
Que Dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs.*

Remerciements



A notre maître et Président du jury de thèse
Mr le Professeur M. ZOUHDI
Professeur de microbiologie à l'hôpital Avicenne

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos
hautes qualités morales, humaines et professionnelles.

Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail,
l'expression de notre sincère reconnaissance et notre
respectueuse admiration.

A notre maître et Rapporteur de thèse
Mr le Professeur S. MRANI
Professeur de Virologie
Médecin Chef du Service de Virologie à HMIMV

*Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté
d'encadrer ce travail; nous vous en sommes profondément
reconnaisants.*

*Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour; vos
remarques judicieuses ont permis de l'affiner.*

*Ce travail, c'est le vôtre; il serait incongru de vous en
remercier.*

*Croyez seulement à notre sincère reconnaissance pour votre
gentillesse et votre disponibilité.*

A notre maître et juge de thèse
Mr le Professeur Y. SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie
Chef de Service du Laboratoire de Recherche et de
Biosécurité – P3 à l'HMIMV

Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.

Veillez accepter Monsieur le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.

A notre maître et juge de thèse

Mme R. AFIFI

*Professeur d'hépatogastro-entérologie au service de
«Médecine C» à l'hôpital Avicenne*

*Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger parmi les membres de notre jury de
thèse.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude et
notre profond respect.*

*Veillez nous permettre de vous formuler l'assurance de notre
haute considération et de notre sincère reconnaissance.*

A notre maître et juge de thèse

Mme N. EL HAFIDI

Professeur de Pédiatrie, Pneumologie, Allergologie,

Infectiologie au service de «Pédiatrie I» à

L'hôpital d'enfants - Souissi

*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.

A notre maître et juge de thèse

Mme F. ROUIBAA

*Professeur d'hépatogastro-entérologie au service de
«gastro-entérologie I» à l'HMIMV*

*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.*

*Veillez nous permettre de vous formuler l'assurance de notre
haute considération et de notre sincère reconnaissance.*

Au Professeur Assistant Hicham EL ANNAZ

*Soyez rassuré que vos critiques et suggestions ont porté fruit à
ce travail*

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

Recevez ici, l'expression de nos sincères remerciements

Au Professeur Assistant Rachid AABI

*Nous avons été séduits par votre disponibilité et votre grande
modestie*

Au Docteur REDA TAGAJDID

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

Au Docteur Safae EL KORCHI

*Je tiens également à remercier tout particulièrement, sans qui
je n'aurai pas pu réaliser ce travail. Merci pour ton énorme
aide, ta patience, ta disponibilité, ton soutien et tes
encouragements continus. Je vous en serai toujours
reconnaisant*

*A l'ensemble du personnel du laboratoire de Virologie de
l'HMIMV*

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

*Je témoigne toute ma reconnaissance aux professeurs et
médecins qui ont joué un rôle important dans tout mon
cursus et m'ont permis de découvrir cette merveilleuse
profession. Merci à tous pour votre gentillesse et votre
soutien.*

Liste des figures

Fig. 1: Schéma représentatif du VHB	5
Fig. 2: Virus de l'hépatite B observé au ME.....	6
Fig. 3: Représentation schématique des aspects du VHB observés au ME....	6
Fig. 4: Organisation des 4 cadres de lecture du génome du VHB	7
Fig. 5: Schéma représentatif des trois protéines de surface du VHB	9
Fig. 6: Schéma résumant le cycle viral dans un hépatocyte infecté par le VHB.....	11
Fig. 7: Prévalence de l'hépatite B dans le monde.....	17
Fig. 8: Résumé de l'histoire naturelle de l'infection à VHB	21
Fig. 9: Histoire naturelle de l'hépatite B chronique.....	24
Fig. 10: Techniques Architect et Elecsys pour la quantification de l'AgHBs	26
Fig. 11: Cinétique des marqueurs virologiques dans le sérum au cours d'une hépatite B aiguë.....	29
Fig. 12: Cinétique des marqueurs virologiques dans le sérum au cours d'une hépatite B chronique	31
Fig. 13: Répartition des patients en fonction du sexe	51
Fig. 14: Répartition des patients en fonction de l'âge	52
Fig. 15: Répartition des patients en fonction des circonstances de découvertes de l'hépatite B	52
Fig. 16: Représentation des résultats de la recherche sérologique de l'AgHBe chez les patients	53
Fig. 17: Représentation des résultats de la recherche sérologique de l'Ac-HBe chez les patients.....	53

Fig. 18: Représentation des résultats de la quantification de l'AgHBs chez les patients	54
Fig. 19: Représentation des résultats de la de la charge virale du VHB chez les patients	55

Liste des tableaux

Tableau I: Principaux modes de transmission du VHB.....	16
Tableau II: Interprétation des marqueurs sérologiques du VHB.....	28
Tableau III: Marqueurs de l'infection à VHB au cours d'une hépatite aigue d'évolution favorable.....	29
Tableau IV: Marqueurs de l'infection chronique à VHB	30
Tableau V: Score de Métavir	32
Tableau VI: Réponse et stratégie de traitement en fonction de l'évolution du taux de l'AgHBs chez les patients AgHBe positif traité par IFN pégylé	43
Tableau VII: Réponse et stratégie de traitement en fonction de l'évolution du taux de l'AgHBs chez les patients AgHBe négatif traité par IFN pégylé	44



SOMMAIRE

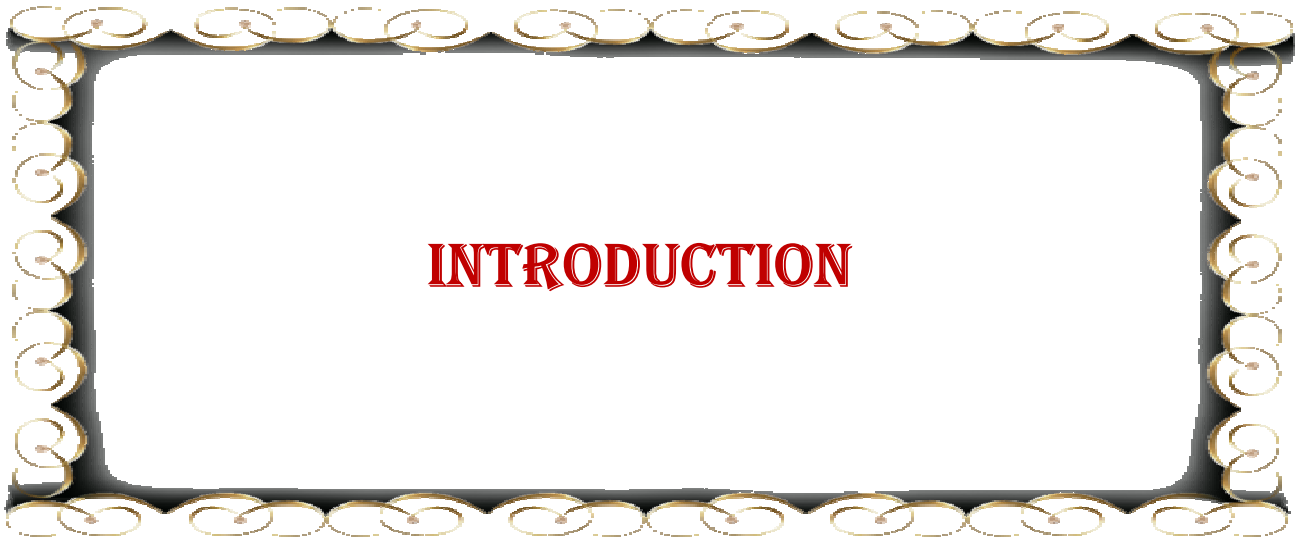
Introduction	1
1-Partie bibliographique.....	4
1-Caractères virologiques.....	8
II-Epidémiologie de l'infection à VHB.....	14
III-Pathogénèse du VHB.....	17
IV-Histoire naturelle du VHB.....	20
V-Diagnostic de l'infection par le VHB.....	24
VI-Prévention de l'infection par le VHB	33
VII-Prise en charge thérapeutique de l'hépatite B chronique.....	36
B-Partie pratique:.....	47
I-Objectif de l'étude	48
II-Patients et méthodes	49
1-Cadre de l'étude	49
2-Critères d'inclusion et d'exclusions.....	49
3-Prélèvements.....	49
4-Techniques utilisées	50
5-Analyse statistique	50
III-Résultats	51
1-Données épidémiologiques.....	51
2-Données sérologiques des patients.....	53
3-Données de la quantification de l'AgHBs des patients.....	54
4-Données de la charge virale des patients	54

5-Corrélation entre la quantification de l'AgHBs et la charge virale du VHB	55
IV-Discussion	56
V-Conclusion et recommandations.....	63
Résumés.....	65
Références bibliographiques	66

Liste des abréviations

AA	:	Acide aminé
Ac	:	Anticorps
ADN	:	Acide Désoxyribonucléique
ADNccc	:	Acide Désoxyribonucléique circulaire covalamment clos
ADNrc	:	Acide Désoxyribonucléique relâché circulaire
Ag	:	Antigène
AgHBs	:	Antigène HBs
ALAT	:	Alanine Amino Transférase
AMM	:	Autorisation de Mise sur le Marché
Anti-HBc	:	Anticorps anti-HBc
Anti-HBe	:	Anticorps anti-HBe
Anti-HBs	:	Anticorps anti-HBs
ARNm	:	Acide Ribonucléique messenger
ARNpg	:	Acide Ribonucléique pré-génomique
ASAT	:	Aspartate Amino Transférase
CHC	:	Carcinome hépatocellaire
CPK	:	Créatinine phosphokinase
DTCoq	:	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche
ELISA	:	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
Fig.	:	Figure
GGT	:	Gamma Glutamyl Transférase
HB	:	Hépatite B
Hib	:	Haemophilus influenza type b
HMIMV	:	Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V

IFN	:	Interféron
Ig	:	Immunoglobuline
ME	:	Microscope électronique
NFS	:	Numération formule sanguine
NK	:	Natural Killer
NPC	:	Complexe de Pore Nucléaire
NTCP	:	Co-Transporteur Sodium Taurocholate
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
ORF	:	Open Reading Frame
PAL	:	Phosphatase alcaline
PBF	:	Ponction biopsie du foie
PCR	:	Polymerase Chain Reaction
Peg	:	Pégylé
Pol	:	Polymérase
RE	:	Réticulum endoplasmique
TM	:	Transmembranaire
TP	:	Taux de prothrombine
UI	:	Unité internationale
VHA	:	Virus de l'hépatite A
VHB	:	Virus de l'hépatite B
VHC	:	Virus de l'hépatite C
VHD	:	Virus de l'hépatite D
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine
WHO	:	World Health Organization



INTRODUCTION

L'hépatite virale B est l'une des principales pathologies infectieuses les plus répandues dans le monde. Le virus de l'hépatite B (VHB) atteint le foie et peut être à l'origine de maladies aiguës ou chroniques. Malgré la disponibilité depuis 1982 d'un vaccin efficace contre l'hépatite B et de puissants traitements antiviraux, elle occupe une place majeure en termes de santé publique à l'échelon mondial. Le nombre de personnes ayant été en contact avec le VHB est estimé à 2 milliards, dont environ 400 millions sont des porteurs chroniques [1]. Ces derniers ont un risque majeur d'évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Plus de 780 000 personnes décèdent chaque année de complications liées à l'hépatite B chronique [2].

L'hépatite B chronique est définie par la persistance de l'antigène HBs (AgHBs) chez un patient pendant plus de 6 mois après l'infection aiguë. L'intérêt de la quantification de l'AgHBs a commencé avec l'observation d'une corrélation avec le titre de l'ADN circulaire covalamment clos (ADNccc); la forme de répllication virale dans le noyau des hépatocytes [3]. Le titre sérique de l'AgHBs reflète chez les patients AgHBe positifs la quantité de l'ADNccc présente dans le noyau alors qu'il reflète l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc chez les patients AgHBe négatifs [4]. La quantification de l'AgHBs représente un marqueur plus simple et moins coûteux que la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) pour le monitoring des patients suivis et traités pour une hépatite B chronique. En pratique clinique, la quantification de l'AgHBs est un outil reproductible qui peut être utilisé en association avec l'ADN du VHB pour classer les patients au cours des différentes phases de l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique; pour améliorer leurs prises en charge et pour optimiser leurs suivi pendant la période du traitement antiviral. Le dosage de l'AgHBs représente un bon marqueur non invasif prédictif d'une réponse virologique

soutenue. Il constitue également un bon reflet indirect du contenu intrahépatique en ADN viral et/ou en ADNccc ce qui est important pour le suivi d'une hépatite B chronique. Actuellement, la quantification de l'AgHBs a été développée et plusieurs tests ont été récemment standardisés et commercialisés.

L'objectif de notre travail est de montrer l'intérêt de la quantification de l'AgHBs dans la prise en charge de l'hépatite B chronique. Dans la première partie de ce dernier, nous allons présenter une revue bibliographique sur l'hépatite B chronique qui comporte les aspects virologiques, épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. La seconde partie de ce travail sera consacrée à l'étude pratique qui consiste en la description des caractéristiques des patients inclus dans l'étude. Par la suite de rechercher une corrélation entre la quantification de l'AgHBs et la charge virale du VHB chez une cohorte de patients suivis à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV) de Rabat.



A. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I- CARACTERES VIROLOGIQUES

1. Structure du VHB

Le VHB est le plus petit virus animal enveloppé à ADN qui appartient à la famille des *Hepadnaviridae* [5]. Ce virus possède une structure très complexe [6], il est constitué d'une capsidie icosaédrique formée d'un seul type de protéine (la protéine C correspondant à l'AgHBc) qui renferme une molécule d'ADN circulaire, partiellement double brin, associée à la polymérase virale. La nucléocapsidie est entourée d'une enveloppe lipidique qui dérive du réticulum endoplasmique (RE) et qui porte trois glycoprotéines de tailles différentes (L ou *Large*, M ou *Medium* et S ou *Small*) ayant toutes la même spécificité antigénique HBs (Fig. 1). La petite protéine S ou AgHBs correspond à l'Ag de surface du VHB. Il a été découvert fortuitement par Blumberg BS en 1965 lors de ses études sur le polymorphisme antigénique des lipoprotéines sériques, ce qui lui a valu le prix NOBEL de médecine en 1976 [7].

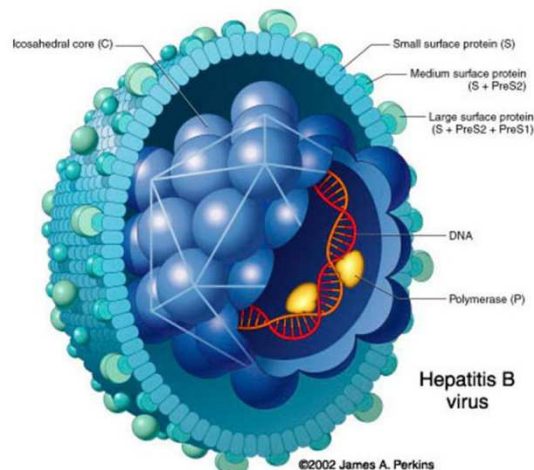


Fig. 1: Schéma représentatif du VHB [8].

a. Particules du VHB

Le VHB est de culture difficile mais il a été mis en évidence très tôt par le microscope électronique (ME), grâce à la forte concentration des particules virales dans le sérum des patients infectés. Trois types de structures peuvent être observés [9]:

- Les particules virales infectieuses d'un diamètre de 40 à 48 nm, appelées particules de DANE correspondant aux virions complets. Elles sont les moins fréquentes et constituées d'un core (une nucléocapside contenant un ADN partiellement bi-caténaire associé à l'ADN polymérase) et d'une enveloppe (**Fig. 2 et 3**).
- Les particules sphériques ou sphérules très nombreuses d'un diamètre de 18 à 25 nm et des filaments ou tubules d'un diamètre de 22 nm sur 50 à 250 nm de longueur. Ces deux derniers éléments ont la même structure que l'enveloppe virale et portent l'AgHBs. Ils se composent d'une enveloppe constituée d'une bicouche lipidique et ont un diamètre de 25 à 27 nm. Ces sphérules et filaments non infectieux sont produits en excès (**Fig. 2 et 3**).

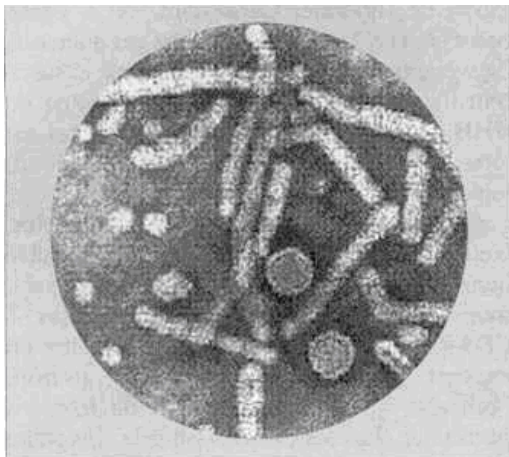


Fig. 2: Virus de l'hépatite B observé au ME [6].

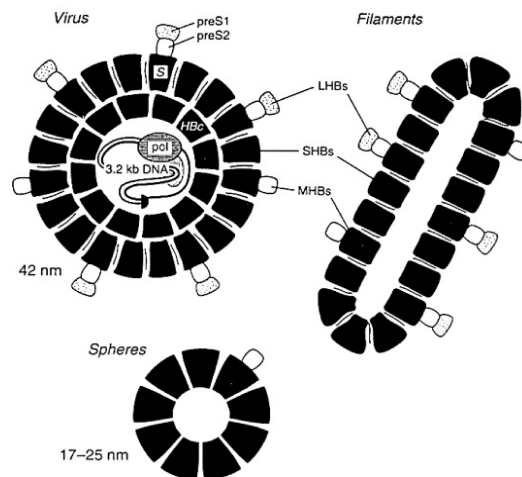


Fig. 3: Représentation schématique des aspects du VHB observés au ME [10].

b. Génome du VHB

L'organisation génomique du VHB est extrêmement compacte, il possède quatre cadres de lecture ouverts (*ORFs: Open Reading Frames*) chevauchants dans la même orientation: *S*, *C*, *P* et *X* [11]. L'ADN est circulaire partiellement double brin, non fermé de manière covalente, relâché appelé ADNrc [12, 13]. Il comporte un brin complet (L [*long*]) négatif (-) qui contient la totalité du patrimoine génétique et un brin incomplet (S [*short*]) positif (+), non codant, qui assure la circularité du génome (**Fig. 4**) [14].

- L'*ORF préS/S* est divisé en trois sections: pré-S1, pré-S2 et S. Il code pour les trois types de protéines de surface: *S*, *M* et *L*.
- L'*ORF préC/C* code pour la protéine core "C" qui est l'élément structural de base de la capsid et porte l'AgHBc.
- L'*ORF P* est le plus long et correspond aux 3/4 du génome. Il code pour la polymérase virale, une protéine multifonctionnelle, qui comprend plusieurs domaines impliqués dans la réplication.
- L'*ORF X* code pour la petite protéine du VHB, la protéine X ou protéine trans-activatrice de la transcription.

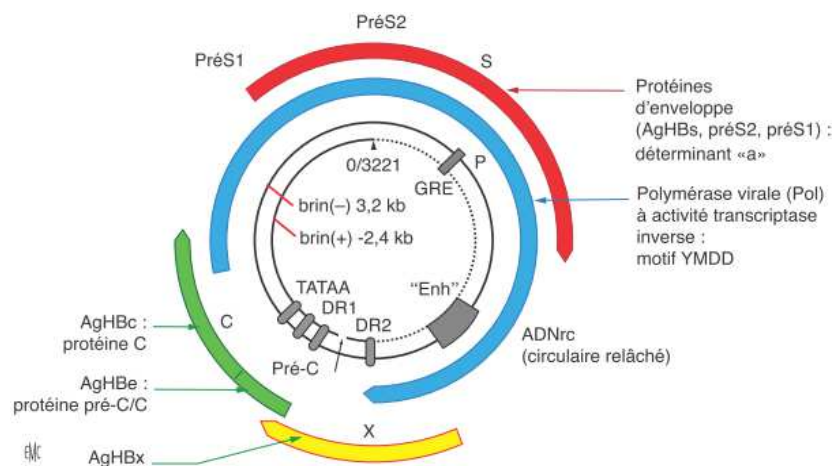


Fig. 4: Organisation des 4 cadres de lecture du génome du VHB [15].

c. Protéines virales

Les trois protéines de surfaces codées par l'*ORF préS/S* sont de tailles différentes mais qui ont la même extrémité carboxyle. Elles ont toutes la même spécificité antigénique HBs (**Fig. 5**):

- La protéine S ou AgHBs, d'environ 226 acides aminés (aa), est la plus petite des trois protéines. Elle est le composant majeur de l'enveloppe virale et également des vaccins anti-VHB. Sa structure secondaire et surtout tertiaire n'est pas toujours connue avec exactitude. La protéine serait composée de 4 régions hydrophobes qui forment 4 hélices transmembranaires (TM1 à TM4), les extrémités C et N-terminale seraient exposées à la surface du virion avec une large région centrale hydrophile (Boucle Hydrophile Majeure ou déterminant «a») qui est exposée à la surface de la particule virale. En effet, cette boucle antigénique est la cible majeure des anticorps (Ac) neutralisants induits par la vaccination ou par l'infection aiguë résolutive [16].
- La protéine M, d'environ 281 aa, possède les mêmes séquences et la même topologie membranaire que la protéine S. Elle ne semble pas être essentielle pour la morphogénèse des particules infectieuses,
- La protéine L, d'environ 329 aa, représente environ 10 à 20% des protéines d'enveloppe dans les filaments et dans les virions respectivement contre seulement 1% dans les sphères. Elle peut adopter deux topologies membranaires. Ce changement de topologie est nécessaire et joue un rôle déterminant dans la reconnaissance des hépatocytes par le virion [17]. Ceci confère l'infectivité à la particule virale.

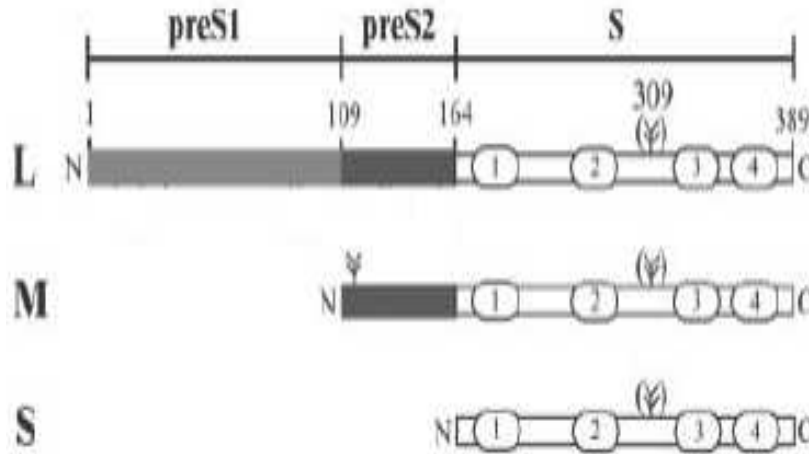


Fig. 5: Schéma représentatif des trois protéines de surface [18].

La protéine de la capsid et la **protéine précore** sont codées par l'*ORF C*:

- La protéine core ou AgHBc, d'environ 185 aa, est le constituant majeur de la capsid, mais il n'est pas recherché en pratique chez les patients,
- La protéine précore ou AgHBe, d'environ 212 aa, est le précurseur de l'AgHBc. Elle est détectée dans le sérum des patients infectés par le VHB lorsqu'il se multiplie.

La polymérase virale, d'environ 845 aa selon le génotype du VHB, est composée de 4 domaines impliqués dans la réplication. Elle assure la transcription inverse de l'ARN pré-génomique (ARNpg) en un ADN simple brin (-) et par son activité ADN-dépendante synthétise ensuite le brin d'ADN (+).

La protéine X, d'environ 154 aa, possède une activité trans-activatrice pour la transcription de certains gènes viraux et des gènes cellulaires.

2. Réplication du VHB

L'étape initiale du cycle de réplication est la fixation de la particule virale à la membrane plasmique basolatérale [19] par l'intermédiaire des glycosaminoglycanes [20] et le récepteur spécifique Co-Transporteur Sodium Taurocholate (*NTCP*) [21] puis le virus libère dans le cytoplasme sa capside. Celle-ci migre vers le complexe de pore nucléaire (*NPC*) au niveau duquel elle se dissocie pour libérer dans le noyau le complexe polymérase/ADN relâché circulaire (pol/ADNrc). La polymérase virale convertit l'ADNrc en ADNccc qui est transcrit en différents ARN messenger (ARNm) et l'ARNpg qui sont exportés vers le cytoplasme où les ARNm sont traduits en protéines virales. La polymérase s'associe avec l'ARNpg puis avec le core formant une capside immature dans laquelle a lieu la rétro-transcription. Au décours de cette dernière, la capside mature contenant une molécule d'ADNrc est soit redirigée vers le noyau pour augmenter le pool d'ADNccc, soit enveloppée au niveau des corps multi-vésiculaires. De ce dernier, les particules virales sont dirigées vers la membrane cytoplasmique via l'appareil sécrétoire pour être libérées dans le milieu extracellulaire. A partir du RE, l'AgHBe, les pseudo-particules virales sphériques et tubulaires migrent via l'appareil de Golgi pour être sécrétés (**Fig. 6**).

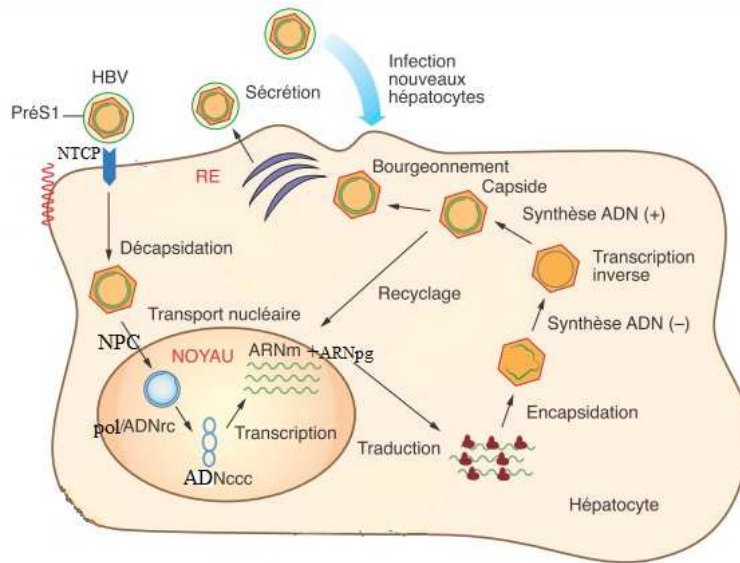


Fig. 6: Schéma résumant le cycle viral dans un hépatocyte infecté par le VHB [15].

3. Variabilité génétique du VHB

Le VHB est caractérisé par une hétérogénéité génomique générée par les erreurs de la transcriptase inverse de la polymérase virale, le niveau de réplication très important et la persistance du virus sous forme ADNccc dans le noyau des hépatocytes [22]. La majorité des variants du VHB sont défectifs et ne peuvent pas se multiplier. Parmi les conséquences de cette variabilité génomique du VHB on peut citer:

a. Mutations du gène *prés/S*

Les sérotypes du VHB sont stables et définis par l'utilisation des Ac monoclonaux. L'AgHBs présente un déterminant «a» commun à toutes les souches du VHB et appartient à la protéine S qui est un épitope conformationnel. Le déterminant «a» est associé à deux déterminants sous deux formes mutuellement exclusives *d/y* [23] et *w/r* [24] dont les positions

déterminent les sous-types de l'AgHBs. La substitution d'une lysine en une arginine convertit «*d*» en «*y*» en position 122 et «*w*» en «*r*» en position 160 [25]. Actuellement 10 sous-types différents du VHB sont identifiés; *ayw1*, *ayw2*, *ayw3*, *ayw4*, *ayr*, *adw2*, *adw3*, *adw4q* (-), *adrq* (+) et *adrq* (-) [26]. Chaque sous-type comprend lui-même de nombreux variant de polymorphisme.

La population du VHB humaine est classée en plusieurs génotypes. Ceux-ci sont définis comme possédant entre eux au moins 8% de divergence de la séquence nucléotidique complète [27-29]. Ils sont déterminés à partir de la région PréS2 dans la plupart des cas. Actuellement 10 génotypes du VHB différents sont identifiés et représentés de A à J [30].

b. Mutants AgHBs (-) ou mutants d'échappement à la vaccination

Le segment S est le plus important puisqu'il porte un épitope majeur pour la protection contre l'infection. L'utilisation de la vaccination dans les pays à forte prévalence de l'hépatite B s'est accompagnée de l'émergence de souches portant des mutations sur le gène S [31-33]. Plusieurs mutations dans la région correspondant au déterminant «*a*» ont été décrites dont la plupart sont uniques. La variation la plus fréquente est le remplacement de la glycine (G) en position 145 par une arginine (R) [33], ce qui abolit la spécificité antigénique de la protéine S. Le déterminant antigénique majeur n'est plus reconnu par les Ac dirigés contre l'AgHBs vaccinal. Ces variants peu fréquents posent le problème de la formulation future des vaccins avec incorporation éventuelle des protéines mutées en position 145. La modification du déterminant antigénique entraîne aussi l'absence de détection de l'AgHBs et les tests diagnostiques sont alors pris en défaut. Les souches portant cette mutation coexistent souvent avec les

souches sauvages chez la mère infectée et peuvent être transmises à l'enfant [34, 35].

c. Mutations du gène *préC/C*

Au cours de l'évolution de l'hépatite chronique active, la protéine E cesse d'être produite et cette disparition de l'AgHBe s'accompagne de l'apparition d'Ac-HBe. C'est la séroconversion «e» qui se traduit souvent par une diminution importante de la répllication et le virus peut devenir indétectable dans le sérum. Cette évolution est liée à la survenue d'une mutation dans le préC. Ces mutants ont été décrits pour la première fois en Italie [36]. Ils sont caractérisés par l'absence de la production de l'AgHBe alors que l'ADN viral est détectable.

d. Mutations du gène *P*

Le gène de la polymérase, du fait de sa longueur, est soumis à des variations importantes: souvent une mutation retentit à la fois sur la polymérase et sur les gènes chevauchants. Cependant, la perte de fonction de ce gène n'est pas envisageable puisqu'il est nécessaire à la répllication virale. Une mutation au site actif peut entraîner une résistance à un traitement antiviral tout en conservant la capacité répllicative.

e. Mutations du gène *X*

La protéine X est très étudiée afin de tenter de déterminer son rôle éventuel dans la survenue du CHC. Les études de mutations ponctuelles ont montré que la protéine X interagit avec plusieurs systèmes de signalisation intracellulaire et possède un rôle anti-apoptotique. Mais les séquences de la protéine naturelle varient considérablement d'un individu à l'autre et la protéine sauvage peut être présente au cours d'un CHC.

II- EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION A VHB

1. Modes de transmission

La transmission du VHB est liée à sa présence dans la plupart des liquides biologiques des sujets infectés: le sang, la salive, le sperme et les sécrétions vaginales [37]. La contagiosité du VHB est également liée à sa résistance dans le milieu extérieur et à sa capacité de garder son pouvoir infectieux pendant plus de 7 jours à température ambiante [37, 38]. Le VHB est 50 à 100 fois plus contaminant que le VIH. On décrit 4 principaux modes de transmission du VHB (**Tableau I**):

- ❖ La transmission sexuelle est une source majeure de l'infection par le VHB dans tous les pays du monde. Cette transmission est importante chez les homosexuels mais elle est également très fréquente par voie hétérosexuelle. Le risque de transmission du VHB après un rapport sexuel est estimé de 30 à 80% [39, 40].
- ❖ La transmission parentérale et nosocomiale du VHB se fait par:
 - Matériel non stérilisé, souillé ou insuffisamment décontaminé (chirurgie, exploration invasive, acupuncture et soins dentaires...)
 - Voie intraveineuse ou per-nasale chez les toxicomanes lors de l'échange du matériel infecté,
 - Accident d'exposition au sang qui touche le personnel soignant (un risque professionnel),
 - Transfusion sanguine ou administration de produits sanguins dans les pays où aucun dépistage de l'AgHBs n'est pas pratiqué sur les

dons de sang,

- ❖ La transmission verticale ou materno-fœtale est un facteur très important de la dissémination du VHB dans les régions de forte endémie. Elle s'effectue essentiellement de femmes porteuses chroniques du virus au moment de l'accouchement par l'intermédiaire du sang maternel contaminé ou par les sécrétions cervico-vaginales. La transmission verticale est conditionnée par l'importance de la réplication du VHB chez la mère dont l'AgHBe est le témoin sérologique. Si la mère est infectée et possède l'AgHBe, le risque de transmission est proche de 100%. Si l'AgHBe est absent, ce risque est faible environ 10 à 15% [41].
- ❖ La transmission horizontale du VHB est assez fréquente. Elle se produit habituellement en milieu familial, mais aussi dans les crèches et les écoles. Elle résulte le plus souvent du contact étroit des lésions cutanées ou des muqueuses avec du sang ou des sécrétions de plaies au cours des jeux d'enfants ou lors de la pratique des sports de combat. La transmission est également favorisée par les mauvaises conditions d'hygiène et la promiscuité [42, 43].

Tableau I: Principaux modes de transmission du VHB.

Parentérale et nosocomiale	Verticale ou materno-fœtale
<ul style="list-style-type: none">- Transfusion de sang et ses dérivés- Activité professionnelle- Toxicomanie par voie intraveineuse- Tatouages ou piercings	<ul style="list-style-type: none">- A l'accouchement- En période néonatale
Sexuelle	Horizontale
<ul style="list-style-type: none">- Hétérosexuelle- Homosexuelle	<ul style="list-style-type: none">- Enfant à enfant- Entre famille- Entre individus (prisons...)

2. Epidémiologie mondiale

La répartition du VHB est très variable. Sa prévalence varie de 0,1% à 20% selon les zones géographiques. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) distingue trois zones avec des modes de transmission et des niveaux de risques différents (**Fig. 7**) [44]:

- Dans les zones de forte endémicité, une prévalence de 8 à 20% de la population présente une infection chronique (l'Afrique subsaharienne, la Chine, l'Asie du Sud-Est...) [44, 45].

- Dans les zones de moyenne endémicité, une prévalence de 2 à 8% de la population présente une infection chronique (l'Europe de l'Est, le bassin méditerranéen, l'Afrique du Nord...) [46, 47].

- Dans les zones de faible endémicité, moins de 2% de la population présente une infection chronique (l'Amérique du Nord, l'Australie, le Japon...). Dans ces pays le risque de l'infection par le VHB est inférieur à 20% [44].

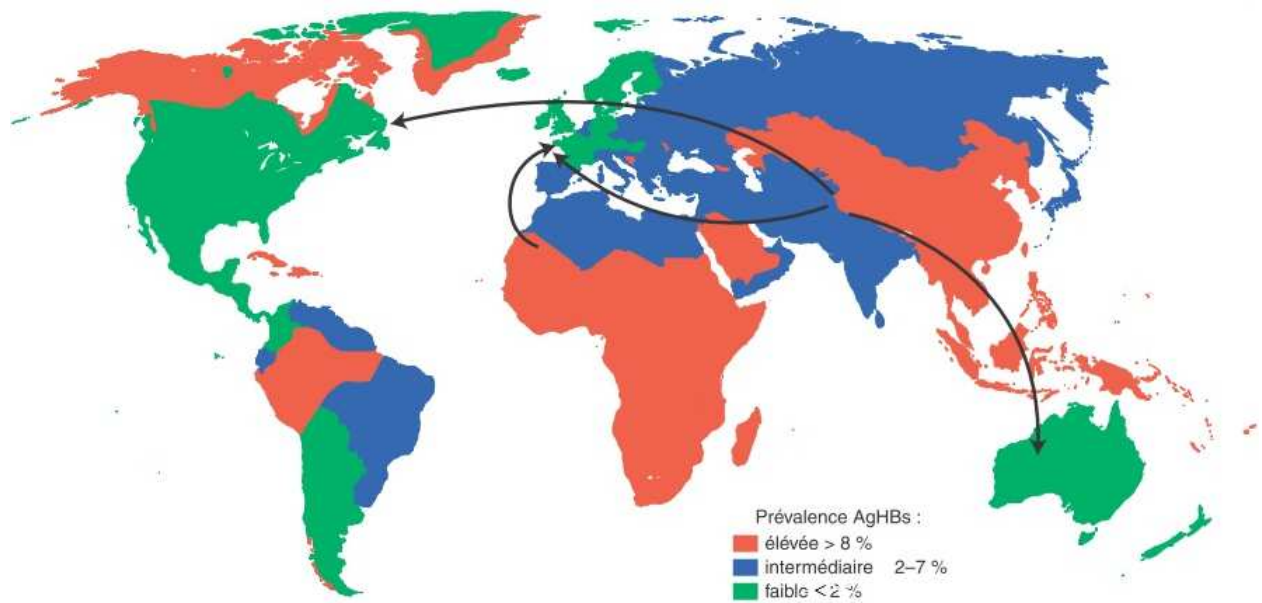


Fig. 7: Prévalence de l'hépatite B dans le monde [15].

3. Epidémiologie au Maroc

L'épidémiologie de l'hépatite B n'est pas précisément connue au Maroc. Une étude marocaine publiée en 2013 qui s'est penchée sur l'évaluation de la prévalence de l'infection par le VHB chez 23 578 participants marocains. Elle a montré une prévalence estimée à 1,81% (2,29% chez les hommes et 0,93% chez les femmes) [48].

III-PATHOGENESE DU VHB

L'homme représente le seul hôte naturel du VHB qui pénètre par voie sanguine. Etant peu cytolytique, c'est l'intensité variable du conflit entre ce virus et les défenses immunitaires qui détermine la gravité de l'infection. Les défenses immunitaires mettent en jeu deux mécanismes: les lymphocytes T qui attaquent et détruisent les cellules infectées, les lymphocytes B qui synthétisent

les Ac spécifiques neutralisant les virus circulants.

En effet, les épitopes viraux portés par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I présents à la surface des hépatocytes seraient reconnus par les lymphocytes CD8 spécifiques entraînant la lyse cellulaire. Cette immunité est dirigée contre les Ag de la protéine du core ou AgHBc. Par contre les protéines de l'enveloppe éventuellement présentes à la surface de la cellule seraient plutôt la cible de l'ADCC (*antibody dependant cellular cytotoxicity*) médiée par les lymphocytes *Natural Killer* [49, 50]. La neutralisation par les Ac circulants des virions libérés et la destruction des cellules infectées permet l'élimination du virus de l'organisme. Si la réponse immunitaire n'est pas adaptée, une hépatite chronique peut s'installer. Si le système immunitaire réagit de façon excessive, une hépatite fulminante est observée.

1. Hépatite B aigue

a. Incubation

Après la contamination avec le VHB, l'incubation est longue et peut durer de 30 à 120 jours (en moyenne 10 semaines). En fin de période, des manifestations pseudo-grippales (fièvre, frissons, myalgies, céphalées, douleurs articulaires) et des troubles digestifs (nausées et vomissements) peuvent être observés.

b. Phase d'état

Chez 20 à 30% des patients, la phase d'état est symptomatique, avec un ictère d'intensité variable, des urines peu abondantes et foncées, des selles normales ou décolorées et un prurit inconstant. Le foie est de volume normal ou

légèrement augmenté. L'ictère décroît progressivement en 2 à 6 semaines. Un élément important pour le diagnostic de l'hépatite aiguë, il existe une augmentation marquée des transaminases sériques.

c. Guérison

Chez 90 à 95% des adultes l'hépatite aiguë guérit sans séquelle en laissant une immunité protectrice.

d. Formes cliniques

L'hépatite asymptomatique est anictérique dans 70 à 80% des cas. La symptomatologie est directement liée à l'âge de l'infection.

L'hépatite fulminante représente 1% des cas. Elle se traduit par une nécrose hépatique massive accompagnée d'un ictère à bilirubine conjuguée, d'une atrophie hépatique avec une transaminasémie très élevée et un syndrome hémorragique (défaut de synthèse, par le foie, des facteurs de coagulation et aux phénomènes de coagulation intravasculaire disséminé). La mortalité globale est de l'ordre de 80% en l'absence de greffe hépatique. Le VHB est à l'origine de 70% des hépatites fulminantes virales.

2. Hépatite B chronique

Elle se développe au décours d'une hépatite aiguë symptomatique ou asymptomatique. Elle se définit par la persistance de l'AgHBs au-delà de 6 mois après le début d'une hépatite aiguë. Le risque d'évolution vers la chronicité dépend de l'âge du patient et de son système immunitaire. Elle survient avec une fréquence allant de 5 à 10% chez l'adulte immunocompétent, jusqu'à 90% chez

les nouveaux nés infectés ou chez les sujets immunodéprimés. Cette forme clinique peut évoluer vers la cirrhose du foie qui est une forme sévère d'évolution de l'hépatite B chronique. Progressivement, les cellules détruites sont remplacées par du tissu cicatriciel et l'hépatite évolue ainsi vers la cirrhose. Dans le parenchyme hépatique, il existe des nodules de régénération au sein d'une fibrose. Ces foyers pourraient provenir d'une prolifération d'un seul hépatocyte. A un stade tardif, les signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale apparaissent. L'évolution se fait vers une insuffisance hépatique pouvant conduire au décès.

Le CHC est une autre complication de l'hépatite B chronique qui est une tumeur épithéliale développée à partir des hépatocytes qui représente la forme majoritaire du cancer primitif du foie. Le CHC constitue un problème majeur de santé publique, en particulier dans les pays de forte endémie du VHB. Le CHC est un processus complexe qui comporte plusieurs étapes avec un temps de latence important entre l'infection primaire et l'apparition de la tumeur (20 à 50 ans). Le CHC survient généralement (mais pas toujours) sur une cirrhose préexistante.

IV- HISTOIRE NATURELLE DU VHB

Après une hépatite aiguë, ictérique dans environ 10% des cas, la guérison spontanée dans 90% des cas est la règle en absence de tout traitement antiviral, à l'exception des hépatites fulminantes qui représentent environ 1%. Le portage chronique qui survient dans 5 à 10% des cas chez l'adulte [51] est beaucoup plus fréquent chez le nouveau-né et chez les patients immunodéprimés.

Environ 30% des porteurs chroniques sont des porteurs asymptomatiques; c'est à-dire n'ayant pas d'atteinte histologique. Ces patients ont une activité normale des transaminases avec des marqueurs témoignant l'absence de multiplication virale. Environ 70% des porteurs chroniques du VHB développeront une hépatite chronique dont 20% évolueront vers la cirrhose. Celle-ci expose, particulièrement chez le sujet de sexe masculin, à un risque annuel de développement d'un CHC de l'ordre de 3 à 5% (**Fig. 8**).

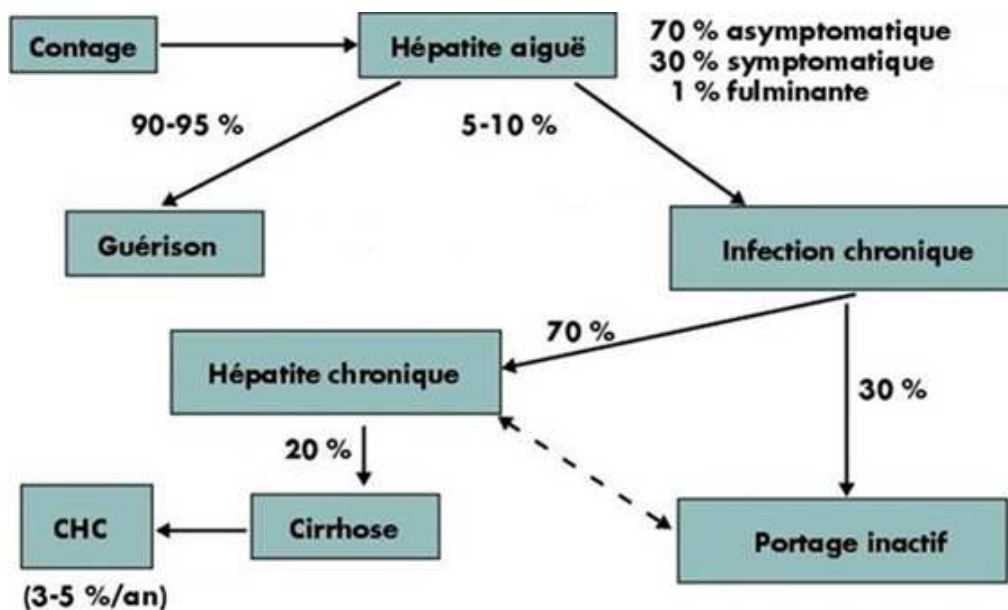


Fig. 8: Résumé de l'histoire naturelle de l'infection à VHB [5].

L'histoire naturelle de l'infection à VHB est un processus dynamique qui peut être schématiquement divisé en cinq phases qui ne surviennent pas nécessairement d'une manière séquentielle. Le titre de l'AgHBs varie considérablement au cours des différentes phases évolutives de l'hépatite B chronique. Il diminue tout au long de l'histoire naturelle pour atteindre parfois un taux indétectable, sa disparition signe une guérison. L'utilisation de ce marqueur sérique permettrait une identification rapide des stades de l'hépatite B

chronique en combinaison avec la charge virale, d'où l'optimisation de la prise en charge des patients chroniquement infectés par le VHB. Ces différentes phases évolutives sont:

- La phase d'immunotolérance pendant laquelle l'organisme tolère le virus. Elle est caractérisée par: la positivité de l'AgHBe, un haut niveau de réplication virale (refléte par une forte charge virale du VHB), une activité normale des transaminases, une activité nécrotico-inflammatoire hépatique minimale ou absente et une progression de la fibrose hépatique nulle ou lente [52, 53] (**Fig. 9**). Un taux de l'AgHBs de 100 000 UI/ml est en faveur d'une phase d'immunotolérance lorsqu'il est associé à une charge virale élevée (plus de 8 Log) et un taux de transaminases normal [4].

- La phase de clairance immunitaire, chez les patients AgHBe positifs, peut survenir après plusieurs années d'immunotolérance et peut durer plusieurs semaines à plusieurs années. Elle est caractérisée par: un taux plus bas de réplication virale (refléte par une charge virale plus basse), une activité des transaminases augmentée ou fluctuante, une activité nécrotico-inflammatoire hépatique modérée à sévère et une progression plus rapide de la fibrose hépatique par rapport à la phase précédente [52, 53] (**Fig. 9**).

- La phase de portage inactif du VHB peut suivre une séroconversion HBe. Elle est caractérisée par un taux faible voire indétectable de l'ADN du VHB et une activité normale des transaminases (**Fig. 9**). Les porteurs inactifs du virus ont souvent un taux de l'AgHBs très bas souvent inférieure à 100 UI/ml. L'association d'un taux de l'AgHBs inférieure à 1 000 UI/ml et d'un taux d'ADN du VHB inférieure à 2 000 UI/ml permettrait de définir le portage inactif du virus. Un taux bas de l'AgHBs inférieur à 100 UI/ml est de bon pronostic puisqu'il prédit

une perte de cet Ag dans la moitié des cas en 6 ans [4]. Le pronostic à long terme du portage inactif du VHB, du fait du contrôle immunologique du virus, est favorable avec un très faible risque de cirrhose et de CHC [54].

- La phase d'hépatite chronique active B à AgHBe négatif suit la séroconversion HBe durant la phase de réactivité immune mais peut survenir après plusieurs années de portage inactif. Elle est caractérisée par: des périodes de réactivation, un taux fluctuant de la charge virale du VHB et des transaminases ainsi que des lésions histologiques d'hépatite chronique (**Fig. 9**). Le taux de l'AgHBs est plus élevé chez ces patients que chez ceux qui présentent un portage inactif du virus. Ces patients présentent un AgHBe négatif du fait de la prédominance de virions porteurs d'une mutation dans la région précore ou promotrice basale du core responsable d'une excrétion faible ou absente de l'AgHBe [55]. On appelle mutants pré-C ce type de patients. Les patients de cette phase ont une hépatite active avec un haut risque de progression vers une fibrose hépatique sévère, une cirrhose et ses complications telles que la décompensation et le CHC [56].

- La phase d'hépatite B occulte correspondant à des patients AgHBs négatif durant laquelle un faible niveau de réplication du VHB peut persister avec un ADN du VHB détectable dans le foie [57]. En général, l'ADN du VHB n'est pas détectable dans le sérum et les Ac-HBc sont présents avec ou sans Ac-HBs. La perte de l'AgHBs est associée à une amélioration du devenir de ces patients avec une réduction du risque de cirrhose, de décompensation de la maladie hépatique et de CHC.

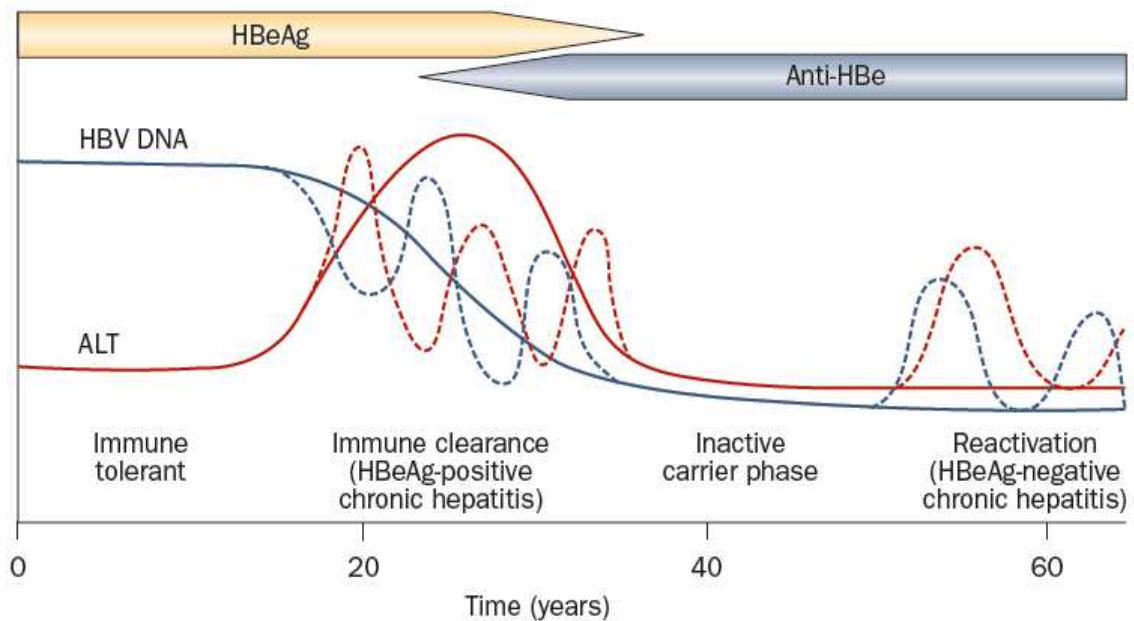


Fig. 9: Histoire naturelle de l'hépatite B chronique [58].

V- DIAGNOSTIC DE L'INFECTION PAR LE VHB

Un prélèvement sanguin suffit pour établir le diagnostic. La disponibilité des tests performants pour une grande variété de marqueurs sériques permet un diagnostic précis des différents stades de l'infection.

1. Diagnostic direct

C'est par définition la mise en évidence du virus et/ou l'un de ses constituants qui est réalisée par:

a. Recherche de l'AgHBs et de l'AgHBe

En pratique l'AgHBs et l'AgHBe sont mis en évidence dans le sérum par des techniques immuno-enzymatiques chez les sujets porteurs du VHB. L'élément essentiel du diagnostic d'une infection par le VHB en cours repose sur

la mise en évidence dans le sérum de l'AgHBs. Ce marqueur peut être quantifié. L'AgHBe est recherché dans le bilan d'une hépatite chronique (**Tableau II**).

b. Quantification de l'AgHBs

La quantification de l'AgHBs permet de déterminer un titre de l'AgHBs exprimé en unité internationale (UI/ml). Elle peut détecter les trois formes de l'AgHBs dans la circulation sanguine: particules d'enveloppes qui entourent le virus et particules libres (sphères et bâtonnets). Le titre sérique de l'AgHBs reflète chez les patients AgHBe positifs la quantité de l'ADNccc présente dans le noyau alors qu'il reflète l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc chez les patients AgHBe négatifs [4].

La quantification de l'AgHBs se fait à partir d'une courbe d'étalonnage et de dilution des échantillons en fonction du seuil de sensibilité et de linéarité des techniques utilisées. Le dosage de l'AgHBs a été développé, il représente actuellement la méthode la plus largement utilisée dans les études cliniques [59]. Ils existent plusieurs tests quantitatifs immuno-enzymatique qui ont été récemment commercialisés: le test Architect[®] quantitatif QT (laboratoire Abbott), réalisé sur l'automate Architect. Ce test est calibré et étalonné selon le standard de l'OMS, il permet de quantifier l'AgHBs de 0,05 à 250 UI/ml. Ce test a une très bonne sensibilité et spécificité estimées à 99,5% et 99,9% respectivement. Le deuxième test commercial disponible est l'Elecsys HBsAg II Quant (laboratoire Roche), réalisé sur les analyseurs Elecsys et Cobas e 401, Cobas e 601 [60, 61]. Comme l'Architect, une pré-dilution automatique des échantillons est réalisée avant l'analyse. Ce test explore des taux compris entre 20 et 52 000 UI/ml pour les échantillons pré-dilués automatiquement au 1/400

[4]. Il existe une très bonne corrélation pour le dosage de l'AgHBs entre ces deux tests commerciaux [62, 63]. Ces tests utilisent une réaction chimique lumineuse (**Fig. 10**). Le troisième est le test Diasorin Murex[®] qui explore des taux compris entre 0,03 et 250 UI/ml.

Il est toujours souhaitable d'utiliser la même technique chez un même patient. Il faut savoir qu'il existe une quinzaine de tests qualitatifs. Certains tests quantitatifs portent les mêmes noms que les tests qualitatifs, ce qui est susceptible d'entraîner des confusions; un test qualitatif étant réalisé à la place du test quantitatif.

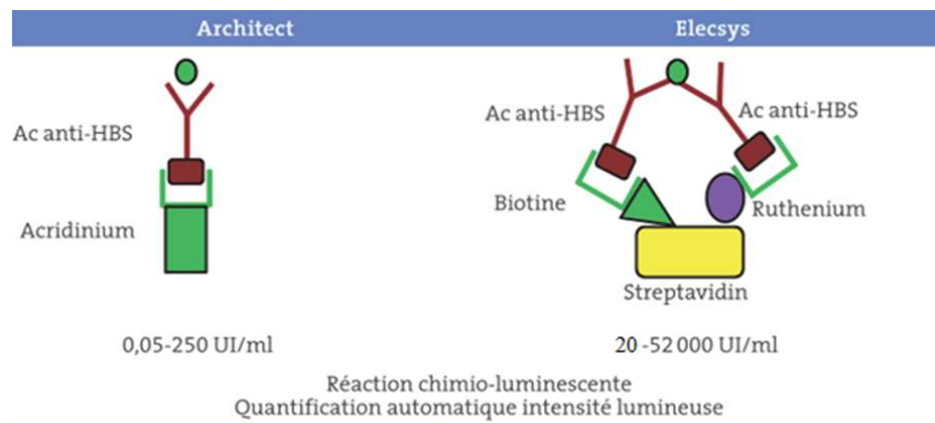


Fig. 10: Techniques Architect et Elecsys pour la quantification de l'AgHBs [64].

c. Détection et quantification de l'ADN du VHB

La détection et la quantification de l'ADN du VHB sont indispensables en pratique clinique afin de poser le diagnostic de l'hépatite B chronique, d'évaluer le pronostic de l'atteinte hépatique et le risque d'évolution vers la cirrhose ou le cancer primitif du foie. Elle permet également d'identifier les patients qui ont une indication au traitement, d'évaluer la réponse aux traitements antiviraux et de détecter l'émergence de variant viraux résistants [65]. L'ADN du VHB peut

être détecté et quantifié dans le plasma du patient essentiellement par la PCR en temps réel, dont le principe est de détecter la synthèse des produits d'amplification au cours de la réaction de PCR et d'en déduire la quantité du génome viral présente initialement dans l'échantillon grâce à l'utilisation d'une sonde fluorescente. La quantité de fluorescence libérée est directement proportionnelle à la quantité de produits d'amplifications synthétisées à chaque cycle de PCR qui dépend de la quantité initiale. Les valeurs obtenues sont converties en résultats quantitatifs par comparaison à une courbe de calibration mémorisée ou à la quantification d'un standard ajouté en concentration connue qui est amplifié en parallèle. Les valeurs obtenues doivent être exprimées en UI/ml, idéalement en Log UI/ml, afin de pouvoir comparer les résultats émanant de différents laboratoires et utilisant des techniques de détection et de quantification différentes. Ces techniques bénéficient d'un large intervalle de quantification linéaire adapté à la mesure des valeurs observées en pratique clinique. Elles sont plus sensibles que les techniques de PCR conventionnelles, n'exposent pas au risque de faux-positifs liés à des contaminations et peuvent être entièrement automatisées, ce qui réduit le temps de l'analyse [66].

2. Diagnostic indirect

C'est la recherche de la réaction immunologique de l'hôte. Le diagnostic sérologique permet la recherche et éventuellement la quantification des anticorps dirigés contre les différents antigènes viraux: Ac anti-HBs, Ac anti-HBc totaux et dans la fraction d'IgM et Ac-HBe. L'interprétation des marqueurs sérologiques du VHB est présentée dans le tableau II.

Tableau II: Signification des marqueurs sérologiques du VHB.

Marqueurs sérologiques	Signification clinique
AgHBs	- Infections aiguës ou chroniques
AgHBe	- Marqueur de réplication virale - Infection débutante ou chronique
Ac-HBc (IgM)	- Infection récente - Infection chronique (mauvais pronostic)
Ac-HBc (Ig totaux)	- Témoin de contact avec le virus
Ac-HBe	- Suivi de traitement - Hépatite AgHBe (-)
Ac-HBs	- Immunité (naturelle ou vaccinale) - Protection (si titre ≥ 10 mUI/ml)

3. Cinétique des marqueurs

a. Au cours d'une hépatite aiguë d'évolution favorable

Après un délai moyen de 4 à 12 semaines après le contage par le virus, l'AgHBs devient détectable dans le sérum. Cette présence peut précéder les signes biologiques (augmentation des transaminases) et l'ictère de 2 à 4 semaines. Il persiste de 4 à 8 semaines et disparaissent plusieurs semaines après la normalisation des transaminases. Les Ac-HBc apparaissent 2 à 4 semaines après la disparition de l'AgHBs et sont retrouvés dans la fraction d'IgM durant la primo-infection. La présence de l'AgHBe signe la réplication virale, il disparaîtra avant l'Ac-HBs. Une évolution favorable est caractérisée par la normalisation des transaminases, la disparition de l'AgHBs et l'apparition des Ac-HBe et Ac-HBs (**Tableau III; Fig. 11**) [67].

Tableau III: Marqueurs de l'infection à VHB au cours d'une hépatite aigue d'évolution favorable.

	Antigènes		Anticorps				ADN	ALAT
	HBs	HBe	Ac-HBs	Ac-HBe	IgM Ac-HBc	Ig Totaux Anti-HBc		
Début d'hépatite	+	+	-	-	-	-	+	N
Phase aiguë	+	+	-	-	+	+	+	>N
Evolution favorable	+	-	-	+	+	+	±	N
Convalescence	-	-	-	+	±	+	-	N
Guérison	-	-	-	+	-	+	-	N
Infection ancienne	-	-	+	+	-	+	-	N
Vaccination	-	-	+	-	-	-	-	N

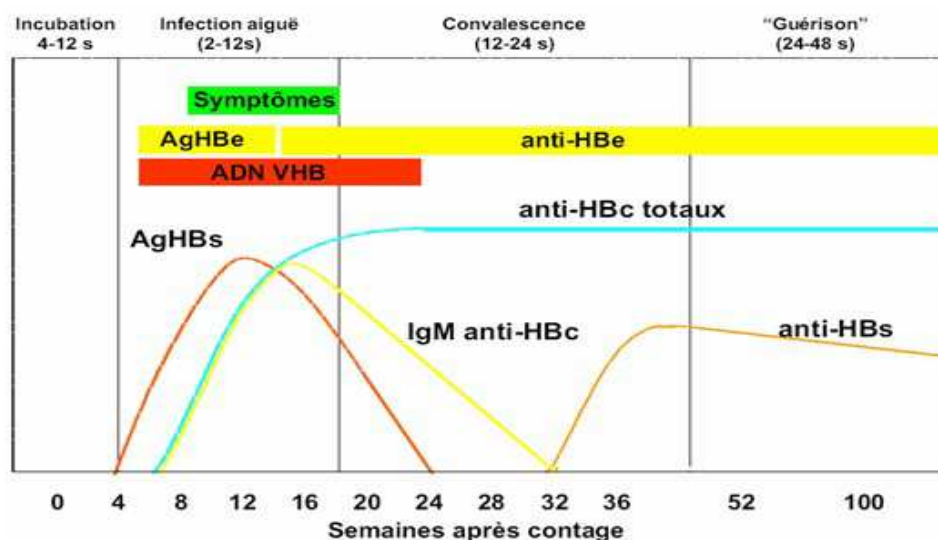


Fig. 11: Cinétique des marqueurs virologiques dans le sérum au cours d'une hépatite B aigue [67].

b. Au cours d'une hépatite chronique

Les profils sérologiques de l'hépatite B chronique sont caractérisés par la persistance de l'AgHBs au-delà de 6 mois, l'AgHBe et des Ac-HBc. Les deux Ag peuvent rester détectables durant plusieurs années voire la vie entière. Parallèlement, les transaminases demeurent anormalement élevées. La

séroconversion HBe peut survenir mais ne s'accompagne pas toujours de la disparition de l'ADN circulant. Une séroconversion HBs avec disparition de l'AgHBs et apparition de l'Ac-HBs à titre faible peut également survenir après plusieurs années. Le portage inactif est caractérisé par le portage chronique de l'AgHBs avec des transaminases normales à plusieurs reprises, une histologie hépatique normale, la présence d'Ac-HBe et une réplication virale non détectable. Des réactivations virales sont cependant possibles (**Tableau IV, Fig. 12**) [67].

Tableau IV: Marqueurs de l'infection chronique à VHB.

	Antigènes		Anticorps			ADN	ALAT
	HBs	HBe	Ac-HBs	Ac-HBe	Ig Totaux Anti-HBc		
Porteur asymptomatique	+	+	-	-	+	+	N
Hépatite chronique active	+	+	-	-	+	+	> N
Hépatite chronique persistante	+	-	-	+	+	±	N ou >N
Hépatite chronique à mutants préC	+	-	-	+	+	+	> N
Evolution favorable	+	-	-	+	+	-	N

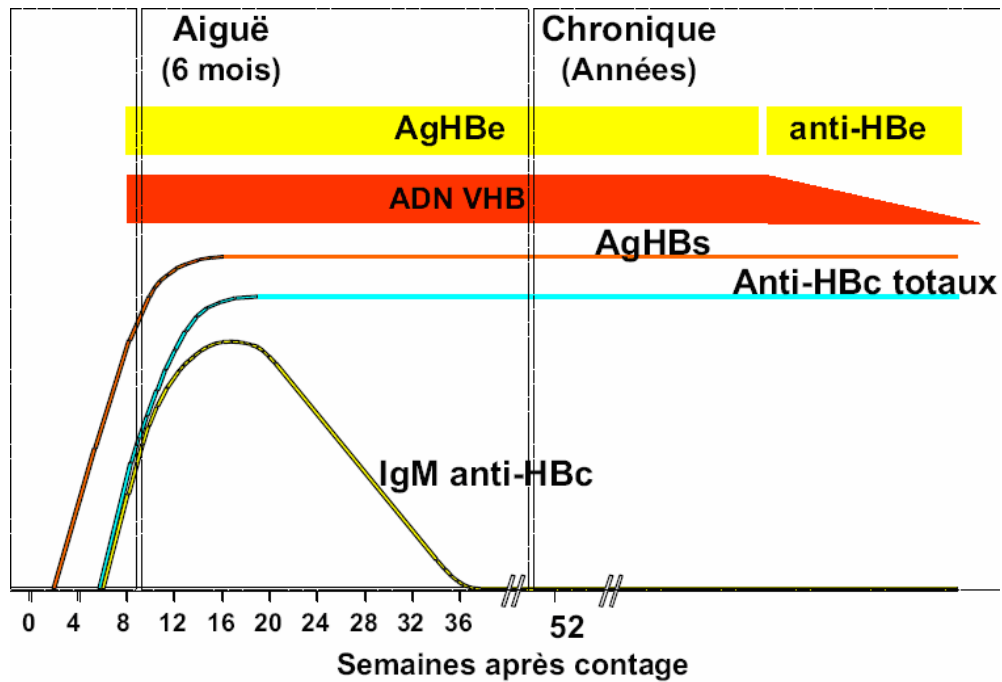


Fig. 12: Cinétique des marqueurs virologiques dans le sérum au cours d'une hépatite B chronique [67].

4. Evaluation de la fibrose

a. Méthodes invasives

La biopsie hépatique est un examen clé dans l'étude de l'impact de l'hépatite B chronique sur l'histologie du foie, elle représente l'examen de référence [68]. La biopsie hépatique a toutefois ses limites et ses propres difficultés.

L'examen histopathologique du foie permet d'apprécier non seulement l'abondance du dépôt fibreux mais également les perturbations de la micro-anatomie hépatique qui font la gravité de la maladie. Plusieurs scores sont utilisés couramment dans les hépatites virales, les principaux étant le score METAVIR et le score d'Ishak. Le score METAVIR est le plus approprié à

l'évaluation de routine et comporte 5 stades; les lésions de l'activité sont cotées de A0 à A3 et les lésions de fibrose sont cotées de F0 à F4 (**Tableau V**) [69].

Tableau V: Score de Métavir [69].

Activité (Nécrose et inflammation)	Fibrose
A0= activité absente,	F0= foie normal,
A1= activité minimale,	F1= fibrose péri-portale sans septa,
A2= activité modérée,	F2= fibrose péri-portale avec quelques septa,
A3= activité sévère,	F3= fibrose septale sans cirrhose,
	F4= cirrhose.

Le score d'Ishak comporte 7 stades [70] est le plus précis mais généralement réservé aux évaluations réalisées dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

Dans les maladies chroniques du foie, la fibrose est rarement une lésion isolée. Elle est associée à d'autres anomalies qui sont la cause ou la conséquence de la fibrose et seule la biopsie permet l'intégration de la fibrose dans son contexte anatomo-pathologique. Outre le stade de fibrose, la biopsie permet de mettre en évidence les lésions associées (nécrotico-inflammation, stéatose, stéatohépatite, dépôt de fer ...) susceptible d'influer sur la prise en charge du patient [66].

b. Méthodes non invasives

Actuellement plusieurs tests non invasifs d'évaluation de la fibrose sont disponibles, à savoir:

- FibroTest est un test biochimique qui permet d'estimer le score de la fibrose en combinant 5 paramètres sériques (bilirubine, GGT, α 2-macroglobuline, haptoglobine et apolipoprotéine A1). Il a une bonne performance diagnostique pour différencier les hépatites minimes ($F \leq 1$) des hépatites ayant une fibrose sévère ($F \geq 3$) [71].
- FibroScan ou élastométrie impulsionnelle ultrasonore est une approche physique directe qui permet d'évaluer la fibrose hépatique en mesurant le degré d'élasticité du foie à l'aide d'une sonde échographique modifiée [72].

La combinaison de ces deux méthodes pourraient 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.

- Les tests sanguins: certains examens biologiques usuels tels que l'activité des transaminases, le taux de prothrombine ou la numération des plaquettes apportent des indications sur la présence d'une fibrose surtout si elle est sévère [66].

-

VI- PREVENTION DE L'INFECTION PAR LE VHB

1. Vaccination contre le VHB

La vaccination est le pilier de la prévention contre le VHB [73]. L'immunisation par la vaccination contre le VHB reste le moyen le plus efficace pour prévenir l'hépatite B et ses conséquences [44]. Le mécanisme de la vaccination repose sur l'induction des Ac neutralisants, ayant pour but de

bloquer la pénétration des Ag viraux dans l'organisme à la période initiale du cycle du VHB. La séroprotection contre le VHB est définie par un titre d'Ac-HBs ≥ 10 mUI/ml, 1 à 3 mois après un schéma complet de vaccination.

Les personnes immunocompétentes connues pour avoir répondu à la vaccination contre le VHB avec des concentrations d'Ac-HBs ≥ 10 mUI/ml (plus élevées de préférence) sont protégées pour au moins 20 ans (peut-être pour toute la vie), même si l'Ac-HBs devient inférieur à 10. Cette protection à long terme repose sur la mémoire immunologique qui permet une réponse protectrice en Ac après exposition au VHB.

L'OMS recommande d'intégrer la vaccination systématique de tous les nourrissons contre l'infection par le VHB dans les calendriers nationaux de vaccination dans le monde entier avec des stratégies de rattrapage pour les enfants, les adolescents et les groupes à risques. Les vaccins sont administrés par voie intramusculaire, dans la cuisse chez les nourrissons et dans le muscle deltoïde chez les adultes et les enfants. Il existe deux types de vaccin contre le VHB qui ne diffèrent ni sur leur efficacité ni sur leur durée de protection:

- Les vaccins recombinés issus de génie génétique dont l'AgHBs est synthétisé par des levures ou des cellules de mammifères dans lesquelles un gène codant pour l'AgHBs a été introduit,
- Les vaccins dérivés du plasma obtenus à partir de l'AgHBs purifié extrait du plasma de porteurs chroniques du VHB.

Les vaccins anti-hépatite B se présentent sous diverses formulations: des vaccins monovalents qui protègent uniquement contre l'hépatite B (Engerix[®]B) et des vaccins associés qui protègent contre l'hépatite B et d'autres maladies

(DTC, Hib).

Le calendrier national recommande 4 prises du vaccin contre l'hépatite B. La 1^{ère} dose (HB1n) dans les 24 heures après la naissance avec le vaccin monovalent HB. Si non possible l'administrer avec le BCG. Puis les trois autres doses avec le vaccin pentavalent DTC-Hib-HB dont la 2^{ème} dose à l'âge de 2 mois, la 3^{ème} dose à l'âge de 3 mois et la 4^{ème} dose à l'âge de 4 mois [74].

2. Immunothérapies passive par les Ig spécifiques anti-HBs

L'immunisation passive peut être obtenue par l'administration intramusculaire des Ig anti-HBs d'une proportion de 0,06 ml/kg de poids corporel. Ces Ig spécifiques anti-HBs provenant de donneurs immunisés contre le VHB sont utilisées pour l'immunisation passive après exposition au virus, notamment:

- Chez tout nouveau-né de mère positive pour l'AgHBs dans les 12 heures qui suivent la naissance,
- En cas de contamination accidentelle par du sang ou des produits sanguins positifs pour l'AgHBs chez un sujet non vacciné,
- Après transplantation hépatique chez un sujet porteur du VHB afin de prévenir la réinfection du greffon en neutralisant les particules virales circulantes.

Ces Ig spécifiques anti-HBs ne confèrent qu'une protection transitoire et doivent être relayées par les Ac induits par la vaccination [75].

3. Mesures préventives générales

La prévention repose sur des mesures générales visant à prévenir la transmission du VHB. Ces mesures prophylactiques sont d'autant plus importantes qu'elles préviennent d'autres pathologies:

- Le non partage des objets personnels entrant en contact avec le sang,
- La connaissance et la promotion de l'usage du préservatif masculin et féminin,
- Le dépistage pour l'application des mesures préventives adaptées au statut sérologique des patients et pour la prévention de l'entourage,
- Le respect strict des règles d'hygiène et de stérilisation du matériel de soins utilisé lors des actes médicaux invasifs, permettant de lutter contre la transmission nosocomiale du virus,
- La sélection et l'exclusion des donneurs de sang porteurs des marqueurs du VHB ont considérablement réduit la contamination par transfusion de sang et de produits sanguins.

-

VII- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'HEPATITE B CHRONIQUE

Le développement de tests moléculaires pour le diagnostic et le suivi des hépatites B ont permis de préciser les différentes phases de l'histoire naturelle de l'infection et les indications thérapeutiques. Les premiers traitements utilisés pour contrôler l'hépatite B chronique reposaient sur l'interféron α standard et sur des antiviraux non spécifiques du VHB. D'importants progrès ont été réalisés

par la suite avec le développement de l'interféron pégylé et de plusieurs antiviraux oraux plus spécifiques du VHB appartenant à la famille des analogues de nucléosides ou de nucléotides. Ces traitements ont un impact clinique majeur sur l'évolution de l'hépatite B [66].

1. Objectifs thérapeutiques [66]

L'objectif principal du traitement de l'hépatite B chronique est l'inhibition de la réplication virale, ce qui permet d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients tout en prévenant la progression de la maladie vers la cirrhose, le CHC et par la suite le décès. Cet objectif peut être atteint si une virosuppression est obtenue de façon prolongée. Cependant, il est impossible d'éradiquer complètement l'infection par le VHB, en raison de la persistance de l'ADNccc (équivalent d'un mini-chromosome viral) dans le noyau des hépatocytes infectées [76]. De plus, l'ADN du VHB peut s'intégrer dans le génome de l'hôte ce qui peut favoriser l'oncogenèse et le développement d'un CHC [54].

Le traitement doit permettre d'obtenir un degré de virosuppression qui conduit à une réponse biochimique (normalisation des transaminases), une réponse virologique (ADN du VHB indétectable par PCR) et une amélioration histologique persistante dans le temps [65, 77]. Ces réponses étant associées à une séroconversion HBs qui définit la rémission définitive de l'hépatite B chronique, mais elle est rarement obtenue avec les thérapeutiques actuellement disponibles.

2. Evaluation pré-thérapeutique [66]

L'évaluation pré-thérapeutique détermine la sévérité de la maladie hépatique et son retentissement. Elle peut être effectuée par:

- Un dosage des ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine, albumine, Ig, NFS, TP et une échographie hépatique.
- Une biopsie hépatique pour déterminer le degré de l'activité nécrotico-inflammatoire et de la fibrose.
- Une recherche des autres causes d'hépatopathie chronique ainsi qu'une coïnfection par le VHC, le VHD et le VIH.
- Une recherche d'une consommation excessive d'alcool, une maladie alcoolique du foie, un usage de drogues et un syndrome métabolique.

3. Traitement antiviral [\[66\]](#)

Le traitement de l'hépatite B repose sur deux classes de médicaments: l'interféron α (IFN α) et les analogues nucléos(t)idiques. Le 1^{er} traitement disponible a été l'IFN α 2-b standard administré à raison de 3 injections sous-cutanées/semaine. Il a été remplacé par l'IFN pégylé administré à raison d'une injection/semaine. Seul l'IFN pégylé α -2a (Pegasys[®]) a été approuvé dans le traitement de l'hépatite B. L'IFN α par ses propriétés immuno-modulatrices et antivirales stimule les réponses immunitaires spécifiques du VHB et inhibe la réplication virale. Cela permet de diminuer à la fois la réplication du virus et sa diffusion à d'autres cellules. Le 1^{er} analogue disponible a été la Lamivudine, un analogue nucléosidique, suivi de l'Adéfovir, un analogue nucléotidique. Ils ont été ensuite remplacés par l'Entécavir et le Ténofovir. Le mode d'action des analogues nucléos(t)idiques est l'inhibition de la polymérase virale (ou la transcriptase inverse) du VHB qui permet une virosuppression complète dans l'immense majorité des cas. Cependant, l'absence d'action directe sur l'ADNccc ne permet pas l'éradication virale. Ainsi, la rechute à l'arrêt du traitement est

quasi constante tant que l'AgHBs reste présent dans le sérum. L'utilisation au long cours des analogues nucléos(t)idiques de 1^{ère} génération était fréquemment associée à l'émergence de mutants sur le motif YMDD ou dans d'autres domaines de la polymérase du VHB qui est une source de résistances au traitement antiviral et d'échappement virologique. L'émergence de ces variants résistants a quasiment disparu avec l'utilisation des analogues nucléos(t)idiques de dernière génération.

Au Maroc, la Lamivudine, l'Adéfovir, le Telbivudine, Ténofovir et l'Entécavir sont disponibles pour le traitement de l'hépatite B.

a. Les indications du traitement antiviral [66]

Le traitement de l'infection par le VHB est indiqué lorsque l'infection est associée à une hépatite B chronique caractérisée par des lésions d'activité et de fibrose significatives. L'indication du traitement de l'hépatite B chronique doit prendre en considération que les traitements actuels ne permettent pas une élimination virale complète mais seulement une inhibition de la réplication virale. Trois critères sont essentiels pour poser l'indication du traitement: le taux de l'ADN du VHB supérieure à 2 000 UI/ml, le taux de l'ALAT est plus élevé que la limite supérieure de la normale et la sévérité de la maladie hépatique, évaluée par une biopsie hépatique, montre une activité modérée à sévère ($A \geq 2$) et/ou une fibrose au moins modérée ($F \geq 2$) (score METAVIR) [66]. Si les patients remplissent ces critères pour le taux de l'ADN du VHB et pour la sévérité des lésions histologiques, le traitement pourra être débuté même si le taux de l'ALAT est normal [65].

Les traitements de 1^{ère} intention sont soit l'IFN α pégylé, soit l'entécavir et le ténofovir pour les analogues nucléos(t)idiques [65, 78]. Le choix du traitement

de 1^{ère} intention dépend de la tolérance, l'efficacité du traitement, les risques de résistance, le choix du patient et l'éventuel désir de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Le traitement n'est pas indiqué si le risque de morbidité ou de mortalité est nul ou faible. En raison de l'évolution fluctuante de l'infection chronique par le VHB, notamment en cas d'infection à AgHBe négatif, le risque de morbidité et de mortalité est susceptible de se modifier au cours de l'évolution. En conséquence, chez les patients non traités, un suivi est indiqué de façon à évaluer régulièrement l'indication d'un traitement antiviral [65, 78].

b. Modalités du traitement [66]

Les deux modalités du traitement de première intention de l'hépatite B chronique font appel soit à l'IFN pégylé, soit à l'un des deux analogues nucléos(t)idiques de dernière génération (entécavir ou ténofovir) [65].

❖ Le traitement par l'interféron pégylé est de durée limitée. Il n'expose pas à un risque de résistance et offre la possibilité d'un contrôle immunologique de la maladie qui peut se traduire par la séroconversion HBe, la réponse durable et la perte de l'AgHBs [79-81]. L'IFN est administré à raison de 180 µg/semaine [65]. Les inconvénients de ce traitement sont représentés par son mode d'administration par voie sous-cutanée. L'IFN est contre-indiqué lorsqu'il existe une cirrhose décompensée. Il est également contre-indiqué chez la femme enceinte. La durée habituelle du traitement est de 48 semaines. Cette durée peut être modulée en fonction de la réponse virologique et du suivi du titre de l'AgHBs. Ce traitement peut être proposé chez les patients AgHBe positif et AgHBe négatif.

❖ Le traitement par les analogues nucléos(t)idiques; l'entécavir ou le ténofovir sont de puissants antiviraux permettant d'obtenir une inhibition complète et durable de la réplication virale sous traitement chez pratiquement tous les patients. Ils ont tous les deux une forte barrière génétique qui fait que l'apparition de mutations de résistance est exceptionnelle. Ces agents sont donc maintenant recommandés en monothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne de l'hépatite B chronique [65]. Ils présentent la seule option chez les patients en échec de traitement par IFN pégylé. Le traitement par analogues nucléos(t)idiques est poursuivi plusieurs années voire de façon indéfinie. La posologie est d'un comprimé/jour (de 0,5 mg pour l'entécavir et de 245 mg pour le ténofovir). Les échecs ou les échappements sont exceptionnels lors des traitements par ces 2 molécules.

L'arrêt des analogues nucléos(t)idiques chez les patients AgHBe positif est, théoriquement possible, qui sous traitement présentent une séroconversion HBe. Il est donc recommandé de poursuivre l'entécavir ou le ténofovir au moins 12 mois après l'obtention d'une séroconversion HBe avant d'en discuter l'arrêt.

L'arrêt des analogues nucléos(t)idiques chez les patients AgHBe négatif après un traitement de 2 à 5 ans s'est accompagné d'une rechute virologique dans 60 à 80% des cas [82]. La perte de l'AgHBs est le seul élément qui permettrait d'arrêter les analogues nucléos(t)idiques en toute sécurité mais elle est très rare sous analogues.

4. Suivi des patients

a. Patients traités par interféron pégylé [66]

Les patients traités par l'IFN doivent avoir une surveillance mensuelle de la NFS, des transaminases et trimestrielle des hormones thyroïdiennes (TSH_{us}, T3 et T4).

Chez les patients AgHBe positif, la détermination de la charge virale, du statut HBe et du titre de l'AgHBs sera réalisée avant le traitement à 12, 24 et 48 semaines de traitement puis 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement. La cinétique de décroissance du titre de l'AgHBs pendant le traitement par l'IFN pégylé permet de prédire la réponse au traitement [83-85]. Une bonne réponse est définie par: la perte durable de l'AgHBe associée à un taux de transaminases normal et un ADN du VHB inférieure à 2 000 UI/ml. L'obtention d'un titre de l'AgHBs inférieure à 1 500 UI/ml à la 12^{ème} ou 24 semaines de traitement permet d'espérer une séroconversion HBe dans plus de 50% des cas. À l'inverse, l'absence de diminution du titre de l'AgHBs ou un titre supérieure à 20 000 UI/ml à la 12^{ème} semaine du traitement ne sont associés à une séroconversion HBe que dans 0 à 16% des cas [83-85]. Les patients qui ont à la 12^{ème} et 24 semaines de traitement un titre de l'AgHBs inférieure à 1 500 UI/ml sont invités à poursuivre l'IFN. En revanche, ceux qui ont un titre supérieure à 20 000 UI/ml à la 24^{ème} semaine peuvent l'interrompre [65] (**Tableau VI**).

Tableau VI: Réponse et stratégie de traitement en fonction de l'évolution du taux de l'AgHBs chez les patients AgHBe positif traité par IFN pégylé [65].

Bonne réponse	Non réponse
Semaine 12 ou 24: Diminution de l'AgHBs < 1 500 UI/ml	Semaine 24: Taux de l'AgHBs > 20 000 UI/ ml
↓	↓
Séroconversion HBe dans un cas sur 2	Arrêt du traitement par IFN peg

Chez les patients AgHBe négatif, une bonne réponse est définie par: l'obtention 6 à 12 mois après la fin du traitement d'un taux d'ADN du VHB inférieure à 2 000 UI/ml associé à un taux de transaminases normal [66]. Une diminution du titre de l'AgHBs de plus de 10% (présente dans la moitié des cas) à la 12^{ème} semaine du traitement permet de prédire une réponse durable dans un cas sur deux [86]. À l'inverse, l'absence de diminution du titre de l'AgHBs associé à une diminution de l'ADN du VHB de moins de 2 log₁₀ ne s'accompagne jamais d'une réponse durable [87, 88]. Dans ces cas, l'IFN pégylé peut être arrêté [65]. L'évolution du titre de l'AgHBs sous interféron pourrait permettre de définir, chez ces patients, la durée optimale du traitement par l'IFN (Tableau VII).

Tableau VII: Réponse et stratégie de traitement en fonction de l'évolution du taux de l'AgHBs chez les patients AgHBe négatif traité par IFN pégylé [65].

Bonne réponse	Non réponse
<p>Semaine 12 : Diminution de l'AgHBs $\geq 10\%$</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Réponse durable dans un cas sur deux</p>	<p>Semaine 12 : Pas de diminution du taux de l'AgHBs + diminution < 2 Log de l'ADN du VHB</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Arrêt du traitement par IFN</p>

b. Patients traités par analogues nucléos(t)idiques [66]

Chez les patients AgHBe positif, le statut HBe doit être évalué tous les 6 mois et le taux de transaminases et d'ADN du VHB doivent être déterminés tous les 3 mois au cours de la 1^{ère} année du traitement puis tous les 3 à 6 mois. Très peu d'études se sont intéressées à l'évolution du titre de l'AgHBs chez les patients traités par analogues nucléos(t)idiques. Même si cela ne modifie pas la conduite du traitement, le suivi du titre de l'AgHBs chez les patients AgHBe positif traités par analogues nucléos(t)idiques peut être proposé dans un but pronostique.

Chez les patients AgHBe négatif, le taux des transaminases et la charge virale doivent être déterminés tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année du traitement puis tous les 3 à 6 mois. Malgré la survenue d'une virosuppression complète et prolongée, la perte de l'AgHBs est rare voire exceptionnelle sous analogues nucléos(t)idiques et particulièrement chez ces patients AgHBe négatif. Pratiquement toutes les tentatives d'arrêt des analogues nucléos(t)idiques se sont soldées par des rechutes. Malgré un traitement prolongé de 3 à 5 ans, une rechute

est survenue à l'arrêt dans 60 à 80% des cas [89, 90]. Les rares patients qui n'ont pas rechutés avaient au moment de l'arrêt du traitement les titres les plus bas de l'AgHBs (inférieure à 100 UI/ml) [91].

Une surveillance rénale doit être effectuée, quel que soit le statut HBe, et tout particulièrement chez les patients traités par analogues nucléos(t)idiques [65]. La surveillance rénale sera réalisée tous les 3 mois chez les patients à haut risque rénal quel que soit l'analogue nucléos(t)idique utilisé. Le plus fort potentiel de néphrotoxicité est observé avec les analogues nucléotidiques [92].

c. Suivi des patients non traités [66]

Tout porteur chronique du VHB doit avoir une surveillance régulière clinique, biologique et échographique tout au long de la vie. Un certain nombre de patients ne nécessitent pas de traitement, parmi eux on peut citer:

- Les patients ayant un taux d'ADN du VHB supérieure à 2 000 UI/ml, mais une hépatite chronique avec une activité et une fibrose minimales. Un suivi du taux de l'ALAT est indiqué tous les 3 mois ainsi qu'une détermination de l'ADN du VHB sérique tous les 6 à 12 mois. Après un suivi de 3 ans les contrôles pourront éventuellement être espacés [65].
- Le patient immunotolérant ayant moins de 30 ans et sans antécédents familiaux de cirrhose ou de CHC ne nécessite ni biopsie hépatique ni traitement. Il doit être surveillé tous les 3 à 6 mois par un dosage de l'ALAT [65, 78].
- Le patient cirrhotique compensé, mais sans ADN du VHB détectable, nécessite une surveillance régulière tous les 3 à 6 mois de l'ALAT et de l'ADN du VHB, ainsi qu'un dépistage du CHC par échographie [65, 78].

En présence d'une cirrhose, il faudra effectuer une endoscopie œso-gastro-duodénale à la recherche des signes de l'hypertension portale (varices œsogastriques, gastropathie) dans le but de mettre en œuvre un traitement préventif des hémorragies digestives. Le dépistage du CHC, par une échographie tous les 6 mois et par un dosage de l'alpha-foeto-protéine est indiqué chez tous les patients atteints de cirrhose et chez les patients ayant un antécédent familial de CHC [65, 93].

5. Nouvelles perspectives thérapeutiques [66]

L'association d'emblée d'IFN pégylé et de Lamivudine n'a pas fourni de meilleurs résultats que l'IFN pégylé en monothérapie [79, 81]. Cette association d'emblée n'est pas donc recommandée. Une séroconversion HBe ou la perte de l'AgHBs n'ont pas été observées chez les patients traités par l'IFN qu'après l'obtention d'une virémie indétectable [86]. Ainsi, une nouvelle stratégie consiste à obtenir une charge virale indétectable grâce à l'efficacité antivirale des analogues nucléos(t)idiques avant d'introduire l'IFN pour bénéficier, dans les meilleures conditions, de son effet immuno-modulateur [94-96].



B. PARTIE PRATIQUE

L'AgHBs est synthétisé à la fois par la traduction de l'ADNccc qui sert de modèle de réplication et par la transcription de l'ADN du VHB intégré au génome de l'hôte. L'ADNccc existe dans le noyau de l'hépatocyte comme un mini-chromosome viral qui sert de réservoir intrahépatique pour le VHB. L'identification de ce dernier dans les tissus ne peut être faite que par la PCR spécifique sur biopsie hépatique, ce qui exclut l'analyse de l'ADNccc en pratique courante. Par conséquent, il est intéressant d'étudier les marqueurs sériques non invasifs pouvant être corrélés au taux de l'ADNccc. Parmi ces marqueurs, le titre sérique de l'AgHBs serait le reflet de la quantité de l'ADNccc présent dans l'hépatocyte. Le coût de la quantification de l'AgHBs est moins cher que celui de la charge virale. Ceci serait très important pour les pays en voie de développement, comme le Maroc.

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'étude a pour objectifs de décrire les caractéristiques épidémiologiques, sérologiques et virologiques des patients inclus dans l'étude. Par la suite de rechercher une corrélation entre la quantification de l'AgHBs et la charge virale du VHB dans deux groupes; les patients naïfs au traitement antiviral et les patients traités.

II. PATIENTS ET METHODES

1. Cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective comportant 261 patients; dont 104 sont traités par l'Interféron et/ou par les analogues nucléos(t)idiques et 157 patients sont naïfs au traitement antiviral. Ces patients sont suivis à l'HMIMV de Rabat depuis 2014.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été inclus les patients atteints d'hépatite B chronique.

Ont été exclus les patients co-infectés par le VHC, le VHD et le VIH ainsi que les patients immunodéprimés.

Les données clinico-biologiques des patients ont été notées sur des fiches d'exploitations comportant: l'âge, le sexe, les circonstances de découverte, les profils sérologiques (AgHBs, Ac-HBc, Ac-HBs, AgHBe et Ac-HBe) et virologiques (charge virale) ainsi que les sérologies de l'HVC, de l'HVD et du VIH.

3. Prélèvements

Pour la quantification de l'AgHBs, un prélèvement de sang sur tube sec a été réalisé et un deuxième prélèvement de sang total sur EDTA pour la PCR en temps réel du VHB.

Le transport des prélèvements vers le laboratoire a été réalisé à température ambiante. Les prélèvements ont été analysés dans les 24 à 48 heures sinon congelés à - 80 °C.

4. Techniques utilisées

La quantification de l'AgHBs a été réalisée par le test *HBsAg II Quant* de Roche. C'est un test immunologique qui utilise la méthode «sandwich» pour la détermination quantitative in vitro de l'AgHBs dans des échantillons de sérum et de plasma humains, par méthode d'électro-chimiluminescence «ECLIA» sur analyseur Cobas e 601. La linéarité de ce test est entre 20 et 52 000UI/ml, pour les échantillons dilués au 1/400,

La quantification de l'ADN du VHB a été réalisée par PCR en temps réel en utilisant le test *COBAS[®] AmpliPrep/Cobas[®] TaqMan[®] HBV, v2.0* Roche. C'est un test basé sur l'amplification de l'acide nucléique qui permet la mesure quantitative dans le plasma humain et dans le sérum l'ADN du VHB. Ce test répond aux normes internationales de l'ADN du VHB établies par l'OMS pour la quantification de l'ADN viral qui est exprimé en UI/ml avec une linéarité allant de 20 à $1,7 \cdot 10^8$ UI/ml.

5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel *SPSS* version 10.0. L'étude de la corrélation entre les valeurs de la quantification de l'AgHBs et la charge virale du VHB a été réalisée par le test de *Pearson*. Une valeur de *p* inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

III. RESULTATS

1. Données épidémiologiques

a. Répartition selon le sexe

À l'étude de la population considérée, on note une prédominance masculine de l'ordre de 79,7% (**Fig. 13**).

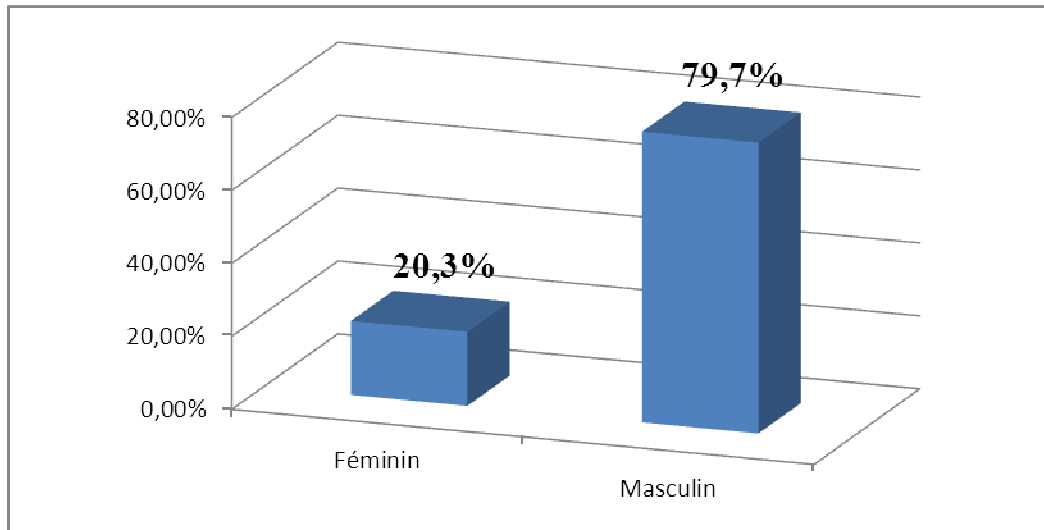


Fig. 13: Répartition des patients en fonction du sexe.

b. Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients était de 48 ans avec des extrêmes d'âge allant de 17 à 72 ans et un sexe ratio H/F = 2. La tranche d'âge prédominante pour les hommes était entre 40 et 50 ans mais pour les femmes était entre 30 et 40 ans (**Fig. 14**).

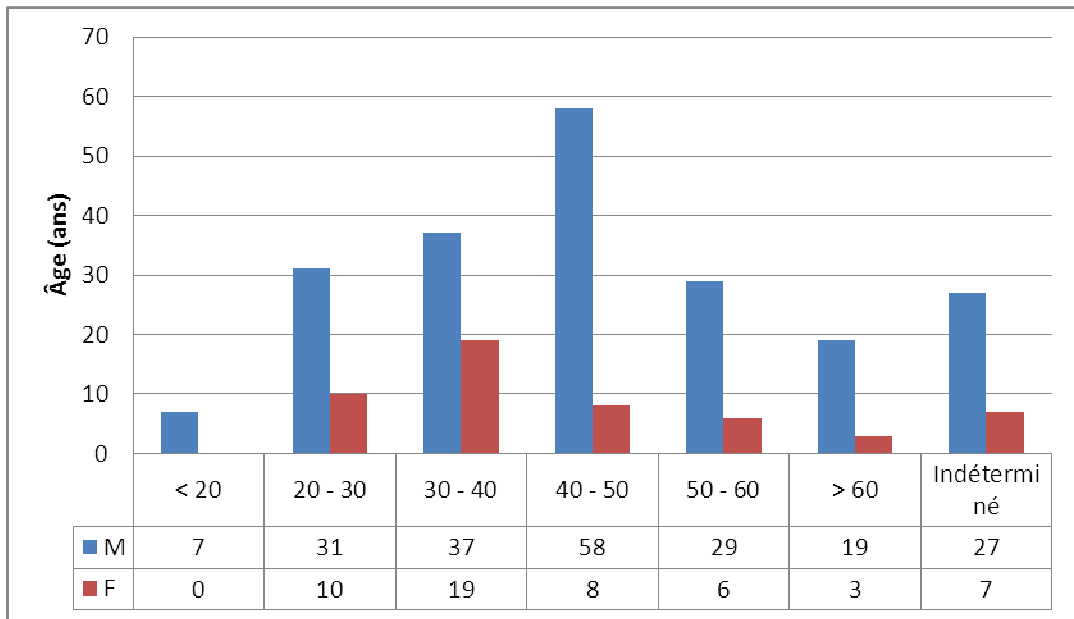


Fig. 14: Répartition des patients en fonction de l'âge.

c. Circonstances de découvertes

Le VHB a été découvert d'une manière fortuite chez 30% des patients, chez 47% des patients ayant des antécédents de soins dentaires et chez 23% des patients lors d'un don de sang (**Fig. 15**).

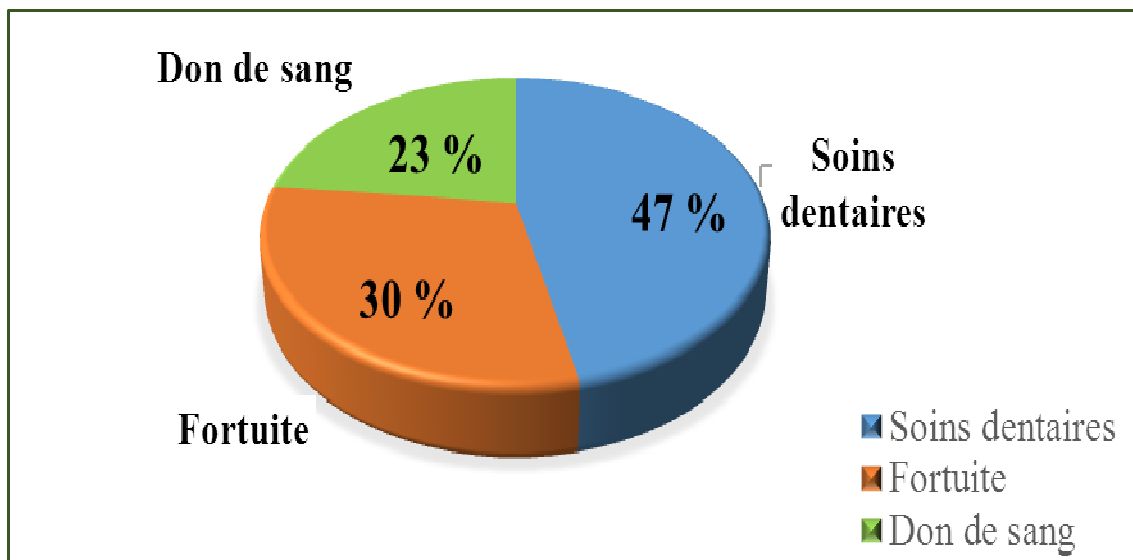


Fig. 15: Répartition des patients en fonction des circonstances de découvertes de l'hépatite B.

2. Données sérologiques des patients

La recherche sérologique de l'AgHBe a montré que 96% des patients avaient un AgHBe négatif alors que 4% des patients étaient porteur de l'AgHBe (Fig. 16).

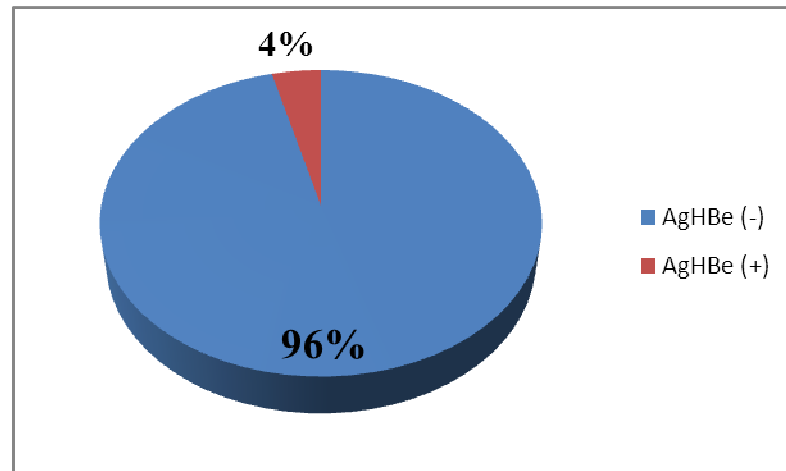


Fig. 16: Représentation des résultats de la recherche sérologique de l'AgHBe chez les patients.

Concernant l'Ac-HBe, 88% des patients avaient un Ac-HBe positif. Tous les patients avaient un Ac-HBc positif et un Ac-HBs négatif (Fig. 17).

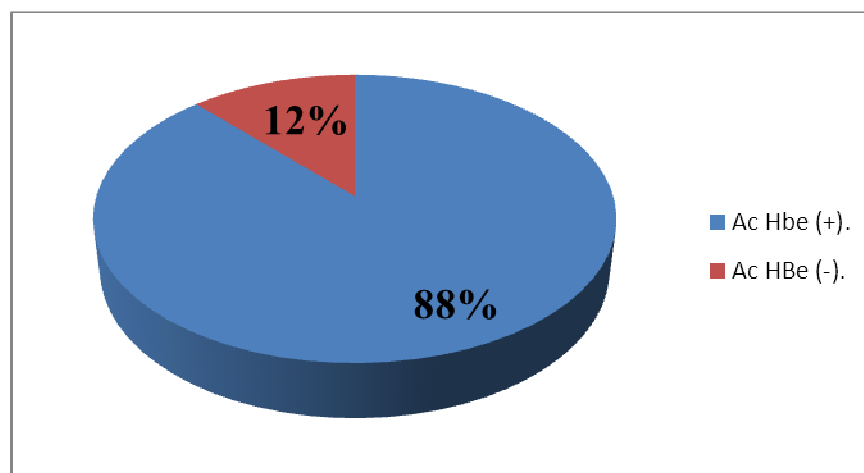


Fig. 17: Représentation des résultats de la recherche sérologique de l'Ac-HBe chez les patients.

3. Données de la quantification de l'AgHBs des patients

Les résultats de la quantification de l'AgHBs ont montré que 47% des patients avaient un taux de l'AgHBs situé entre 1 000 à 10 000 UI/ml, 38% des patients avaient un taux de l'AgHBs inférieure à 1 000 UI/ml alors que 15% des patients avaient un taux de l'AgHBs supérieure à 10 000 UI/ml (**Fig. 18**).

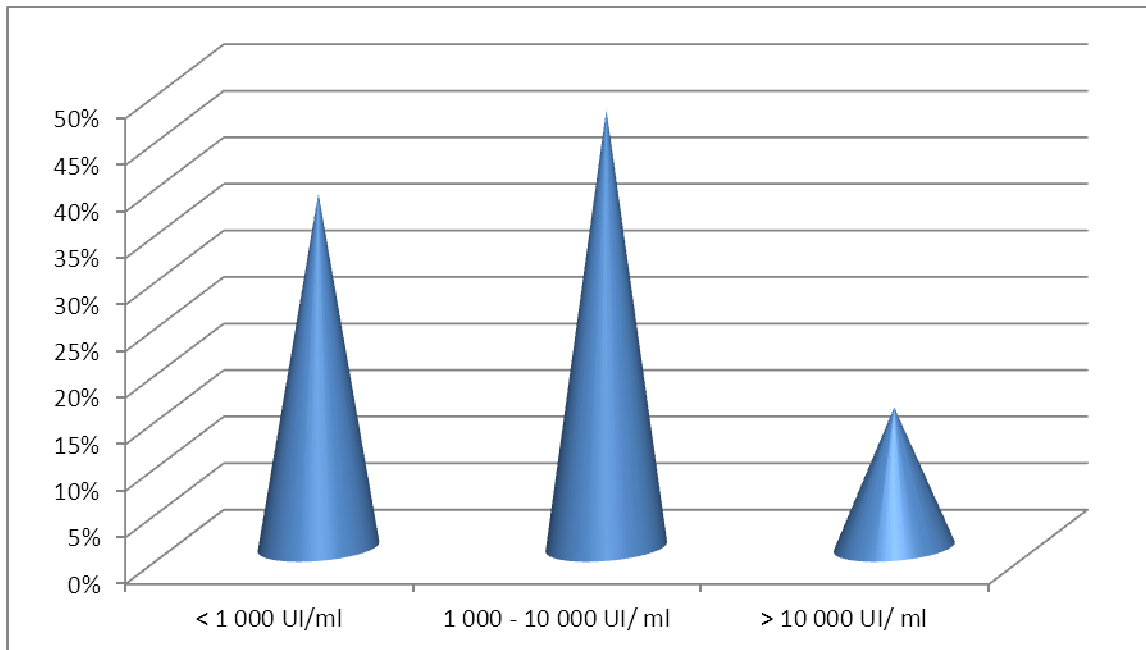


Fig. 18: Représentation des résultats de la quantification de l'AgHBs chez les patients.

4. Données de la charge virale des patients

Les résultats de la charge du VHB ont montré que 48% des patients avaient des charges virales situées entre 20 à 2 000 UI/ml, 27% des patients avaient des charges virales inférieures à 20 UI/ml, 17% des patients avaient des charges virales supérieures à 10 000 UI/ml et 8% des patients avaient des charges virales comprises entre 2 000 à 10 000 UI/ml (**Fig. 19**).

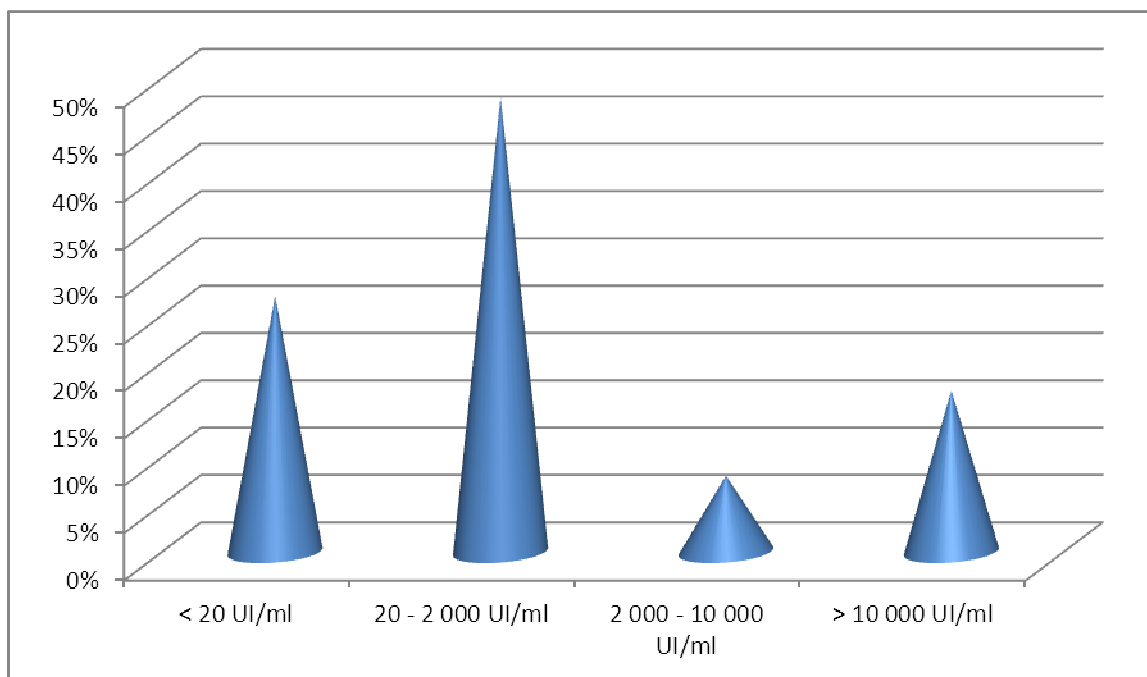


Fig. 19: Représentation des résultats de la charge virale du VHB chez les patients.

5. Corrélation entre la quantification de l'AgHBs et la charge virale du VHB

L'étude de la corrélation entre la quantification de l'AgHBs et la charge virale calculée par le test de *Pearson* a montré une forte corrélation positive, statistiquement significative ($r = 0.83$, $p < 0.001$) dans le groupe des patients traités. Alors que dans le groupe des patients naïfs au traitement antiviral, le test a montré une faible corrélation positive ($r = 0.23$, $p < 0.05$).



IV. DISCUSSION

La disponibilité récente de techniques de dosage quantitatif de l'AgHBs a permis de suggérer l'intérêt de ce marqueur dans le suivi des patients infectés par le VHB. Depuis l'introduction de la quantification de l'AgHBs, plusieurs études ont essayé de faire le point sur sa signification clinique [97]. Cette technique de quantification permettrait d'estimer en combinaison avec l'ADN du VHB la phase dans laquelle se trouve un patient suivi pour une hépatite B chronique et de définir celui qui nécessite ou non un traitement antiviral. Le dosage de l'AgHBs représente un bon marqueur non invasif prédictif d'une réponse virologique soutenue. En effet, il est intéressant d'étudier les marqueurs sériques non invasifs pouvant être corrélés à la charge virale comme le titre sérique de l'AgHBs. Le coût de ce dernier est moins cher que celui de la charge virale. Ceci serait très intéressant pour les pays en voie de développement, comme le Maroc.

Dans notre pays, peu d'études ont été menées sur l'intérêt de la quantification de l'AgHBs dans le suivi des patients ayant une hépatite B chronique. La présente étude est parmi les rares de son genre au Maroc. Il s'agit d'une étude rétrospective comportant 261 patients, dont 104 sont traités par l'Interféron et/ou par les analogues nucléos(t)idiques et 157 patients naïf au traitement antiviral. Ces patients sont suivis à l'HMIMV de Rabat depuis 2014.

Les patients inclus dans notre étude sont à prédominance masculine de l'ordre de 79,7%, ceci pourrait être expliqué par la prédominance du sexe masculin dans le corps militaire. L'âge moyen de nos patients était de 48 ans. La tranche d'âge prédominante était entre 30 à 40 ans pour les femmes et entre 40 à 50 ans pour les hommes. Cependant, l'étude marocaine réalisée par Sbai et al. en

2010 a montré que la tranche d'âge prédominante pour les deux sexes était comprise entre 30 à 39 ans [98].

Dans notre série le VHB a été découvert chez 47% des patients ayant des antécédents de soins dentaires alors que 30% de nos patients avaient une découverte fortuite du VHB. La plupart des données de la littérature montrent que la découverte du VHB était principalement fortuite [99]. Ce résultat pourrait être expliqué par le dépistage systématique du VHB chez les jeunes recrues et chez les militaires en activité.

Les résultats de l'analyse des données sérologiques ont montré que 96% des patients avaient une hépatite B chronique sans AgHBe. Ces résultats ont été démontrés par des études épidémiologiques marocaines qui confirment la prédominance du VHB mutant [100], par une étude algérienne qui caractérise les souches virales responsables des hépatites B chroniques [101]. En France l'étude de Zarski et al. a clairement démontré que sur une dizaine d'années les porteurs chroniques AgHBe négatif sont devenus largement prédominants avec une prévalence passant de 22 à 72% [102]. Même en Inde l'étude de Vivekanandan et al. a trouvé des résultats comparables [103]. Concernant l'Ac-HBe, 88% des patients avaient un Ac-HBe positif alors que tous les patients avaient un Ac-HBc positif et un Ac-HBs négatif.

Les résultats de l'analyse des données de la quantification de l'AgHBs de nos patients ont montré que 47% des patients avaient un taux de l'AgHBs situé entre 1 000 à 10 000 UI/ml, 38% des patients avaient un taux de l'AgHBs inférieure à 1 000 UI/ml alors que 15% des patients avaient un taux de l'AgHBs supérieure à 10 000 UI/ml. Plusieurs études ont montré que les titres de l'AgHBs diffèrent considérablement au cours des différentes phases de

l'infection, le titre de l'AgHBs diminue progressivement de la phase de tolérance immunitaire à la phase inactive. Une seule mesure combinant la quantification de l'AgHBs inférieure à 1 000 UI/ml et la charge virale du VHB inférieure à 2 000 UI/ml permet d'identifier, dès la première consultation, les porteurs inactifs avec autant de précision qu'un suivi à long terme. Ceci suggère que pour les patients ayant un titre de l'AgHBs au-dessus de ce seuil, une surveillance plus accrue pourrait être proposée afin de détecter d'éventuelles réactivations [104]. De plus, les rapports AgHBs/ADN viral qui reflètent les populations des particules vides par rapport aux virions sont significativement plus élevés durant la phase de portage inactif, comparativement aux autres phases. Les variations importantes de l'AgHBs sérique au cours des différentes phases de l'infection par le VHB suggèrent que la quantification de l'AgHBs pourrait être un nouvel outil de diagnostic pour caractériser les différentes phases de l'infection en combinaison avec l'ADN du VHB [104].

Les résultats de la charge du VHB ont montré que 48% des patients avaient des charges virales situées entre 20 à 2 000 UI/ml, 27% des patients avaient des charges virales inférieures à 20 UI/ml, 17% des patients avaient des charges virales supérieures à 10 000 UI/ml et 8% des patients avaient des charges virales comprises entre 2 000 à 10 000 UI/ml. La majorité des patients dans notre travail avaient une charge virale inférieure à 10 000 UI/ml. Ceci rejoint les caractéristiques biologiques d'une infection par un virus mutant précore qui se caractérise par des périodes de fluctuation de la charge virale [22].

L'analyse de la corrélation entre la quantification de l'AgHBs et la charge virale a montré une forte corrélation positive, statistiquement significative ($r = 0.83$, $p < 0.001$) dans le groupe des patients traités. Cependant une étude

indienne réalisée en 2012 a montré une corrélation très faible ($r = 0.299$, $p < 0.05$) dans un groupe de 63 patients traités, quel que soit le traitement antiviral pris, alors que chez les patients naïfs aux traitements, une forte corrélation a été retrouvée [105]. Ces résultats contradictoires avec les nôtres pourraient être en rapport avec le nombre réduit des patients inclus dans cette étude.

Alors que dans le groupe des patients naïfs au traitement antiviral, on a trouvé une faible corrélation positive ($r = 0.23$, $p < 0.05$). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une autre étude indienne réalisée en 2015 chez 481 patients naïfs au traitement antiviral. Ces chercheurs ont trouvé une faible corrélation entre la quantification de l'AgHBs et l'ADN du VHB ($r = 0.45$, $p < 0.01$) [106]. De différents résultats ont été retrouvés, ainsi dans une étude iranienne réalisée en 2010 chez 97 patients naïfs atteints d'hépatite B chronique, dont 87% étaient AgHBe négatif, n'a pas retrouvé de corrélation entre le niveau de l'AgHBs et le niveau de l'ADN du VHB ($r = 0.057$, $p = 0.605$). Le nombre trop réduit des patients inclus dans cette étude pourrait expliquer l'absence de toute corrélation [107]. Par contre dans une étude saoudienne en 2013, menée sur 106 patients AgHBe négatif naïfs au traitement antiviral, a trouvé que le taux de l'AgHBs corrèle très bien avec l'ADN du VHB chez ces patients ($r = 0.402$, $p < 0.001$) [108]. Ces résultats très différents et parfois contradictoires obtenus dans diverses études peuvent être attribués au fait que la corrélation entre l'AgHBs et l'ADN du VHB se fait sans différenciation des différentes phases de l'infection par le VHB. L'étude de Gupta et al. [105] est considérée comme la première de son genre en Inde qui a tenté d'étudier la corrélation entre les niveaux de l'AgHBs et les niveaux de l'ADN du VHB en deux phases; une phase précoce répliquative caractérisée par la positivité de l'AgHBe et des taux élevés de l'ADN

du VHB et une autre phase non répliquative caractérisée par la négativation de l'AgHBe, l'apparition des Ac-HBe et la diminution marquée des taux de l'ADN du VHB. Ces auteurs ont trouvé une bonne corrélation chez le groupe de patients AgHBe positif contrairement au groupe de patients AgHBe négatif. Des résultats similaires ont été rapportés par Thompson et al. en 2010 [109] où cette corrélation était forte chez le groupe de patients avec des charges virales du VHB élevées (supérieure à 2 000 UI/ml) et chez les patients naïfs aux traitements [105]. Une autre étude réalisée en 2013 par Al ghamdi et al. a examiné la corrélation entre l'AgHBs et l'ADN du VHB chez deux groupes de patients: les porteurs inactifs et les patients ayant une hépatite active. Leurs résultats ont montré une corrélation positive statistiquement significative entre les niveaux de l'AgHBs et les niveaux de l'ADN du VHB chez les patients ayant une hépatite active mais chez les porteurs inactifs la corrélation était faible. Cela pourrait être dû à des souches du VHB qui ne peuvent pas produire l'AgHBs en raison de mutations dans les régions du promoteur basal du core et du précore ainsi que la prévalence du génotype D dans la cohorte [108]. En revanche, une autre étude réalisée par Kim et al. en 2011 [110] chez des patients infectés principalement par le génotype C du VHB a montré que les porteurs inactifs pourraient avoir des niveaux variables et détectables de l'ADN du VHB indépendamment du niveau de l'AgHBs.

Bien que l'AgHBs semble un marqueur utile dans la prise en charge de l'infection par le VHB, sa signification clinique n'a pas encore été complètement élucidée. En effet, l'étude de la corrélation entre la quantification de l'AgHBs et la charge virale du VHB reste encore très complexe. Cette corrélation est moins évidente au cours de l'hépatite B chronique, contrairement

à la phase aiguë, pendant laquelle il y a une forte corrélation entre les marqueurs de réplication et l'AgHBs.

- **Points forts de notre étude**

- Parmi les rares études qui évaluent la corrélation entre la quantification de l'AgHBs et la charge virale chez la population marocaine.

- **Points faibles de notre étude**

- L'étude est rétrospective,
- Les patients ne sont pas regroupés selon le type de traitement reçu et ils ne sont pas régulièrement suivis,
- L'effet du génotype du VHB des patients sur la corrélation n'a pas été étudié,
- L'étude de la corrélation de l'AgHBs avec l'ADNccc, le plus précis pour mesurer la réplication du VHB, n'a pas été effectuée.



**V. CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS**

Les titres de l'AgHBs varient au cours de l'histoire naturelle de l'infection chronique. Une décroissance rapide des titres de l'AgHBs est prédictive d'une forte réponse au traitement antiviral, quel que soit le traitement utilisé. L'utilisation de ce test pourrait permettre une identification rapide du stade de l'hépatite B chronique, d'où une optimisation de la prise en charge des patients. En particulier, la quantification de l'AgHBs permettrait d'identifier dès la première consultation les porteurs inactifs avec autant de précision qu'un suivi à long terme.

Notre travail représente une étude préliminaire sur la corrélation de la quantification de l'AgHBs avec la charge virale chez la population marocaine. Compte tenu du nombre réduit de nos patients, il est nécessaire de réaliser des études supplémentaires à plus grande échelle, ayant un large recul pour aboutir à des recommandations intéressantes quant à l'application de la quantification de l'AgHBs en routine et avant de l'introduire dans les algorithmes décisionnels de prise en charge et du monitoring des patients atteints d'hépatite B chronique. Enfin ces études prospectives vont permettre d'établir des seuils cliniquement pertinents en fonction du génotype du VHB, du statut de l'AgHBe et du stade clinique de l'infection par le virus de l'hépatite B.



Résumé

Titre: Place de la quantification de l'antigène HBs dans la prise en charge de l'hépatite B chronique: expérience du laboratoire de virologie de l'HMIMV de Rabat.

Mots clés: AgHBs, quantification de l'AgHBs, ADN du VHB, hépatite B chronique.

Auteur: Chikhi Mohamed.

L'hépatite virale B occupe une place majeure en termes de santé publique. L'intérêt de la quantification de l'AgHBs a commencé avec l'observation d'une corrélation avec l'ADNccc. Cette quantification représente un marqueur plus simple et moins coûteux que la quantification du génome virale par PCR pour le monitoring et le suivi des patients. L'objectif de l'étude est de rechercher une corrélation entre la quantification de l'AgHBs et la charge virale du VHB chez des patients marocains suivis pour l'hépatite B chronique. La population étudiée a comporté 261 patients. La quantification de l'AgHBs a été réalisée par technique ECLIA, la charge virale par PCR en temps réel et l'étude de la corrélation par le test de *Pearson*.

L'étude a montré une prédominance masculine de l'ordre de 79,7%. La recherche sérologique de l'AgHBe a montré que 96% des patients avaient un AgHBe négatif. L'étude de la corrélation a montré une forte corrélation positive, statistiquement significative ($r=0.83$, $p<0.001$) dans le groupe des patients traités et une faible corrélation positive ($r=0.23$, $p<0.05$) dans le groupe des patients naïfs. Notre travail représente une étude préliminaire sur la corrélation de la quantification de l'AgHBs avec la charge virale chez la population marocaine. D'autres études prospectives à plus large échelle sont nécessaires.

Abstract

Title: Place of HBs antigen quantification in the management of chronic hepatitis B, laboratory of virology HMIMV experience in Rabat.

Keywords: HBs antigen, HBs Ag quantification, HBV DNA, chronic hepatitis B.

Author: Chikhi Mohamed.

Chronic hepatitis B (CHB) is a major player in terms of public health. The interest of HBsAg quantification began by observing the correlation with the title of the cccDNA. This quantification represents a simple and a cheaper marker than PCR for monitoring patients. Study objective to look for a correlation between the quantification of HBsAg and HBV viral load in Moroccan patients suffering from CHB. The population study contained 261 patients. HBsAg quantification was carried out by ECLIA method, while real time PCR served for viral load quantification. We used Pearson test to study the correlation.

The study points out that the male predominance was about 79,7%. Serological research of HBeAg showed that 96% of patients were HBeAg negative. Correlation analysis between HBsAg quantification and viral load showed a strong positive correlation, statistically significant ($r = 0.83$, $p < 0.001$) in the group of treated patients, while naïve patients had a low positive correlation ($r = 0.23$, $p < 0.05$). Our work represents a preliminary study to analyze the correlation of HBsAg quantification with the viral load in the Moroccan population. It is necessary to perform additional studies on a larger scale.

ملخص

العنوان: مكانة قياس المولد المضاد *HBs* في التكفل بالالتهاب الكبدي المزمن "ب" تجربة مختبر علم الفيروسات بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط.

الكلمات الرئيسية: *HBs*، القياس الكمي للمولد المضاد، *HBs*، الحمض النووي *DNA*، الالتهاب الكبدي المزمن "ب".

المؤلف: شيخي محمد.

يشغل الالتهاب الكبدي المزمن "ب" مكانة رئيسية في مجال الصحة على الصعيد العالمي. تكمن أهمية القياس الكمي للمولد المضاد *HBs* في وجود علاقة مع نسبة الحمض النووي *DNAccc*، فهذا القياس الكمي بسيط و أرخص من *PCR* في تتبع حالة المرضى. الهدف من الدراسة البحث عن العلاقة بين القياس الكمي للمولد المضاد *HBs* و الحمولة الفيروسيّة لفيروس الالتهاب الكبدي عند مجموعتين؛ مرضى غير معالجين و مرضى معالجين.

يتعلق الأمر بدراسة ضمت 261 مريضا. تم إجراء القياس الكمي للمولد المضاد *HBs* بواسطة تقنية *ECLIA* في حين أن القياس الكمي للحمولة الفيروسيّة تم بواسطة اختبار *PCR* في الوقت الحقيقي. تمت دراسة العلاقة بين القياس الكمي للمولد المضاد *HBs* و الحمولة الفيروسيّة بإختبار *Pearson*.

أظهرت الدراسة أن نسبة الذكور تشكل 79.7%. فنسبة 96% من المرضى لا يتوفرون على المولد المضاد *HBe*. تحليل العلاقة بين القياس الكمي للمولد المضاد و الحمولة الفيروسيّة أظهرت وجود علاقة إيجابية قوية، ذو دلالة إحصائية ($r=0.23, p<0.05$) في مجموعة من المرضى الذين عولجوا، في حين أنها كانت منخفضة عند المرضى غير المعالجين ($r=0.23, p<0.05$). يعتبر عملنا أول دراسة للعلاقة بين القياس الكمي للمولد المضاد *HBs* و الحمولة الفيروسيّة في المجتمع المغربي. من الضروري القيام بدراسات إضافية على نطاق أوسع.



RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, et al.** The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *J Viral Hepat* 2011; 18(Suppl.1):1—16.
- [2] WHO| Hepatitis B - World Health Organization fact sheet N° 204 (Updated July 2015).
- [3] **Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, et al.** Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1462—8.
- [4] **Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, et al.** Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011. *A core group report J of Hepatol* 2011; 55: 1121–31.
- [5] **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.
- [6] **Pol S and IC.** Virus de l'hépatite B, *EMC*. Paris, France, 2010.
- [7] **Blumberg BS, ALTER HJ.** Precipitating antibodies against a serum protein (Australia Antigen) in the serum of transfused hemophilia patients. *J Clin Invest* 1965; 44: 1029.
- [8] **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.
- [9] **Patient R, Hourieux C, Roingeard P.** Morphogenèse du virus de l'hépatite B. *Virologie* 2008 ; 12: 453-464.
- [10] **Wagner A, Denis F, Ranger-Rogez S, Loustaud-Ratti V.** Génotypes du virus de l'hépatite B. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée* 2004 ; 19 (6) : 330-342.
- [11] **Hilmer J K, Zlotnick A and Bothner B.** Conformational Equilibria and Rates of Localized Motion within Hepatitis B Virus Capsids. *J. Mol. Biol.* 2008; 375:581-594.
- [12] **Tiollais P, Pourcel C, Dejean A.** The hepatitis B virus. *Nature* 1985; 317:489-95.
- [13] **Summers J, O'Connell A, Millman I.** Genome of hepatitis B virus: restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72:4597-601.
- [14] **Wei Y, Neuveut C, Tiollais P, Buendia MA.** Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene. *Pathol Biol*, 2010, 58: 267-272.
- [15] **Petit MA, Trépo C.** Virologie de l'hépatite B. *EMC - Hépatologie* 2014 ; 9 (2) :1-18 [Article 7-015-B-30].
- [16] **Persson, B. and P. Argos.** "Prediction of transmembrane segments in proteins utilising multiple sequence alignments." *J Mol Biol* 1994; 237(2): 182-92.

- [17] **Lu X, Block T, et al.** Block Timothy. Study of the early steps of the hepatitis B virus life cycle. *Int. J. Med. Sci.* 2004;1: 21-33.
- [18] **Lambert C and Prange R.** "Dual topology of the hepatitis B virus large envelope protein:determinants influencing post-translational pre-S translocation." *J Biol Chem* 2001; 276(25): 22265-72.
- [19] **Schulze A, Mills K, Weiss TS, Urban S.** Hepatocyte polarization is essential for the productive entry of the hepatitis B virus. *Hepatology* 2012; 55(2):373- 383.
- [20] **Sureau C, Salisse J.** A conformational heparan sulfate binding site essential to infectivity overlaps with the conserved hepatitis B virus a-determinant. *Hepatology* 2013; 57(3):985- 994.
- [21] **Yan H, Zhong G, Xu G, He W, et al.** Sodium taurocholate co-transporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife.* 2012; 1:e00049.
- [22] **Ducancelle A, Pivert, Lunel-Fabiani.** Les mutants précore et du promoteur basal du core du virus de l'hépatite B. *Virologie*, 2011, 15(2) : 100-114.
- [23] **Le Bouvier GL.** The heterogeneity of Australia antigen. *J Infect Dis* 1971 ; 123 : 671-5.
- [24] **Bancroft WH, Mundon FK, Russel PK, et al.** Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen. *J. Immunol.* 1972;109 :842-848.
- [25] **Okamoto H, Imai M, Tsuda F, Tanaka T, et al.** Point mutation in the S gene of hepatitis B virus for a d/y or w/r subtypic change in two blood donors carrying a surface antigen of compound subtype adyr or adwr. *J.Virol.* 1987; 61: 3030-3040.
- [26] **Kay A, Zoulim F.** Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus Research*, 2007, 127: 164–176.
- [27] **Norder H, Couroucé AM, Magnius LO, et al.** Molecular basis of hepatitis B virus serotype variations within the four major subtypes. *J Gen Virol.* 1992; 73: 3141-3145.
- [28] **Magnius LO and Norder H.** Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology.* 1995; 38: 24-34.
- [29] **Norder H, Couroucé AM, Coursaget P, Echevarria JM, et al.** Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology.* 2004; 47:289-309.
- [30] **Lin CL, Kao JH.** The clinical implications of hepatitis B virus genotypes: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:123-30.
- [31] **Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, Waters J, et al.** Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet.* 1990; 336: 325-329.
- [32] **Harrison TJ, Hopes EA, Oon CJ, Zanetti AR, et al.** Independent emergence of a vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *J. Hepatol.* 1991; 13: S105-S107.

- [33] **Fujii H, Moriyama K, Sakamoto N, Kondo T, et al.** Gly145 to Arg substitution in HBs antigen of immune escape mutant of hepatitis B virus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992; 184:1152-1157.
- [34] **Okamoto H, Yano K, Nozaki Y, Matsui A, et al.** Mutations within the S gene of hepatitis B virus transmitted from mothers to babies immunized with hepatitis B immune globulin and vaccine. *Pediatr. Res.* 1992; 32: 264-268.
- [35] **Yamamoto K, Horikita M, Tsuda F, Itoh K, et al.** Naturally occurring escape mutant of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. *J. Virol.* 1994; 68: 2671-2676.
- [36] **Brunetto MR, Giarin M, Saracco G, Oliveri F, et al.** Hepatitis B virus unable to secrete “e” antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 105 (3):845-850.
- [37] **Van Herck K, Vorsters A, VanDamme P.** Prevention of viral hepatitis (B and C) reassessed. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008 ; 22 : 1009-1029.
- [38] **Rapport Inserm.** Hépatites virales: dépistage, prévention, traitement. Paris : Les éditions Inserm, 1997, 265 p.
- [39] **Michel Segondy;** Livre Infections virales sexuellement transmissibles. Guides Médi Bio. Elsevier-Masson. 11-2003.
- [40] **Denis F, Trepo C, Chastel C, Kay A, et al.** Livre: Virus des hépatites B et Delta. Issy-les-Moulineaux [France]: Elsevier-Masson-2004.
- [41] **Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W, et al.** The “e” antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am. J. Epidemiol.* 1977; 105: 94 - 98.
- [42] **Martinson FE, Weigle KA, Royce RA, Weber DJ, et al.** Risk Factors for Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus in a Rural District in Ghana. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 47: 478 - 487.
- [43] **Zhevachevsky NG, Nomokonova NY, Beklemishev AB, Belov GF, et al.** Dynamic study of HBsAg and HBeAg in saliva samples from patients with hepatitis B infection : Diagnostic and epidemiological significance. *J. Med. Virol.* 2000; 61:433-438.
- [44] **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.
- [45] **Andre F.** Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa. *Vaccine* 2000 ; 18 Suppl. 1: S20-2.
- [46] **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.

[47] **Trépo C, Merle P, et al.** Hépatites virales B et C. Paris : *John Libbey Eurotext* 2006.

[48] **Baha W, Foulous A, Dersi N, et al.** Prevalence and risk factors of hepatitis B and C virus infections among the general population and blood donors in Morocco. *BMC Public Health* 2013 13:50.

[49] **Guo JT, Zhou H, Liu C, Aldrich C, et al.** Apoptosis and regeneration of hepatocytes during recovery from transient hepadnavirus infections. *J Virol* 2000; 74:1495-505.

[50] **Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, et al.** Viral clearance without destruction of infected cells acute HBV infection. *Science* 1999;284:825-9.

[51] **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.

[52] **Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, et al.** Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45:1056—75.

[53] **Lok AS, McMahon BJ.** Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:507—39.

[54] **Bréchet C.** Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004; 127:S56-61.

[55] **Chu CM, Liaw YF.** Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology. nov* 2007;133(5):1458-65.

[56] **Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, et al.** Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut. janv* 2008;57(1):84-90.

[57] **Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia, et al.** Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49:652-7.

[58] **Kwon H, Lok AS.** Hepatitis B therapy. *Nat. Rev. Gastro enterol. Hepatol.* 2011. Vol.8 ;275-284.

[59] **Deguchi M, Yamashita N, Kagita M, et al.** Quantification of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay. *J Virol Methods* 2004 ; 115:217-22.

[60] **Zacher BJ, Moriconi F, Bowden S, et al.** Multicenter evaluation of the Elecsys hepatitis B surface antigen quantitative assay. *Clin vaccine Immunol* 2011; 18:1943-50.

[61] **Bonino F MF, Bowden S, et al.** Multicenter evaluation of the Elecsys HBsAg II Quant Assay. *Hepatol Int* 2011; 5:80.

- [62] **Maylin S, Boyd A, Delaugerre C, et al.** Comparison between Elecsys HBsAg II and architect HBsAg QT assays for quantification of hepatitis B surface antigen among patients coinfecting with HIV and hepatitis B virus. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 19:242-8.
- [63] **Wursthom K, Jaroszewicz J, Zacher BJ, et al.** Correlation between the Elecsys HBsAg II assay and the Architect assay for the quantification of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the serum. *J Clin Virol* 2011; 50:292-6.
- [64] **Ouzan D.** Quantification de l'antigène HBs: un témoin du statut du patient et de la réponse au traitement. *POST'U (2014)* > p.1-7.
- [65] **European Association for the Study of the Liver.** EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 167-85.
- [66] **Rapport de recommandations 2014:** Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. *EDP sciences, Paris, 2014.*
- [67] **H-J-A. FLEURY.** Livre: Virologie humaine. *Elsevier Masson. Paris, France. 04/2009* (5^{ème} édition) p265.
- [68] **Lok AS, McMahon BJ.** Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41.
- [69] **Bédossa P, Poynard T.** An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. *Hepatology* 1996 ; 24 : 289-93.
- [70] **Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, et al.** Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995 ; 22 : 696-9.
- [71] **Zarski JP, Bedossa P, Bronowicki JP et al.** Utilisation des marqueurs non invasifs de fibrose dans la prise en charge de l'hépatite C. *Gastroent Clin Biol*, 2007; 31, N 8- 9- C3: 34-39.
- [72] **Castera L.** Intérêt de l'élastométrie (FibroScan[®]) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. *Gastroenterologie clinique et biologique*, mai 2007, p: 524-530.
- [73] **OMS,** "Vaccination contre l'hépatite B." [En ligne]. Disponible sur : http://www.who.int/publications/list/who_vb_01_28/fr/index.html. [Consulté le : 15-Nov 2015].
- [74] **Programme National d'Immunisation:** Aspects pratiques de la vaccination. Manuel de formation. Ministère de la santé. *Directions de la Population* 2013.
- [75] **Ayoola EA, Johnson AO.** Hepatitis B vaccine in pregnancy: immunogenicity, safety and transfer of antibodies to infants. *Int J Gynaecol Obstet.* 1987; 25(4): p.297-301.
- [76] **Bréchet C, Hadchouel M, Scotto J, Fonck M, et al.** State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B surface antigen-positive and -negative liver diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3906-10.
- [77] **Fattovich G.** Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 650-8.

- [78] **EASL clinical practice guidelines.** Management of chronic hepatitis B. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33: 539-54.
- [79] **Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, et al.** Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
- [80] **Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, 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.
- [81] **Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, 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.
- [82] **Petersen J, Buggisch P, Stoehr A, Sabranski M, et al.** 745 stopping long-term nucleos(t)ide analogue therapy before HBsAg loss or sero-conversion in HBeAg negative CHB patients: experience from four referral centers in Germany. *J Hepatol* 2011; 54: S299-300.
- [83] **Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, et al.** Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int* 2013 Jun;7(2):429-36.
- [84] **Gane E, Jia J, Han K, Tanwandee T, et al.** 69 Neptune study: on treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alfa-2a in HBeAg- positive patients. *J Hepatol* 2011; 54: 631.
- [85] **Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CAB, Hansen BE, et al.** Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010; 52: 1251-7.
- [86] **Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, et al.** Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 1141-50.
- [87] **Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, et al.** Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52: 454-61.
- [88] **Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, et al.** Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012; 56: 1006-11.
- [89] **Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, et al.** Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139: 1207-17.

- [90] **Hadziyannis SJ, Sevestianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, et al.** Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012; 143: 629-36.
- [91] **Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, et al.** Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 : 344-52.
- [92] **Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, et al.** Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009; 50: 727-34.
- [93] **Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ.** Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL revealed? *Liver Int* 2012; 32: 1333-41.
- [94] **Kittner JM, Sprinzl MF, Grambihler A, Weinmann A, et al.** Adding pegylated interferon to a current nucleos(t)ide therapy leads to HBsAg seroconversion in a subgroup of patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2012 ; 54 : 93-5.
- [95] **Lampertico P, Invernizzi F, Soffredini R, Facchetti F, et al.** 523 add-on peg-ifn improves HBsAg kinetics in patients long-term fully suppressed by nucleos(t)ide analogs. *J Hepatol* 2012; 56: 6207.
- [96] **Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, Khiri H, et al.** Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long term nucleotide analogs. *J Clin Virol* 2013; 58: 713-7.
- [97] **Ozdil B, Cosar AM, Akkiz H, Sandikci MU, et al.** Negative correlation between viral load and HBsAg levels in chronic HBV-infected patients. *Arch Virol* 2009; 154:1451-5.
- [98] **Sbai A, Baha W, Ougabrai H, Allalia T, et al.** Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B et l'évaluation des facteurs de risque au Maroc, *Pathologie Biologie* ,2012. Oct;60(5):e65-9.
- [99] **Pioche C, Brouard C, Chevaliez S, Alric L, et al.** Hépatite B chronique : prise en charge en France entre 2008 et 2011. *Bull Epidémiol Hebd.* 2014 ; (12):210-6.
- [100] **Kitab B, El Feydi AE, Afifi R, Derdabi O, et al.** Hepatitis B genotypes/ subgenotypes and MHR variants among Moroccan chronic carriers, *Journal of Infection*, 2011 ;63(1):66-75.
- [101] **Khelifa F, Thibault V.** Caractéristiques des souches virales responsables d'hépatites chroniques B en Algérie du Nord-Est. *Pathol Biol.* 2009; 57(1):107-13.
- [102] **Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, et al.** Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol.* 2006; 45(3):355-60.
- [103] **Vivekanandan P, Abraham P, Sridharan G, Chandy G, et al.** High frequency of the 1896 precore mutation in patients and blood donors with hepatitis B virus infection from the Indian subcontinent. *Mol Diagn.* 2004;8(1):51-6.

- [104] **Maylin S.** Quantification de l'AgHBs: nouvel outil virologique pour la prise en charge de l'hépatite B chronique. Elsevier Masson SAS-Tous droits réservés. *Revue Francophone des Laboratoires-Décembre 2012*-n°447; vol 42:33-43.
- [105] **Gupta E, Kumar A, Choudhary A, Kumar M, Sarin S, et al.** Serum hepatitis B surface antigen levels correlate with high serum HBV DNA levels in patients with chronic hepatitis B: A cross-sectional study. *Indian J Med Microbiol 2012*; 30:150-4.
- [106] **Sundeep KG , Ashok KJ, Vinod KD, Suneet KS, et al.** HBsAg Level as a Predictor of Liver Fibrosis in HBeAg Positive Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology. September 2015.* Vol. 5. No. 3. 213-220.
- [107] **Ganji A, Esmaeilzadeh A, Ghafarzadegan K, Helalat H, et al.** Correlation of quantitative assay of HBsAg and HBV DNA levels in chronic HBV. *Hepat Mon.2011*; 11(5):342-345.
- [108] **Al ghamdi A, Aref N, El-Hazmi M, Al-Hamoudi W, et al.** Correlation between Hepatitis B surface antigen titers and HBV DNA levels. *Saudi J Gastroenterol. 2013*; 19: 252-7.
- [109] **Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, Ayres A, et al.** Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: Disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology 2010*; 51:1933-44.
- [110] **Kim YJ, Cho HC, Choi MS, Lee JH, et al.** The change of the quantitative HBsAg level during the natural course of chronic hepatitis B. *Liver Int 2011*; 31:817-23.

Serment d'Hippocrate

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

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



قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 20

سنة : 2016

مكانة قياس المولد المضاد *HBs* في التكفل بالالتهاب الكبدي
المزمن "ب" تجربة مختبر علم الفيروسات بالمستشفى العسكري
محمد الخامس بالرباط

أطروحة :

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : شيخي محمد

المزاداد في 02 يونيو 1990 بالفقيه بنصالح

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : *HBs*، القياس الكمي للمولد المضاد، *HBs*، الحمض النووي *DNA*، الالتهاب
الكبد المزمن "ب".

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس	السيد : ميمون زهدي
مشرف	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة السيد : سعد مراني أستاذ في علم الفيروسات السيد : ياسين سخسوخ
أعضاء	أستاذ في علم الكيمياء الإحيائية السيدة : رجاء عفيفي أستاذة في طب أمراض الجهاز الهضمي السيدة : نعيمة الحافظي أستاذة في طب الأطفال السيدة : فدوى الروبيعة أستاذة في طب أمراض الجهاز الهضمي