

Impact thérapeutique des genotypes
de l'hépatite virale b :
étude prospective a propos de 27 malades

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Younès CHERRADI

Né le 22 Juillet 1982 à Casablanca-Anfa

Medecin Interne du CHU Rabat-Salé - promotion 2007-

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Génotypes – Hépatite virale B – Réponse au traitement – Interferon pégylé.

JURY

Mr. A. ESSAID ELFEYDI

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Mme. R. AFIFI

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Mr. M. BENZAOUZ

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Mr. M. ADNAOUI

Professeur de Médecine Interne

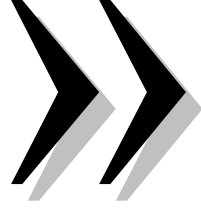
Mme. F. Z. AJANA

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

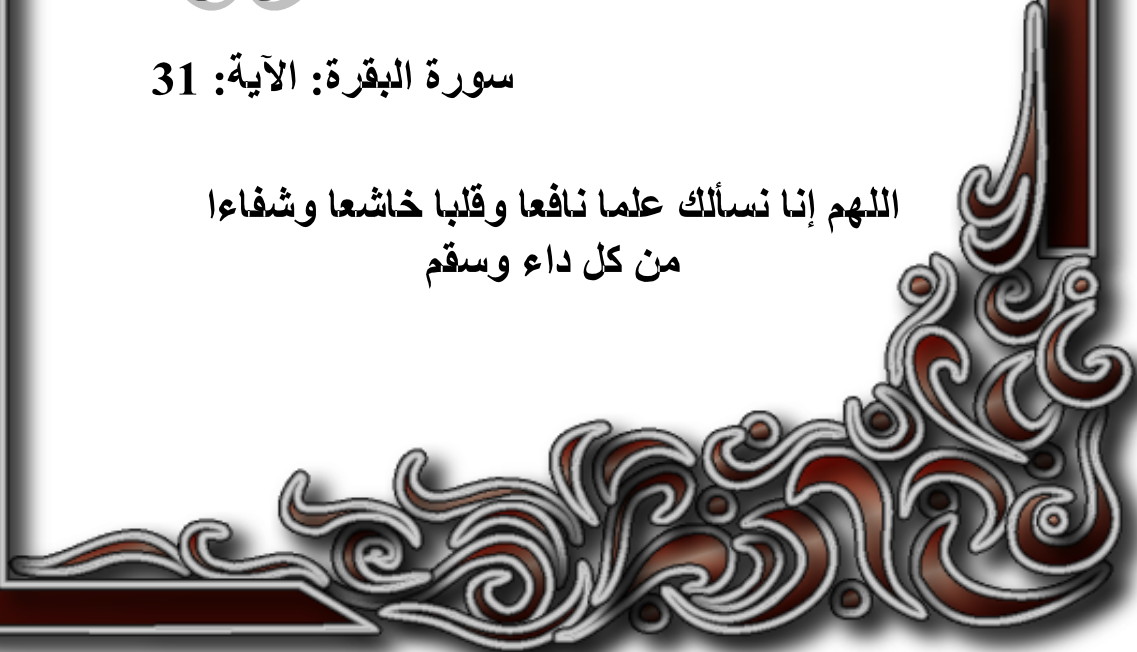


سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعاً وقلبا خاشعاً وشفاءاً
من كل داء وسقم





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

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

ADMINISTRATION :

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

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

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

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUNHalima
28. Pr. BENSAID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-ptisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-ptisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed
82. Pr. BENOUDA Amina
83. Pr. BENSOUA Adil
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
86. Pr. CHRAIBI Chafiq
87. Pr. DAOUDI Rajae
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
91. Pr. FELLAT Rokaya
92. Pr. GHAFIR Driss*
93. Pr. JIDDANE Mohamed
94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
95. Pr. TAGHY Ahmed
96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen
98. Pr. AL BAROUDI Saad
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
100. Pr. BENJAAFAR Nouredine
101. Pr. BENJELLOUN Samir
102. Pr. BEN RAIS Nozha
103. Pr. CAOUI Malika
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
106. Pr. EL AOUAD Rajae
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
108. Pr. EL HASSANI My Rachid
109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
112. Pr. ESSAKALI Malika
113. Pr. ETTAYEBI Fouad
114. Pr. HADRI Larbi*
115. Pr. HASSAM Badredine
116. Pr. IFRINE Lahssan
117. Pr. JELTHI Ahmed
118. Pr. MAHFOUD Mustapha
119. Pr. MOUDENE Ahmed*
120. Pr. OULBACHA Said
121. Pr. RHRAB Brahim
122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
123. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*
125. Pr. ABDELHAK M'barek

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique

126. Pr. BELAIDI Halima
 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 128. Pr. BENTAHILA Abdelali
 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 131. Pr. CHAMI Ilham
 132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 133. Pr. EL ABBADI Najia
 134. Pr. HANINE Ahmed*
 135. Pr. JALIL Abdelouahed
 136. Pr. LAKHDAR Amina
 137. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane
 139. Pr. AMRAOUI Mohamed
 140. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 141. Pr. BARGACH Samir
 142. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
 143. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
 144. Pr. CHAARI Jilali*
 145. Pr. DIMOU M'barek*
 146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 147. Pr. EL MESNAOUI Abbas
 148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 149. Pr. FERHATI Driss
 150. Pr. HASSOUNI Fadil
 Hygiène
 151. Pr. HDA Abdelhamid*
 152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 153. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 154. Pr. MANSOURI Aziz
 155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 156. Pr. RZIN Abdelkader*
 157. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya*
 160. Pr. BELKACEM Rachid
 161. Pr. BELMAHI Amin
 162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie

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

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

Novembre 1998

202. Pr. BENKIRANE Majid*
203. Pr. KHATOURI ALI*
204. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

205. Pr. ABID Ahmed*
206. Pr. AIT OUMAR Hassan
207. Pr. BENCHERIF My Zahid
208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
210. Pr. CHAOUI Zineb
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
213. Pr. EL FTOUH Mustapha
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
215. Pr. EL OTMANY Azzedine
216. Pr. GHANNAM Rachid
217. Pr. HAMMANI Lahcen
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
219. Pr. ISMAILI Hassane*
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
222. Pr. TACHINANTE Rajae
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

224. Pr. AIDI Saadia
225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
226. Pr. AJANA Fatima Zohra
227. Pr. BENAMR Said
228. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
229. Pr. CHERTI Mohammed
230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
231. Pr. EL HASSANI Amine
232. Pr. EL IDGHIRI Hassan
233. Pr. EL KHADER Khalid
234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
236. Pr. HSSAIDA Rachid*
237. Pr. LACHKAR Azzouz
238. Pr. LAHLOU Abdou
239. Pr. MAFTAH Mohamed*
240. Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique

241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
242. Pr. NASSIH Mohamed*
243. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

244. Pr. ABABOU Adil
245. Pr. AOUAD Aicha
246. Pr. BALKHI Hicham*
247. Pr. BELMEKKI Mohammed
248. Pr. BENABDELJLIL Maria
249. Pr. BENAMAR Loubna
250. Pr. BENAMOR Jouda
251. Pr. BENELBARHDADI Imane
252. Pr. BENNANI Rajae
253. Pr. BENOUACHANE Thami
254. Pr. BENYOUSSEF Khalil
255. Pr. BERRADA Rachid
256. Pr. BEZZA Ahmed*
257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
258. Pr. BOUHOUCHE Rachida
259. Pr. BOUMDIN El Hassane*
260. Pr. CHAT Latifa
261. Pr. CHELLAOUI Mounia
262. Pr. DAALI Mustapha*
263. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
265. Pr. EL HIJRI Ahmed
266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
267. Pr. EL MADHI Tarik
268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
269. Pr. EL OUNANI Mohamed
270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
271. Pr. ETTAIR Said
272. Pr. GAZZAZ Miloudi*
273. Pr. GOURINDA Hassan
274. Pr. HRORA Abdelmalek
275. Pr. KABBAJ Saad
276. Pr. KABIRI EL Hassane*
277. Pr. LAMRANI Moulay Omar
278. Pr. LEKEHAL Brahim
279. Pr. MAHASSIN Fattouma*
280. Pr. MEDARHRI Jalil
281. Pr. MIKDAME Mohammed*
282. Pr. MOHSINE Raouf

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale

283. Pr. NABIL Samira
284. Pr. NOUINI Yassine
285. Pr. OUALIM Zouhir*
286. Pr. SABBAH Farid
287. Pr. SEFIANI Yasser
288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
289. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
291. Pr. AMEUR Ahmed *
292. Pr. AMRI Rachida
293. Pr. AOURARH Aziz*
294. Pr. BAMOU Youssef *
295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
296. Pr. BENBOUAZZA Karima
297. Pr. BENZEKRI Laila
298. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
299. Pr. BERNOUSSI Zakiya
300. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
301. Pr. CHOHO Abdelkrim *
302. Pr. CHKIRATE Bouchra
303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
305. Pr. EL BARNOUSSI Leila
306. Pr. EL HAOURI Mohamed *
307. Pr. EL MANSARI Omar*
308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
310. Pr. HADDOUR Leila
311. Pr. HAJJI Zakia
312. Pr. IKEN Ali
313. Pr. ISMAEL Farid
314. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
315. Pr. KRIOULE Yamina
316. Pr. LAGHMARI Mina
317. Pr. MABROUK Hfid*
318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
320. Pr. MOUSTAINE My Rachid
321. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
322. Pr. OUJILAL Abdelilah
323. Pr. RACHID Khalid *
324. Pr. RAISS Mohamed

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

325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 326. Pr. RHOU Hakima
 327. Pr. SIAH Samir *
 328. Pr. THIMOU Amal
 329. Pr. ZENTAR Aziz*
 330. Pr. ZRARA Ibtisam*

Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

331. Pr. ABDELLAH El Hassan
 332. Pr. AMRANI Mariam
 333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 334. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 335. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 336. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 337. Pr. BOULAADAS Malik
 338. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 339. Pr. CHAGAR Belkacem*
 340. Pr. CHERRADI Nadia
 341. Pr. EL FENNI Jamal*
 342. Pr. EL HANCHI ZAKI
 343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 345. Pr. HACHI Hafid
 346. Pr. JABOUIRIK Fatima
 347. Pr. KARMANE Abdelouahed
 348. Pr. KHABOUZE Samira
 349. Pr. KHARMAZ Mohamed
 350. Pr. LEZREK Mohammed*
 351. Pr. MOUGHIL Said
 352. Pr. NAOUMI Asmae*
 353. Pr. SAADI Nozha
 354. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 355. Pr. TARIB Abdelilah*
 356. Pr. TIJAMI Fouad
 357. Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

358. Pr. ABBASSI Abdellah
 359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 361. Pr. ALLALI Fadoua
 362. Pr. AMAR Yamama

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie

363. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
364. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
365. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
366. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
367. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
368. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
369. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
371. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
374. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
375. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
376. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
377. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
378. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
379. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
380. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
381. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
382. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
383. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
384. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
385. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
386. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne

440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRISS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457.Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie

480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. FATHI Khalid
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimi Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamyra
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamyra
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL

Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

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

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces

A

La mémoire d'une Grande femme

Qui s'est éteinte pour voir jaillir la lumière

de nos vies mes frères et moi.

Bien aimée mère,

Je sais que tu as tant attendu cet instant

Et j'aurais tant aimé partager ton bonheur ce jour.

Dans ces moments où les mots semblent si impuissants,

Je te dis qu'il pleure dans mon cœur

À chaque fois que ton souvenir illumine mon esprit

Et que jamais je ne saurais oublier tes grands sacrifices.

Ce travail est un petit témoignage de ma reconnaissance sans limite.

A ma chère Mère,

Que Dieu ait son âme.

A

*Mon défunt père
que Dieu ait son âme*

*Merci pour tout ce que tu as fait pour mes frères et moi.
Que Dieu vous réserve avec ma mère toute sa clémence
et sa grande miséricorde.*

«اللهم ارحم والدي كما ربياني صغيرا»

A mes bien aimés frères

Anis et Yassine

*Je ne saurais exprimer comme il se doit l'amour et le respect que
j'ai pour vous.*

Vous êtes ma famille et mon grand soutien.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection

*Et avec mes vœux les plus sincères de bonheur éternel dans vos
vies*

Privée et professionnelle.

A mon Oncle Mustapha Ghadfi

A mon Oncle Mustapha Ghadfi

A ma tante Zoubida Ghadfi

A mes cousins

A Akram Timraz

L'ami-frère

A mon ami Derdabi Omar

Merci pour l'aide que tu m'as apporté dans ce travail.

Aux internes

Qui ont su créer l'union dans l'hétérogénéité

✧ *Btissam Chariba*

✧ *Hanane Khaba*

✧ *Rahma Marzouq*

✧ *Amine Akkaoui*

✧ *Omar Derdabi*

Merci pour les circonstances qui nous ont réunis,

*Le souvenir de notre expérience aussi forte et instructive qu'elle a
été est incomparable,*



Remerciements

A mon Maitre le Professeur Abdellah Essaid El Feydi

Professeur en Hépatogastroentérologie

Et chef de service de la clinique médicale C

*Je vous remercie de m'accorder l'honneur d'accepter la présidence
de du jury de cette thèse*

*Vous avez assistez mes premiers pas d'interne et de résidant au
service*

Vos qualités humaines et le grand intérêt que vous portez aux

Internes et résidents dans votre service

*Suscitent admiration et respect et sont un exemple à suivre
ailleurs.*

Cher Maitre,

*Votre savoir, votre savoir faire et vos conseils m'ont inspiré et
m'inspireront pour **Toujours**.*

Ce travail est le témoin de ma grande gratitude

*Veillez accepter, Professeur Essaid, l'expression de mon profond
respect*

*A mon Maitre et Rapporteur de thèse
Madame le Professeur Rajaa Afifi
Professeur en hépatogastroentérologie.*

Je ne saurais trouver les mots adéquats pour vous témoigner ma gratitude et ma grande reconnaissance Mme.

Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez accordé en me confiant ce travail.

Je vous remercie pour les qualités humaines dont vous avez tissées l'ambiance de travail.

Je vous remercie pour votre grande disponibilité et surtout pour votre remarquable patience.

Je vous remercie pour votre rigueur scientifique et votre souci du détail.

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre modestie et pour tout le temps que vous avez consacré à ce travail pour qu'il aboutisse.

Veillez agréer, Mme, l'expression de mon profond respect et ma grande gratitude.

A mon Maitre le Professeur Mustapha Benazzouz
Professeur en Hépatogastroentérologie
Et membre du Jury

J'ai le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres du jury de ce travail de thèse auquel vous avez énormément contribué.

Votre sens de responsabilité, votre soif du travail et du savoir sont exemplaires.

Cher Maitre,

Vous avez toujours tenu à nous faire profiter de votre savoir et vous avez toujours montré un intérêt particulier à notre formation.

Merci.

Ce travail est un témoignage de mon profond respect et de mon admiration.

*A mon Maître Professeur Fatima Zahra Ajana,
Professeur en Hépatogastroentérologie
Et membre du Jury,*

*Je vous remercie d'avoir accepté de m'honorer en siégeant parmi les
membres du jury de cette thèse.*

*Vous avez assisté mes premiers pas d'interne au service et je me
rappellerai toujours de la façon dont vous m'aviez reçu dans votre
bureau le premier jour et de votre engagement et de votre
contribution à notre formation.*

Merci,

*Ce travail est le témoignage de ma grande estime et de mes
profonds respects.*

A mon Maitre le Professeur Adnaoui Mohammed
Professeur en Médecine interne
Et jury de thèse

Je me remercie pour avoir accepté de figurer parmi les membres du jury de ce travail de thèse.

Je garde les souvenirs de vos cours d'hématologie soigneusement et admirablement présentés à l'amphithéâtre de la faculté.

Veillez agréer, Professeur, l'expression de mes profonds respects.

A mon Maitre le Professeur Benelbarhdadi Imane
Professeur en hépato gastroentérologie

Il parait qu'enfin je vais soutenir !

Chère Maitre,

Votre grand cœur, votre spontanéité, votre enthousiasme et l'intérêt que vous portez à tous les résidants me marqueront pour toujours.

Vos qualités humaines et votre sens de la responsabilité sont exemplaires.

Veillez agréer Mme, via ce travail, l'expression de mes profonds respects.



*A mon Maitre le Professeur Essamri Wafaa
Professeur en hépatogastroentérologie*

Veillez agréer, Chère Maitre, l'expression de mes profonds respects

Merci

*A Mme Benbrahim Hanaa,
Hépatogastroentérologue,*

Vous avez suivi de près ce travail.

Vous y avez contribué,

Je vous en remercie.

*Je vous remercie pour votre amabilité, votre gentillesse et vos
qualités humaines et professionnelles.*

Veillez agréer l'expression de mes profonds respects.



A tous les résidents de la médecine C

Au Personnel paramédical de la médecine C

Au Personnel du laboratoire Pasteur-Casablanca.

Abréviations :

ADN : acide désoxyribonucléique

Ag : antigène

ALAT : alanine amino-transférase

ARN : acide ribonucléique

ASAT : aspartate amino-transférase

CHC : carcinome hépatocellulaire

Cp : comprimé

CV : charge virale

ddATP : di désoxy adenosine triphosphate

ddCTP : di désoxy cytidine triphosphate

ddGTP : di désoxy guanine triphosphate

HVB : hépatite virale B

HVD : hépatite virale D

Ig : immunoglobuline

kDa : kilodalton

ME : microscopie électronique

Mg : milligramme

ml : millilitre

NFS : numération formule sanguine

OMS : organisation mondiale de santé

PBF : ponction biopsie du foie

PCR : Polymerase Chain Reaction

VHB : virus de l'hépatite virale B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus d'immunodéficience humain

S4, S12, S24 : 4^{ème} semaine, 12^{ème} semaine, 24^{ème} semaine.....

PEG INF : interféron pégylé.

Ns : non significatif.

Plan :

I. INTRODUCTION	2
II. VIRUS DE L'HEPATITE VIRALE B	4
1-Structure du virus :	4
2-Taxonomie du virus :	6
3-Organisation génomique du VHB :	8
4-Mécanisme de la variabilité génomique et dynamique de la production virale :	10
4-1-Mécanisme de la variabilité génomique :	10
4-2-Dynamique de la production virale :	11
5- Conséquences virologiques de la variabilité génomique « spontanée » :	12
5-1-Mutants pré C/C :	12
5-2-Sérotypes ou génotypes :	12
III. GENOTYPES DE L'HVB	14
1-Epidémiologie moléculaire et origine des génotypes :	14
2- Méthodes de génotypage :	16
2-1 Séquençage de l'ADN avec analyse phylogénétique :	16
a. Détermination des séquences en nucléotides par la méthode de Frederick Sanger :	17
b-La technique de séquençage "dye terminator sequencing" :	20
2-2- Analyse par polymorphisme de restriction:	21
2-3- Utilisation d'amorces spécifiques de type :	22
2-4- Hybridation sur support solide :	22
2-5- Tests sérologiques : [1, 2]	23
2-6- Comparaison des différentes méthodes de génotypage :	23
IV. TRAITEMENT DE L'HVB:	26
1-Objectifs du traitement [:	26
2-Différents traitements anti-viraux :	27

2-1-Interféron alpha :	28
2-1-a- Interféron standard :	28
2-1-b-Interféron pégylé :	28
<input type="checkbox"/> Structure et propriétés de l'interféron pégylé	28
<input type="checkbox"/> Mode d'action :	29
<input type="checkbox"/> Résultats du traitement par Interféron:	32
2-2-Analogues nucléot(s) idiques :	33
2-2-a-Analogues nucléosidiques :	37
a. Lamivudine :	37
b. Telbivudine :	38
c. Entécavir :	40
4-2-2-b- Analogues nucléotidiques :	41
a. Adéfovir :	41
b. Ténofovir :	42
c. Clévudine :	43
4-2-4 Indication thérapeutique :	44
4-2-5 Choix thérapeutique :	44
V. IMPACT DES GENOTYPES DE L'HVB SUR LA REPONSE	
AU TRAITEMENT	48
1- Définition des réponses :	48
2- Génotypes et réponse au traitement :	49
2-a-Génotypes et réponse à l'interféron pégylé :	49
2-b-Génotypes et réponse aux analogues nucléot(s)idiques:	52
NOTRE ETUDE	56
I. OBJECTIFS :	57
II.PATIENS ET METHODES :	58
III. RESULTATS :	59
1-Données générales :	59

a- Répartition selon l'âge :	59
b- Répartition selon le sexe :	60
2- Profil sérologique :	60
3- Profil virologique :	61
4- Profil histologique :	62
5- Traitement proposé :	64
6- Répartition selon le génotype :	65
7-Réponse au traitement et impact des génotypes de l'HVB:	66
a- Recul de l'étude :	66
b-Réponse thérapeutique à l'INF peg :	66
DISCUSSION	67
CONCLUSION	67
RESUMES	67
REFERENCES	67

•



Introduction

I. INTRODUCTION

L'hépatite virale B est une affection chronique répartie de façon inégale à travers le monde. On considère que 350 à 400 millions d'individus sont porteurs chroniques du VHB et que ce virus est responsable de 2 millions de décès par an [1- 4]. Des chiffres aussi alarmants laissent sous entendre la gravité de cette affection et expliquent l'énorme intérêt accordé à sa prise en charge tant sur le plan clinique, épidémiologique que thérapeutique.

La variabilité génomique du VHB est aujourd'hui bien établie. L'avènement de nouvelles techniques de biologie moléculaire et leur application en virologie a mis en évidence la présence de 08 génotypes classés par ordre alphabétique de A à H. Si de nombreuses études ont permis d'établir une cartographie de la répartition générale de ces génotypes, leur impact sur la réponse thérapeutique et sur la tolérance au traitement reste mal défini. L'espoir est de voir un traitement « génotype-adapté » à l'image du traitement de l'hépatite virale C.



*Virus de l'hépatite
virale B*

II. VIRUS DE L'HEPATITE VIRALE B

1-Structure du virus :

En microscopie électronique, le VHB se présente sous trois formes [2]: (fig.1, 2 et 3)

- ✧ Les particules de Dane : particules sphériques de 42 nm de diamètre correspondant au virus entier, infectant et virulent. Elles comprennent :
 - une enveloppe : bicouche lipidique dans laquelle sont insérées des protéines de surface.
- ✧ Les sphérules.
- ✧ Les tubules.

Ces deux derniers éléments sont de 22 nm de diamètre, correspondant à un excès de synthèse d'enveloppes vides. Ils sont plus nombreux : on observe dans le sérum de certains malades jusqu'à 10^{10} particules de Dane par ml pour 10^{14} sphérules.

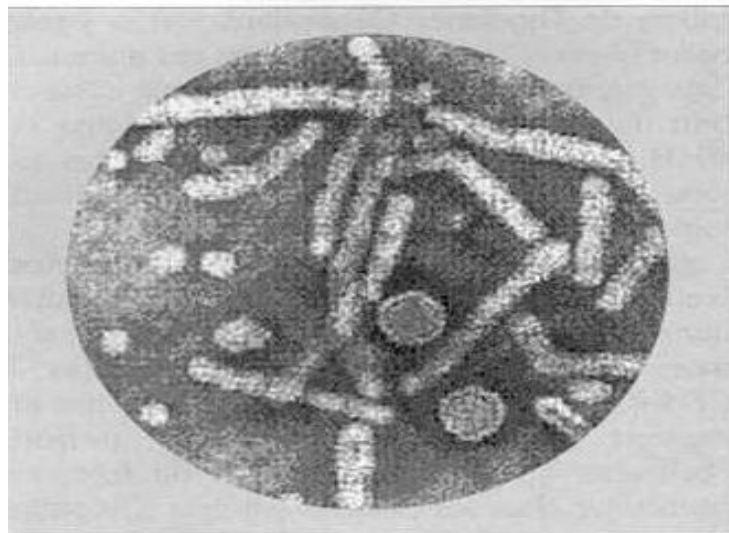


Fig.1 : VHB en microscopie électronique.

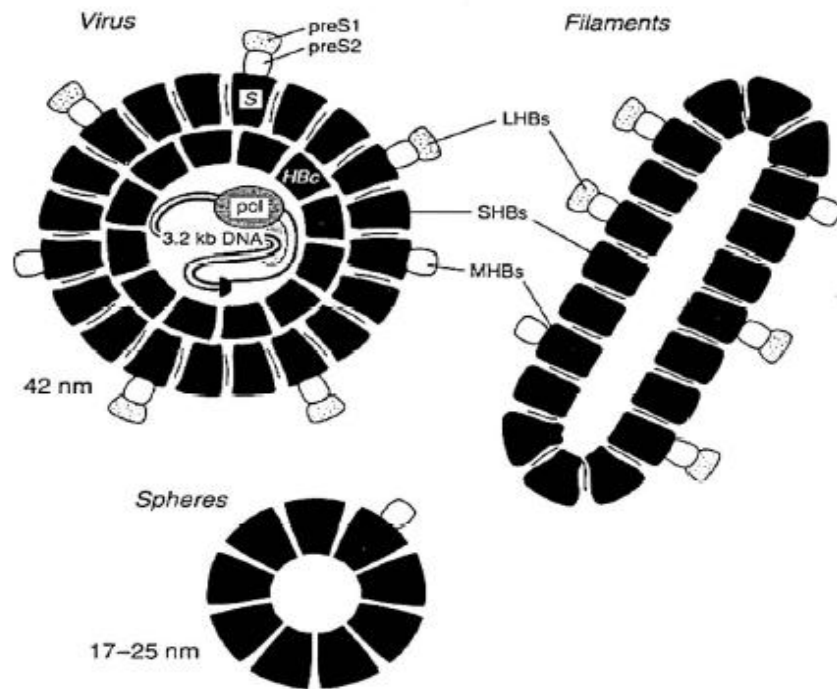


Fig. 2 : Représentation schématique des aspects du virus de l'hépatite B observés en microscopie électronique. [2]

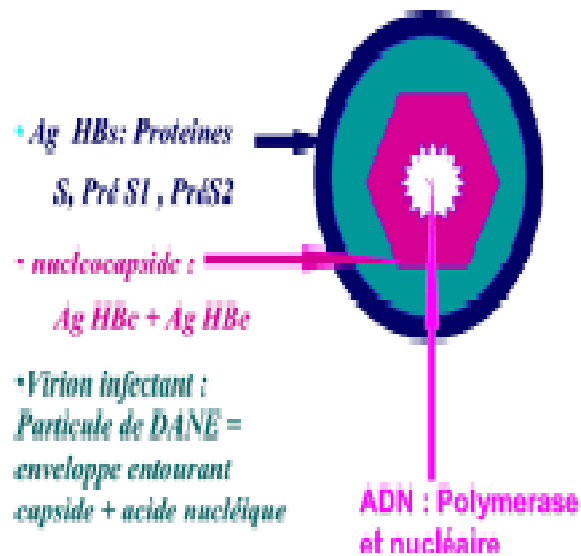


Fig.3 : Particule de Dane.[2]

2-Taxonomie du virus :

Le VHB appartient à la famille des « Hepadnaviridae » qui constitue avec celle des « Caulimoviridae » le groupe des pararétrovirus dont le génome est constitué d'un ADN circulaire, partiellement double brin. Ils possèdent une polymérase qui est une ADN polymérase ARN dépendante et ADN dépendante (transcriptase inverse) associée à une ARN ase H. [1, 2]

La famille des Hepadnaviridae comprend 2 genres [2]:

- ✧ Le genre Orthohepadnaviridae incluant le VHB humain ainsi que le virus des rongeurs et des singes. (fig.4)
- ✧ -Le genre Avihepadnaviridae regroupe les virus du canard de Pékin (DHVB), du héron (HHVB) et de l'oie de neige (R.G. HVB).

3-Organisation génomique du VHB :

Avec ses 3200 paires de bases, le VHB est le plus petit des virus humains à ADN. Ce génome est circulaire, double brin partiellement et non fermé de manière covalente. Il comporte un brin complet (brin moins) qui contient la totalité du patrimoine génétique du virus et un brin incomplet (plus) non codant. Le génome du VHB possède quatre cadres de lecture ouverts ; ce sont respectivement les cadres S, C, P et X codant pour 07 protéines virales bien distinctes (fig.5). [1, 2]

Le chevauchement des gènes et l'utilisation de codons d'initiation de transcription alternatifs expliquent la petite taille du génome viral.

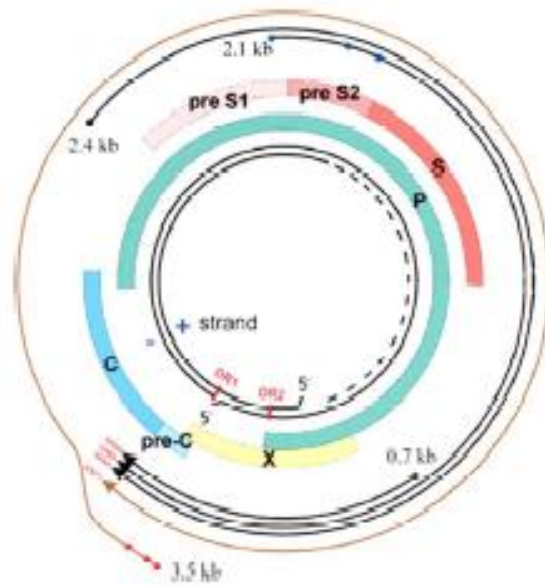


Fig. .5 : Organisation génomique du virus de l'HVB et phases de lecture [2].

✧ Le cadre S code pour trois protéines :

- le gène S code pour la protéine majeure ou protéine S d'enveloppe.
- le gène S avec les séquences pré S1 et pré S2 codent pour la grande protéine (dite L) de l'enveloppe.
- le gène S et la séquence pré S2 codent pour la protéine moyenne (dite M) de l'enveloppe.

Ces trois protéines (majeures, moyennes et grandes) portent l'antigénécité HBs.

✧ Le cadre C code pour deux protéines :

- ✧ Les protéines « pré-core » : correspondent à l'Ag HBe. Ce sont des produits de la région pré C et du gène C. il n'est détecté dans le sérum que lorsque l'Ag HBs est présent.
- ✧ Les protéines « core » : correspondent aux protéines de capsidie ou Ag HBc. Elles ne sont pas détectées à l'état libre dans le sérum mais peuvent l'être dans le noyau de l'hépatocyte.
- ✧ Le cadre P code pour la polymérase qui possède un domaine transcriptase inverse et un domaine ribonucléase H.
- ✧ Le cadre X code pour une protéine transactivatrice de la transcription. Ce gène est probablement impliqué dans l'hépatocarcinogénèse. [2]

4-Mécanisme de la variabilité génomique et dynamique de la production virale :

Le virus de l'HVB est caractérisé par une grande hétérogénéité génomique.

4-1-Mécanisme de la variabilité génomique :

Le profil de variabilité génétique du VHB peut être la résultante de plusieurs facteurs [1, 2] :

- ✧ Les erreurs d'incorporation de la polymérase non corrigées du fait de l'absence d'une activité 3'-5' exonucléasique : le taux d'erreur de cette enzyme, favorisée par l'important niveau de production du VHB (environ 1011 virions par jour), est estimé à 1010 paires de bases par jour. [1]
- ✧ L'espace de réplication virale correspond à la capacité d'intégration de nouveaux ADN superenroulés ou ccc DNA au sein des hépatocytes.
- ✧ La pression de sélection exercée lors de traitements antiviraux insuffisamment efficaces.
- ✧ Le « fitness », pouvoir infectieux propre à chaque souche virale. [1]

Le VHB est de ce fait le plus mutant des virus à ADN. Cependant, la plupart des particules virales mutantes ainsi formées sont défectives et ne peuvent se répliquer, mais certaines vont pouvoir infecter quelques cellules, se multiplier et être sélectionnées.

4-2-Dynamique de la production virale :

Le niveau de production in vivo du VHB influence la production des variants. L'analyse comparée du taux de production virale montre que celle du VHB est plus importante que celle du VIH et du VHC. Ainsi, la production journalière du VHB est de l'ordre de 10^{11} comparée à 10^9 pour le VIH et le VHC. La demi-vie du VHB est de 1 à 3 jours. Cette importante dynamique virale favorise la survenue d'erreurs de réplication, d'autant plus que la transcriptase inverse du virus ne possède pas de système de correction. [1]

La dynamique et le tropisme du VHB au sein du même hôte semblent moduler les conséquences biologiques des mutations. Le potentiel du foie à accumuler de nouvelles infections par les ADN superenroulés est appelé espace de réplication. La capacité maximale des copies d'ADN superenroulés dans le foie est limitée par le nombre d'hépatocytes qui peuvent encore être infectés et par le nombre de copies d'ADN superenroulé contenu par les hépatocytes. Ce concept d'espace de réplication est particulièrement intéressant lors du traitement anti-viral. La survenue de mutants YMDD sous lamivudine correspond à la perte d'hépatocytes contenant des cccDNA de type sauvage. [1, 2]

5- Conséquences virologiques de la variabilité génomique «spontanée» :

5-1-Mutants pré C/C :

Ces mutants sont associés à des Ac anti-HBe avec présence néanmoins d'une multiplication virale. Les mutants pré C/C correspondent à un phénomène inhabituel bien décrit dû à une modification de la séquence nucléotidique dans le gène C. La mutation la plus fréquente est la G-A en position 1896 qui introduit un codon-stop responsable de l'arrêt de la sécrétion de l'Ag HBe. Ces mutants pré C/C sont peu sensibles voire résistants à l'interféron. [1, 2]

5-2-Sérotypes ou génotypes :

Différents souches ou sérotypes de l'HVB ont été identifiés successivement. Trois déterminants majeurs ont été établis ; le déterminant commun « a » est composé d'épitopes immunodominants compris entre les résidus 124 et 127 de l'AgHBs. Les deux autres déterminants, (d/y) et (r/w), en paires, mutuellement exclusifs, permettent de définir des sous types de l'Ag HBs. Ces déterminants dépendent de la nature des résidus qui se trouvent aux positions 122 et 160 de l'Ag HBs (Tableau I). [1, 2]

Tableau I : Résidus impliqués dans les déterminants (d/y) et (r/w) de l'AgHBs. [2]

Résidu 122	Résidu 160	
	Lys	Arg
Lys	Dw	Dr
Arg	Yw	Yr

Avec l'avènement de nouvelles techniques de biologie moléculaire, une nouvelle classification génotypique prenant en compte la totalité du patrimoine génétique du VHB fait état de 08 génotypes, classés par ordre alphabétique de A à H.



Génotypes de l'HVB

III. GENOTYPES DE L'HVB

La taxonomie des virus est basée sur les différents caractères liés au virion (taille, forme), au génome viral (ADN ou ARN, double ou simple brin), aux protéines virales, au mode de réplication, aux propriétés physiques (stabilité thermique, aux variations de pH) et aux propriétés biologiques (transmission, pathogénicité) des virus. Le géotypage s'adresse à un niveau de classification plus fin (subdivisions au sein de l'espèce) que la taxonomie officielle.

Le géotypage est une technique qui permet d'affiner le diagnostic virologique. Il n'est réalisable que lorsqu'il y a réplication virale active (infection aiguë ou chronique). Ses applications sont multiples : études épidémiologiques, étude de la transmission des virus, pathogénicité particulière ou résistance aux traitements antiviraux liée à certains types ou sous-types. Les différentes techniques utilisées pour réaliser le géotypage sont représentées par le séquençage suivi d'analyse phylogénétique, l'analyse par polymorphisme de restriction (RFLP), l'hybridation avec des sondes spécifiques de type, ou encore par PCR avec des amorces spécifiques de type. La détermination de la séquence du fragment amplifié est la technique de référence. [1, 2, 5, 6]

1-Epidémiologie moléculaire et origine des géotypes :

La répartition des géotypes humains du virus de l'HVB à travers le monde est ubiquitaire (Tableau II; fig.6). Huit géotypes, classés par ordre alphabétique de A à H sont identifiés sur la base de variations portant sur plus de 8% de la séquence nucléotidique de l'ensemble du génome [1- 3]. Le géotype A est présent en Europe et en Amérique du Nord, les géotypes B et C sont retrouvés principalement en Asie, le géotype D dans les pays du pourtour méditerranéen, le E en Afrique, le F en Amérique latine, le G et le H en Amérique du nord [2]. Au Maroc, le géotype D est prédominant. [7]

Tableau II : Les génotypes de VHB (d'après Stuyver et al.) [2]

Génotype	Sérotipe	Distribution géographique principales
A	adw2 ayw1	Europe du nord, Amérique du Nord, Afrique sud-saharienne
B	adw2 ayw1	Asie du Sud est, Chine, Japon.
C	adr, ayr	Asie du Sud est, Chine, Corée, Japon, Polynésie.
D	ayw 1, 2, 3	Bassin méditerranéen, Moyen Orient, Inde, Russie, USA.
E	ayw 4, adw2	Afrique de l'Ouest et centrale.
F	adw4	Amérique du sud, Amérique centrale, Polynésie.
G	adw2	Allemagne, France, USA.
H	adw4	Amérique centrale et du Sud.

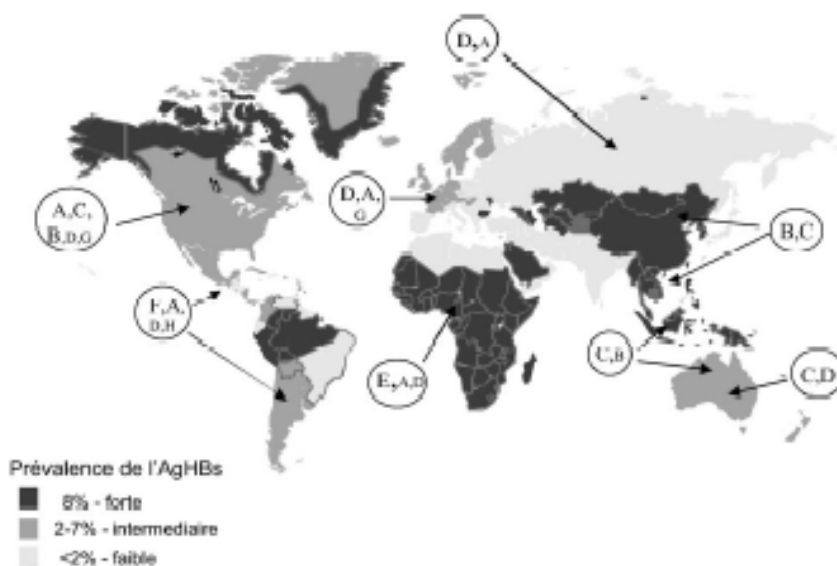


Fig. 6. Répartition géographique des différents génotypes du VHB, selon les données du CDC (Center Disease Control) (d'après Bartholomeusz *et al.*, Miyakawa *et al.*). [2]

Sur la base d'études de porteurs chroniques de l'Ag HBs ayant transmis le virus à travers plusieurs générations, il a été établi que le VHB possédait un taux de substitutions de $2,1.10^5$ substitutions par site et par an. Ce taux a été utilisé par Simmonds et al. pour extrapoler un taux de substitution à travers de longues périodes : en tenant compte des approximations et des calculs d'horloge moléculaire, les géotypes humains du VHB pourraient avoir eu un ancêtre commun dont l'origine remonte approximativement à 2300-3100 ans [1]. La répartition géographique de ces géotypes ainsi que leur diversité suggèrent que le VHB puisse être originaire du continent américain et ait été transmis en Europe il y a 400 ans au cours des colonisations. Cependant ces approximations doivent tenir compte de la distribution et de la propre évolution de ces géotypes chez les primates, tels les chimpanzés ou les gibbons [1]. Une controverse persiste sur le mode de contamination de ces primates qui pourrait être le fait d'une transmission de l'Homme vers ces primates en captivité. Plusieurs travaux ont montré l'existence de géotypes communs entre ces différentes espèces. Les variants du VHB spécifiques du chimpanzé ont un taux de divergence d'approximativement 11% par rapport aux géotypes A-E [1].

2- Méthodes de géotypage :

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour différencier les géotypes du VHB [1, 2, 5, 6].

2-1 Séquençage de l'ADN avec analyse phylogénétique :

Le séquençage du génome entier du VHB avec analyse phylogénétique représente aujourd'hui la méthode de référence pour le géotypage des souches du VHB. Toutefois, la comparaison des séquences obtenues dans le génome

entier et dans la région S a montré que les séquences dans la région S permettaient également d'identifier précisément les génotypes de A à F. Une région intéressante pour le génotypage est la région du gène P chevauchant le gène S dont l'amplification puis le séquençage permettent l'identification du génotype dans le cadre de lecture du gène S et la détection des mutations de résistance dans le cadre de lecture du gène P. Une trousse standardisée ciblant cette région est commercialisée par Bayer Diagnostics.

a. Détermination des séquences en nucléotides par la méthode de Frederick Sanger :

Les nucléotides au sein des acides nucléiques sont liés par une liaison phosphodiester qui s'établit entre le groupement OH sur le carbone 3' du ribose du nucléotide dit en position 5' et le phosphore du groupe phosphoryle en position 3' du nucléotide dit en position 3'. La méthode de séquençage de Sanger (dite par terminaison de chaîne) est une méthode enzymatique qui utilise des nucléotides appelés didésoxyribonucléotides (ddNTP) qui ont un atome d'hydrogène à la place du groupement OH sur le carbone 3' du ribose. Ils peuvent donc être incorporés dans un brin d'ADN en cours de synthèse, mais ils ne permettent pas qu'un autre nucléotide soit incorporé après eux : en effet, l'absence de l'atome d'oxygène en 3' empêche la formation d'une nouvelle liaison phosphodiester. L'allongement du brin d'ADN s'arrête donc au niveau du ddNTP incorporé, d'où terminaison de la synthèse de l'ADN. [8]

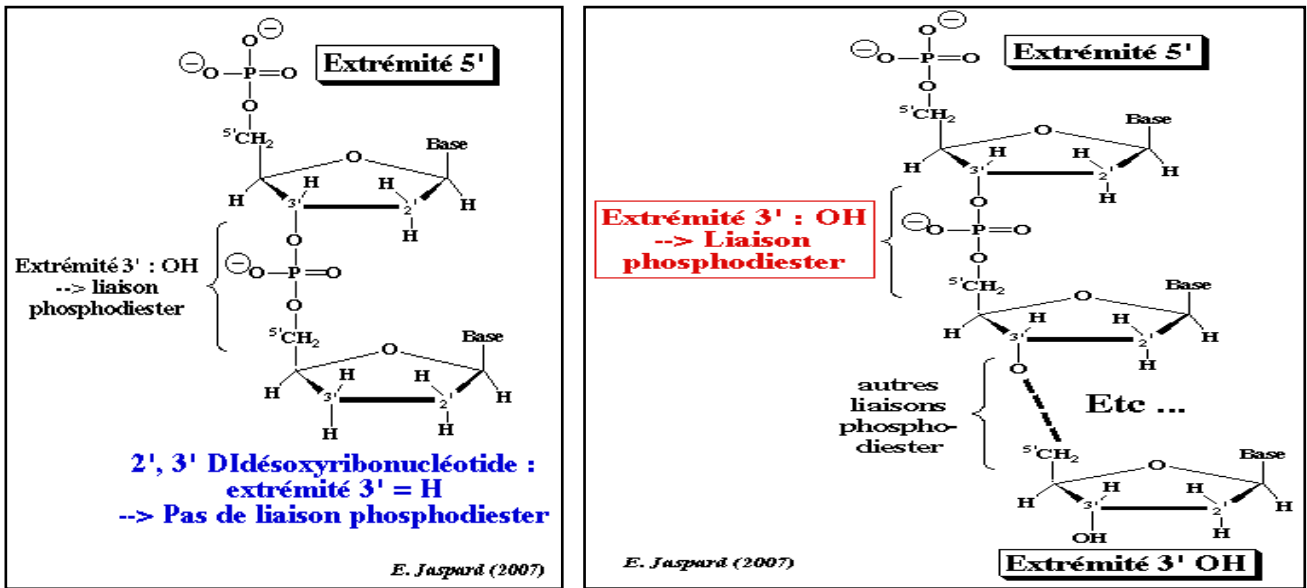


Fig. 7. Principe de la détermination des séquences en nucléotides par la méthode de Frédérick Sanger

La polymérase nécessitant un court fragment complémentaire du brin à séquencer pour initier la synthèse du brin copie, la méthode de séquençage utilisait une amorce marquée ("*dye-labeled primer*").

Quatre réactions de séquençage étaient donc menées en parallèle dans quatre tubes distincts, contenant chacun un seul didésoxyribonucléotide (ddTTP, ddATP, ddCTP et ddGTP) :

- ✧ ADN matrice + amorce marquée + dNTP + ddTTP.
- ✧ ADN matrice + amorce marquée + dNTP + ddATP.
- ✧ ADN matrice + amorce marquée + dNTP + ddCTP.
- ✧ ADN matrice + amorce marquée + dNTP + ddGTP.

Dans chaque tube, toutes les copies d'ADN synthétisées sont interrompues derrière un seul type de nucléotide.

Le rapport des concentrations entre les dNTP et les didésoxyribonucléotides et le nombre de réactions simultanées catalysées par la polymérase assure statistiquement que toutes les copies partielles intermédiaires possibles de la molécule d'ADN seront synthétisées.

On sépare alors les copies selon leur taille par une migration électrophorétique dans un gel poreux : le contenu de chaque tube étant déposé dans un puits distinct. Ces gels permettent de séparer deux intermédiaires consécutifs qui ont une différence de taille d'un seul nucléotide.

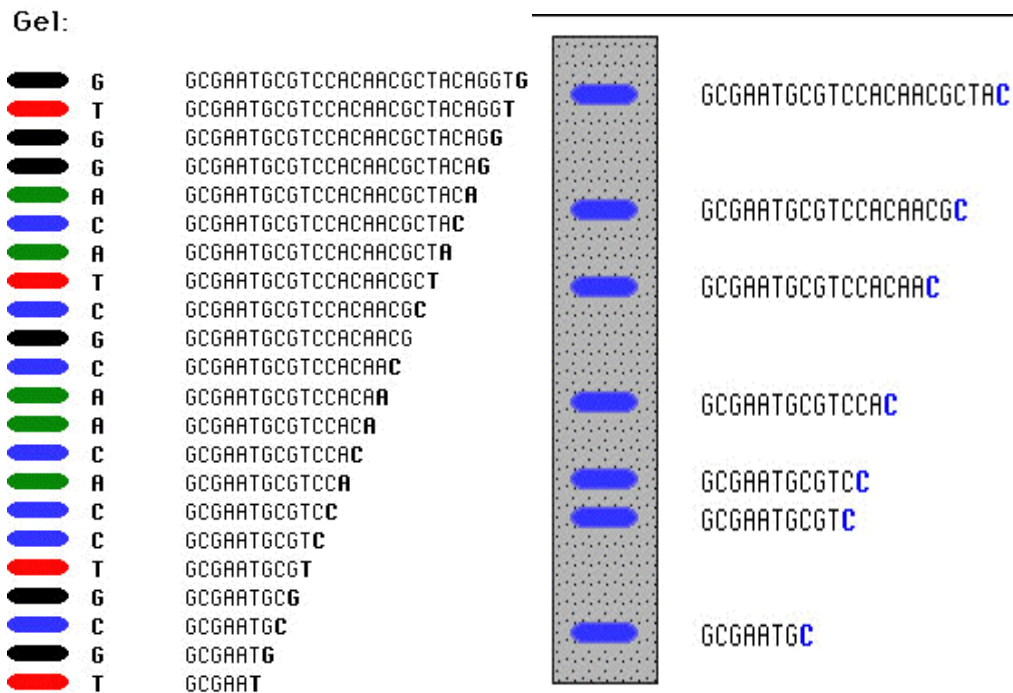


Fig. 8 Exemple illustrant le profil d'électrophorèse du contenu d'un tube avec le ddCTP.

Toutes les copies intermédiaires d'ADN synthétisé sont terminées par un C.

b-La technique de séquençage "dye terminator sequencing" :

C'est la technique actuelle. Elle utilise des didésoxyribonucléotides dont chacun est marqué par un fluorophore spécifique. Les fragments d'ADN synthétisés portent ce fluorophore terminal. On les appelle des terminateurs d'élongation ou "BigDye Terminators" ou "Dye-labeled terminator". [9, 10]

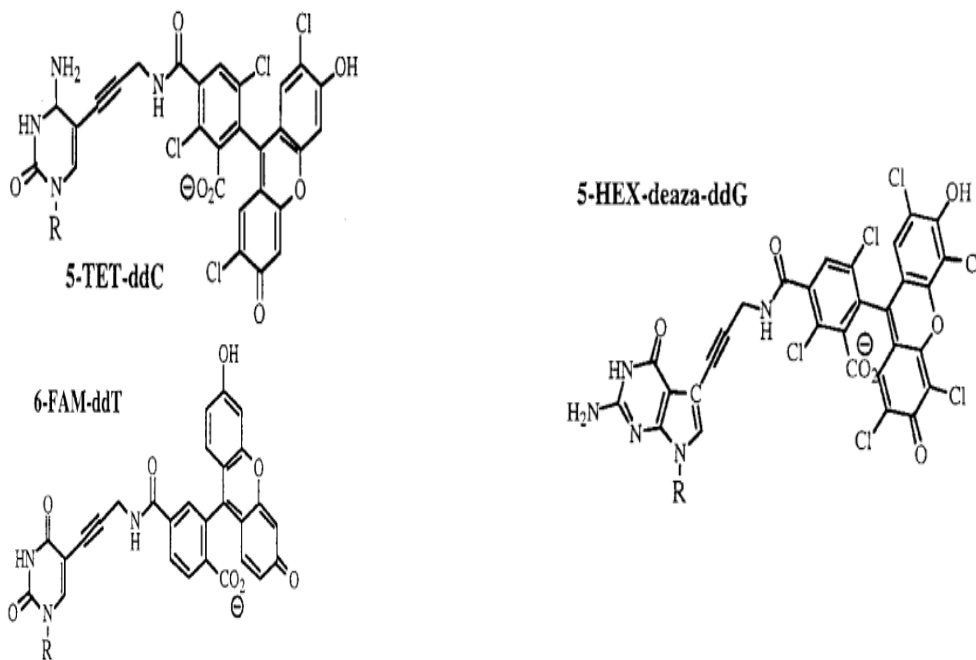


Fig. 9 Présentation schématique des amorces de ddNTP. [10]

La méthode utilisant une amorce marquée est plus laborieuse et coûteuse (elle nécessite 4 réactions distinctes) que celle des ddNTP fluorescents.

Par ailleurs, l'un des problèmes du séquençage est la formation de "faux-stop" : c'est la terminaison prématurée d'une copie qui implique un désoxyribonucleotide à la place d'un ddNTP. Un autre avantage de la méthode des ddNTP fluorescents est que les "faux-stop" ne sont pas détectés car ils ne fluorescent pas.

Il n'y a qu'une seule réaction de séquençage en présence des 4 didésoxyribonucléotides :

ADN matrice + dNTP + ddCTP fluorescent bleu + ddATP fluorescent vert
+ ddGTP fluorescent jaune + ddGTP fluorescent rouge

L'excitation se fait à 2 longueurs d'onde différentes par un laser à l'argon. L'émission de fluorescence est mesurée à 4 longueurs d'onde correspondant aux 4 fluorophores.

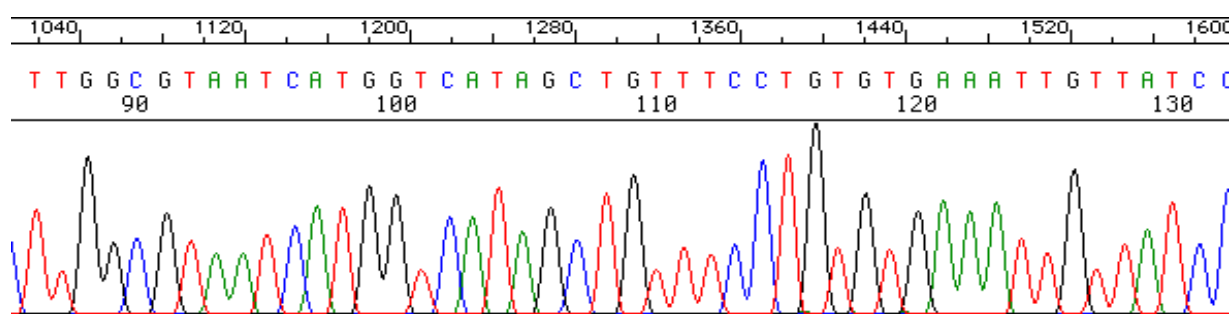


Fig. 10 : Exemple du Résultat du séquençage par analyse photométrique.

Chaque base a donc un signal spécifique qui permet de l'identifier lors de son passage dans le faisceau d'un photomètre situé à la sortie du capillaire.

L'analyse des signaux reçus est réalisée par un ordinateur et permet de reconstituer la séquence avec une grande précision.

2-2- Analyse par polymorphisme de restriction: [1, 2, 5, 6]

L'analyse par polymorphisme de restriction (*restriction fragment length polymorphism* : RFLP) repose sur la différence de taille d'amplicons du gène S après digestion enzymatique.

Mizokami et al. ont comparé les séquences du gène S et ont identifié des sites de restriction spécifiques de chaque génotype. Après une étape d'amplification, les séquences sont digérées par plusieurs endonucléases (*HphI*, *NciI*, *AlwI*, *EcoRI* et *NlaIV*) et les fragments obtenus sont séparés par électrophorèse. La taille des différents fragments est caractéristique de chaque génotype.

Toute mutation portant sur la région analysée peut entraîner la suppression ou, au contraire, la création d'un site de restriction et fausser les résultats du génotypage.

2-3- Utilisation d'amorces spécifiques de type : [1, 2, 5, 6]

La méthode développée par Naito et al. repose sur l'existence d'une divergence intergroupe de la séquence nucléotidique au niveau d'une région conservée des gènes préS1/S. L'ADN du VHB est amplifié par PCR nichée : alors que les amorces utilisées lors de la première PCR permettent l'amplification de tous les génotypes de A à F, les amorces de la seconde PCR sont spécifiques de chacun. L'identification des génotypes est fondée sur la différence de taille des amplicons. Kirschberg et al. ont développé une PCR multiplex, qui permet d'amplifier spécifiquement chacun des six génotypes en une seule étape.

2-4- Hybridation sur support solide : [1, 2, 5, 6]

Des techniques d'hybridation à l'aide de sondes spécifiques sur bandelettes de nitrocellulose (line probe assay : LiPA) ou, récemment, en microplaque (genotype specific probe assay : GSPA) sont des méthodes rapides, standardisées: le test INNO-LIPA HBV Genotyping (Innogenetics) différencie

les génotypes A à F, et la trousse Smitest HBV genotype detection (Genome Science Laboratories) identifie les génotypes A à G. Dans un premier temps, l'ADN du VHB est amplifié par PCR dans la région préS1. Ensuite, les produits de PCR sont mis en contact avec des sondes marquées, spécifiques de chaque génotype, fixées sur des bandelettes de nitrocellulose (LiPA) ou au fond des puits d'une microplaque (GSPA). Le résultat de l'hybridation est révélé par réaction colorimétrique.

2-5- Tests sérologiques : [1, 2]

Des techniques sérologiques permettent également de sérotyper le VHB avec une bonne concordance avec le génotypage. Un panel d'anticorps monoclonaux dirigés contre sept épitopes de la région préS2 permet de différencier les génotypes selon leurs réactivités antigéniques. Les protéines préS2 fixées au fond des puits d'une microplaque sont testées avec les anticorps monoclonaux marqués, reconnaissant les épitopes *b* (commun à tous les génotypes), *k*, *m*, *s*, *u* et *g*. Chaque génotype est caractérisé par une combinaison différente des épitopes : *bsu* pour le génotype A, *bm* pour le B, *bk* pour le F. Les génotypes D et E possèdent la même spécificité antigénique *bks*, mais seul le génotype D réagit avec l'anticorps dirigé contre l'épitope *g*. Le génotype G est caractérisé par un sérotype préS2 identique à celui du génotype D et un AgHBs de sous-type *adw*.

2-6- Comparaison des différentes méthodes de génotypage :

Tableau III: tableau comparatif des différentes méthodes utilisées pour le génotypage du VHB.

Méthodes de séquençage	Avantages	Inconvénients
Séquençage et analyse phylogénétique	Fiabilité. Détection des nouveaux génotypes et recombinants.	Durée. Maîtrise des logiciels d'analyse phylogénétique. Défaut de détection des mélanges de génotypes.
RFLP	Fiabilité d'utilisation.	Mutation affectant le résultat.
Amorces spécifiques de type	Rapidité et facilité d'utilisation.	Mutation affectant le résultat.
INNO-LIPA Genotyping kit.	Test standardisé. Sensibilité de détection des co-infections.	Coût. Mutation affectant le résultat.
Sérotypage / génotypage	Coût réduit. EIA : utilisation pour des études à grandes échelles. Pas d'amplification par PACR.	Mutation affectant le résultat.



Traitement de l'HVB

IV. TRAITEMENT DE L'HVB:

1-Objectifs du traitement [11, 12]:

L'objectif de toute prise en charge d'une hépatite virale B chronique est de réduire le risque d'évolution vers la cirrhose et de baisser l'incidence du carcinome hépatocellulaire. Cet objectif ne peut être atteint qu'en faisant régresser les lésions inflammatoires hépatiques par un contrôle de la réplication virale. Des études récentes ont montré qu'en effet, il existe une corrélation entre le contrôle de la réplication virale, le degré de l'inflammation hépatique et le risque de développer une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. Le bénéfice du contrôle de la réplication virale B par un traitement antiviral sur les lésions inflammatoires hépatiques et la progression de la fibrose a par ailleurs été démontré par des essais cliniques et des méta-analyses en comparaison avec un placebo. Ce bénéfice est très significatif chez les malades au stade de fibrose très extensive ou de cirrhose.

La décision de traiter un patient atteint d'hépatite chronique B dépend d'une part de la probabilité d'efficacité mais aussi du risque d'émergence de résistance. L'objectif est donc d'obtenir une efficacité maximale avec un risque de résistance minimale et un traitement efficace sera donc caractérisé par une négativation rapide et durable de la charge virale évaluée par des méthodes de détection sensibles.

Chez les malades porteurs d'un AgHBe, le second objectif sera l'apparition d'une séroconversion HBe. Enfin chez l'ensemble des malades, la disparition de l'AgHBs et l'obtention d'une séroconversion HBs reste l'objectif ultime et le seul marqueur d'une rémission définitive sans risque de réactivation.

Le traitement a aussi un objectif de santé publique en réduisant le risque de transmission virale dans l'entourage des malades. Un traitement antiviral proposé en fin de grossesse chez des mères fortement virémiques, permet d'augmenter l'efficacité de la sérovaccination du nouveau-né et de réduire la transmission materno-fœtale.

2-Différents traitements anti-viraux :

Actuellement, on peut distinguer schématiquement deux grandes classes thérapeutiques :

- ✧ L'interféron pégylé ayant remplacé l'interféron conventionnel avec une efficacité supérieure et une utilisation plus aisée.
- ✧ Les analogues nucléot(s)idiques.



Figure 11: Evolution chronologique des traitements antiviraux.

2-1-Interféron alpha :

2-1-a- Interféron standard :

L'interféron alpha (IFN α), molécule physiologique de défense contre les virus, a trouvé une place de choix dans le traitement des hépatites chroniques B puisqu'il associe des propriétés antivirales, immunomodulatrices et antiprolifératives. L'interféron standard a été le premier traitement du VHB. Il était administré en trois injections hebdomadaires et est actuellement détrôné par l'interféron pégylé.

2-1-b-Interféron pégylé :

➤ *Structure et propriétés de l'interféron pégylé*

L'interféron pégylé est constitué par l'interféron standard conjugué à du polyéthylène glycol. Depuis les années 1970, le processus de pégylation est utilisé pour diminuer la clairance de certaines protéines. La pégylation diminue la clairance rénale aboutissant à une augmentation importante de la demi-vie des molécules intéressées (multipliée par 10, passant de 4 à 40 heures). Cela permet d'obtenir une concentration plasmatique d'interféron plus stable et plus prolongée couvrant toute la semaine. De plus, la pégylation diminue l'immunogénicité de la protéine. Ces propriétés permettent d'augmenter l'efficacité de l'interféron et le profil de tolérance des malades. Elles autorisent une injection sous-cutanée par semaine à la posologie de 180 μ g pour l'interféron alpha 2a pour des durées présumées de 48 semaines.

L'amélioration de la pharmacocinétique autorise la réalisation d'une seule injection par semaine au lieu de 3 avec l'interféron standard, ce qui constitue indéniablement une amélioration du confort du malade. D'autre part, la concentration plasmatique maximale plus basse avec l'interféron pégylé permet de diminuer l'intensité des effets secondaires, en particulier le syndrome pseudo-grippal classiquement rapporté chez ces malades sous traitement.

Deux interférons pégylés α différents 2a et 2b sont produits respectivement par les compagnies Roche et Schering Plough et sont tous les deux commercialisés sur le marché marocain. Ils diffèrent par la qualité et la quantité de polyéthylène glycol conjugué à l'interféron. Il s'agit d'un polyéthylène glycol linéaire de 12 kDa pour l'interféron alpha 2b et d'un polyéthylène glycol ramifié de 40 kDa pour l'interféron alpha 2a.

➤ ***Mode d'action :***

L'interféron alpha est une molécule physiologique associant des propriétés anti-virales, immunomodulatrices et antiprolifératives. C'est une cytokine naturellement synthétisée par les cellules infectées (fig.8) et dont les propriétés ont été exploitées par l'industrie pharmaceutique. La première action de l'IFN- α découle de sa fixation à des récepteurs membranaires spécifiques à la surface des cellules infectées (fig.6). Elle déclenche l'activation d'enzymes intracellulaires favorisant la traduction de diverses protéines qui rendront la cellule plus résistante aux infections virales : c'est ainsi qu'une augmentation de l'activité de la 2'5' oligoadénylate synthétase activera certaines ribonucléases telles que la LRNase qui est capable de détruire l'ARN messenger viral; l'activation d'une protéine kinase permettra l'arrêt de l'assemblage des

ribosomes nécessaires à la synthèse des protéines virales (fig.8). Quant à l'action immunomodulatrice de l'IFN- α , complémentaire de l'action d'inhibition de la réplication virale, elle est pléiotrope. L'IFN- α stimule l'expression des antigènes de l'hôte, tels que des molécules HLA de classe I, à la surface des cellules infectées permettant leur meilleure reconnaissance par le système immunitaire (notamment par les lymphocytes T cytotoxiques) et facilitant ainsi leur destruction. Parallèlement, l'Interféron- α favorise la maturation des cellules T cytotoxiques et l'activation des cellules NK « natural killer » permettant ainsi une réponse spécifique.

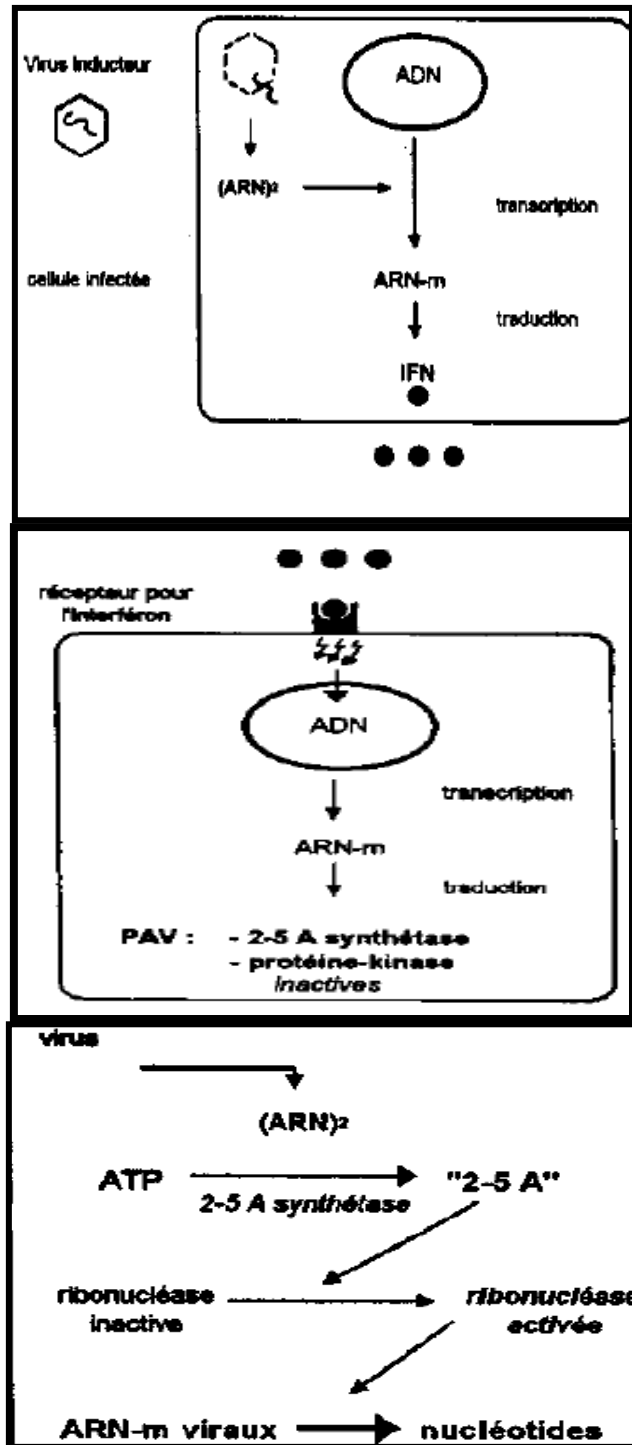


Fig. 12: schémas explicatifs du mode d'action de l'interféron au sein des cellules infectées [(ARN) 2 : ARN bicaténaire ; ARNm : ARN messager].

L'effet antiviral de l'interféron est transitoire, permettant à la multiplication virale de reprendre avant l'injection suivante. Cela a été clairement démontré par la mise en évidence de la réaugmentation de la charge virale entre deux injections d'interféron administrées à 48 heures d'intervalle ; ce phénomène n'était pas observé avec une administration quotidienne. Cependant, même si en théorie une administration quotidienne d'interféron devrait nettement augmenter l'efficacité antivirale de la molécule, cela est vrai pour la réponse virologique initiale mais ne l'est pas pour la réponse virologique prolongée. Cette observation est probablement liée au fait que la réponse virologique prolongée ne dépend pas seulement de l'effet antiviral direct de l'interféron mais surtout de l'efficacité de la réponse immunitaire qu'il induit. Cette hypothèse est en accord avec la courbe de décroissance de la charge virale sous traitement qui évolue en deux phases : une première phase de décroissance rapide et brève (durant un ou deux jours), puis une deuxième phase de décroissance lente et prolongée (durant plusieurs mois). On estime que la première phase est due à l'effet antiviral quasi-immédiat de l'interféron tandis que la deuxième phase est liée à l'élimination progressive des hépatocytes infectés par la réponse immunitaire, essentiellement cellulaire.

➤ ***Résultats du traitement par Interféron:***

L'interféron pégylé α 2a entraîne une séroconversion HBe chez un tiers des malades.

Chez les malades atteints d'hépatite B chronique AgHBe négatif, l'interféron pégylé α 2a entraîne une réponse prolongée (transaminases normales et ADN VHB bas) chez 30% des malades. Trois ans après l'arrêt du traitement,

31% des malades conservent des transaminases normales et 18% un ADN inférieur à 400 copies/ml [11]. Les malades avec des transaminases supérieures à 3 fois la normale et une charge virale modérée inférieure à 7 log ont une probabilité de réponse prolongée supérieure à 50% [12].

La perte de l'AgHBs reste un événement exceptionnel qui survient chez 3% des patients AgHBe + et 8% des patients AgHBe-. [11]

2-2-Analogues nucléot(s) idiques :

Depuis la fin des années 90, de nombreux analogues de nucléosides ont été développés. Ils sont pour la plupart disponibles au Maroc et font partie intégrale de la pratique quotidienne de l'hépatologue.

Les analogues nucléotidiques (Adéfovir, Ténofovir) ou nucléosidiques (Lamivudine, Telbivudine, Entécavir) rentrent en compétition avec le substrat naturel d'ATP [11] et entraînent une inhibition sélective des polymérase de l'ADN du VHB (fig.9) à des concentrations beaucoup plus faibles que celles nécessaires pour inhiber les polymérase de l'ADN humain.

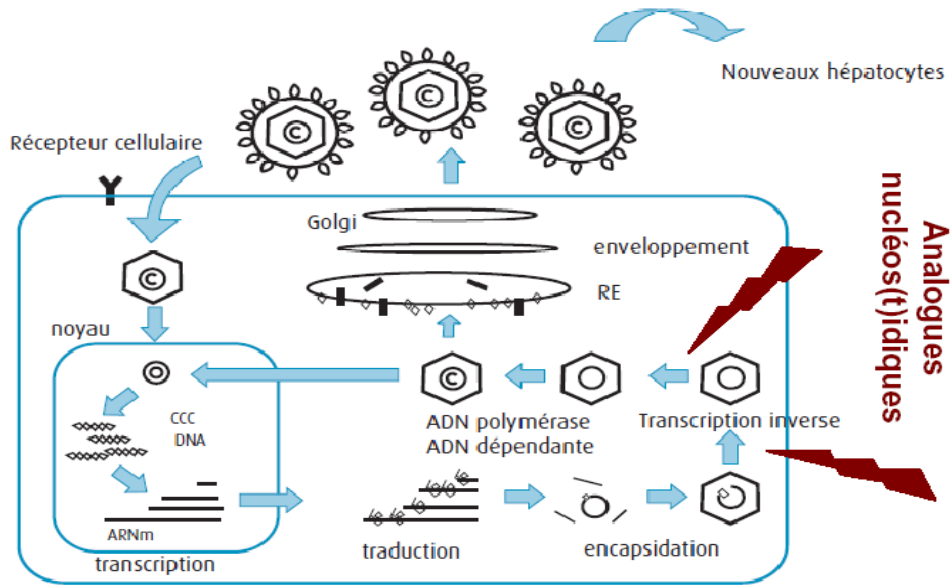


Fig. 13 : schéma montrant le site d'action des analogues nucléos (t) idiques.

Les analogues nucléos (t) iques doivent subir une phosphorylation sous l'action de kinases cellulaires (fig.10). Le métabolite actif ainsi obtenu est alors un inhibiteur compétitif de liaison entre la transcriptase inverse du VHB et le substrat naturel d'ATP.

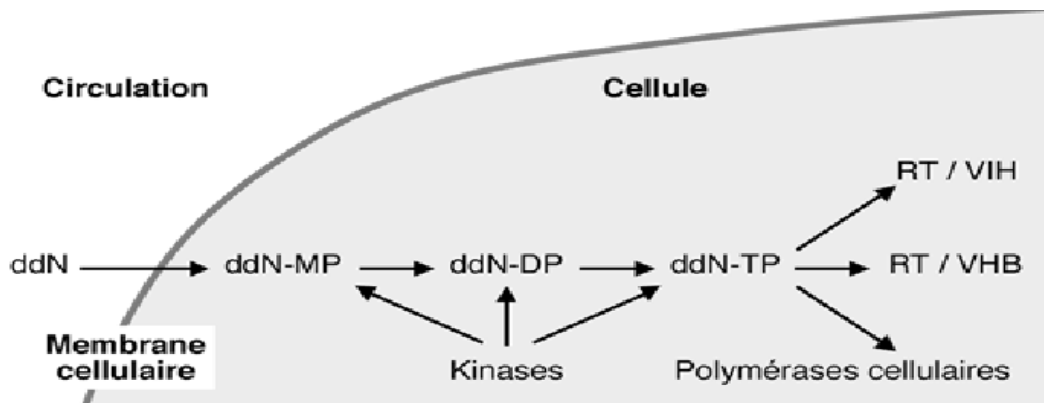


Fig. 14: Activation des analogues nucléot(s) idiques par double ou triple phosphorylation sous l'action de kinases cellulaires.

L'un des grands handicaps à l'usage des analogues est le risque d'apparition de résistance, une résistance initialement génotypique puis phénotypique d'où l'intérêt d'une surveillance régulière et attentive. Il est souhaitable de repérer précocement les malades « à risque » de développer une résistance : ceux ayant une charge virale supérieure à 1000 copies d'ADN VHB (3log) après six mois à un an de traitement [12]. En effet, la situation à haut risque de résistance est celle où le traitement est efficace (forte pression de sélection) mais pas totalement : une faible répllication persistante permet au virus résistant de devenir majoritaire. [12] (Fig.15, 16)

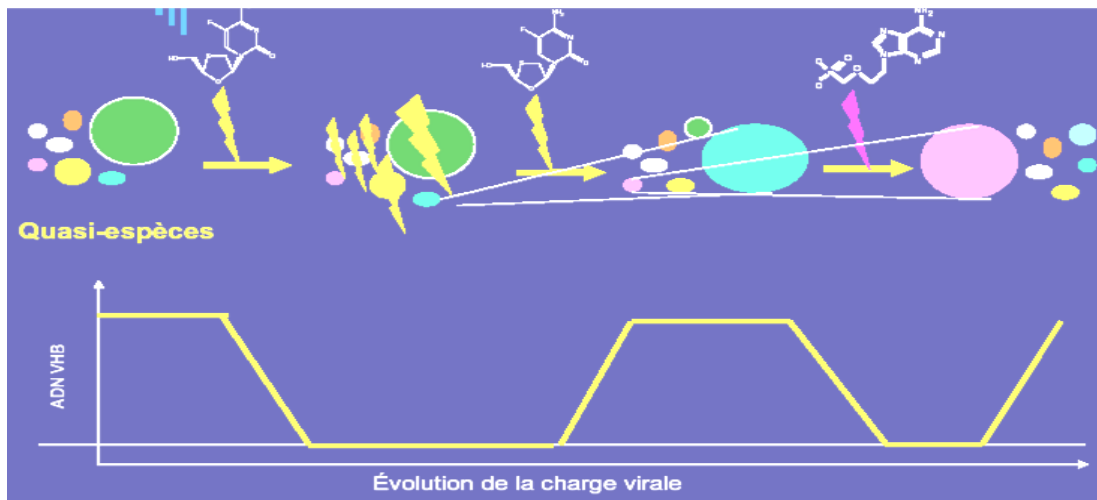


Fig. 15: Mécanisme de sélection des souches résistantes au traitement par analogues.

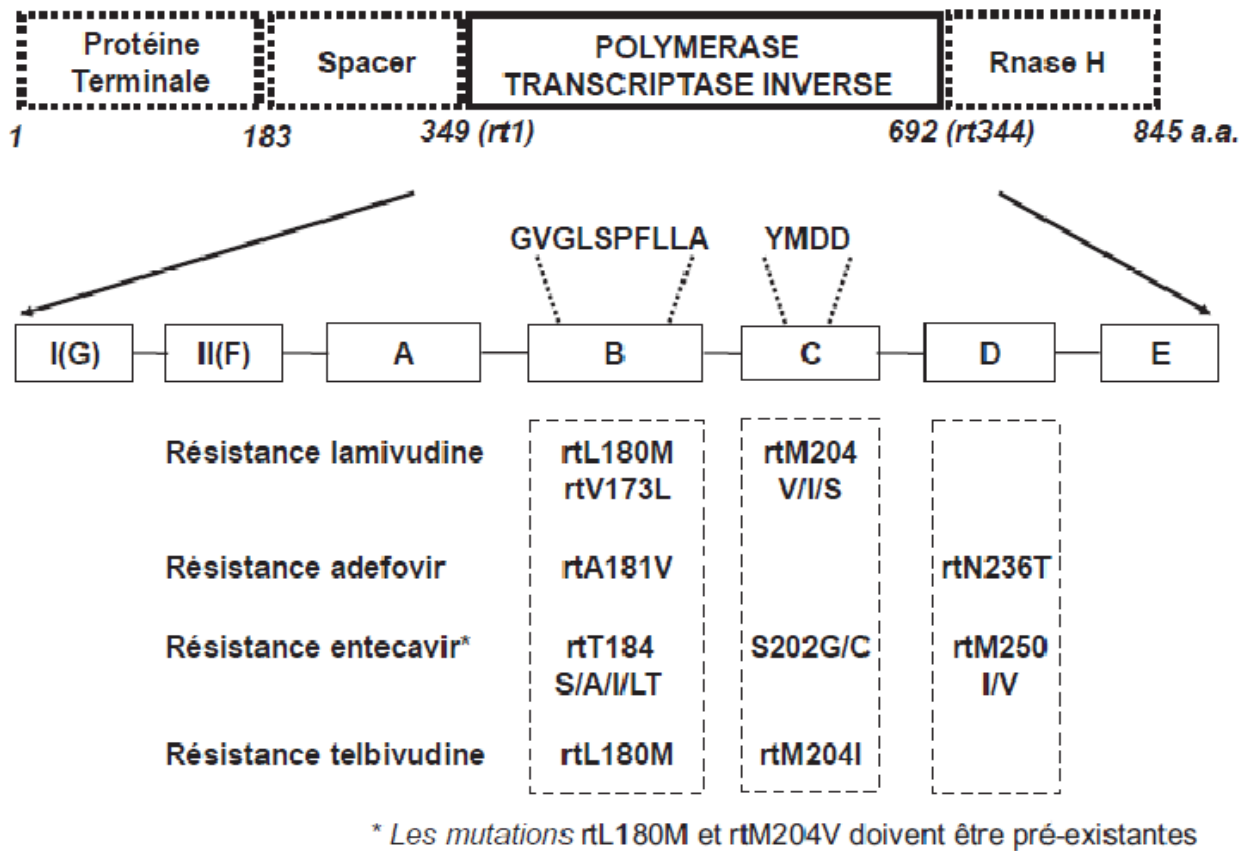


Figure 16 : Substitutions amino-acidiques du domaine transcriptase inverse de l'ADN polymérase du virus de l'HVB associées aux résistances aux analogues. Les différents domaines de la transcriptase inverse (A à G) sont représentés. Le domaine catalytique YMDD du sous domaine figure. [13]

2-2-a-Analogues nucléosidiques :

a. Lamivudine :

- Structure et propriétés :

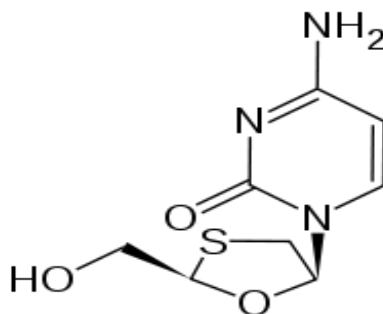


Figure 17: structure chimique de la Lamivudine.

La Lamivudine (2',3'-didéoxy-3'-thiacytidine, 3TC), déjà utilisée depuis plusieurs années dans le traitement de l'infection par le VIH, est le premier antiviral ayant obtenu une AMM pour l'hépatite chronique B. Prescrit à la posologie de 100mg/j, c'est un puissant inhibiteur de la transcriptase inverse commercialisé sous le nom de Zeffix au Maroc, Epivir aux USA. La Lamivudine est un analogue nucléosidique ; c'est un analogue de la didéoxycytidine découvert par screening en 1989 par Bernard Belleau et Nghe Nguyen Ga. Les travaux de l'équipe du médecin chercheur Lorne Tyrrell de l'Université de l'Alberta au Canada ont montré que le Lamivudine était un traitement efficace contre l'hépatite [14]. B. La synthèse de novo est réalisée en milieu totalement anhydre, à cause de la sensibilité de l'acétal soufré formé aux acides aqueux. Pour qu'elle devienne active, il faut qu'elle soit phosphorylée sous sa forme triphosphate [14]. Le triphosphate de 3TC inhibe ainsi la transcriptase inverse. La lamivudine est administrée par voie orale, et elle est rapidement absorbée avec une biodisponibilité supérieure à 80 %.

➤ Lamivudine et résistance au traitement:

L'ensemble des données indiquent un taux de résistance à la Lamivudine d'environ 20% par année de traitement jusqu'à un plateau de 70 à 75 % à 5 ans [15] (Fig.14)

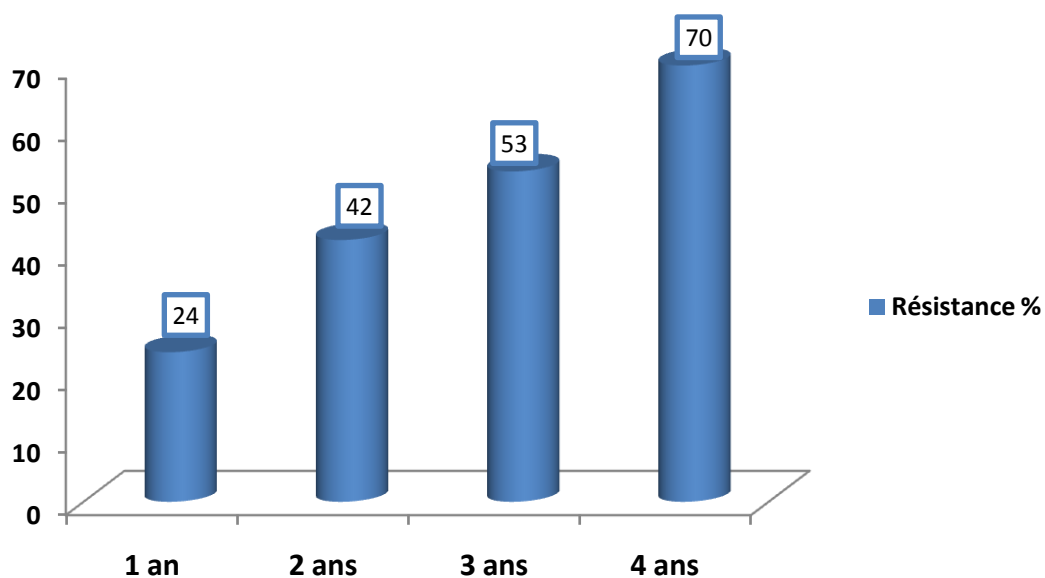


Figure 18: Incidence (%) annuelle des résistances sous Lamivudine.

b. *Telbivudine* :

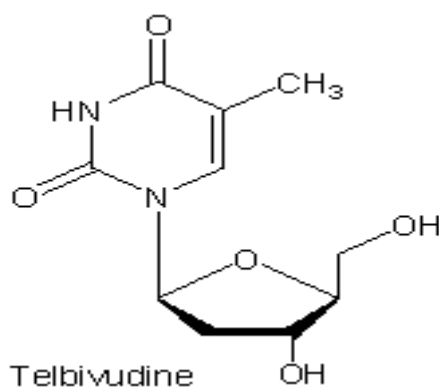


Figure 19: Structure chimique de la Telbivudine.

La Telbivudine est un analogue nucléosidique dont la structure chimique est connue depuis longtemps et qui s'est révélée inhiber d'une manière spécifique la polymérase du virus de l'hépatite B. La telbivudine inactive la DNA polymérase du virus de l'hépatite B après avoir été métabolisée en dérivés phosphatés. L'autorisation de commercialisation de la telbivudine a été donnée aux USA par la FDA sous le nom de Tyseka*, et en Europe sous le nom de Sebivo*, avec l'indication traitement de l'hépatite B chronique [16, 17, 18]. Elle est présentée sous forme de comprimés à 600 mg et sera très prochainement disponible sur le marché marocain. Des études cliniques ont montré une efficacité antivirale supérieure à la Lamivudine en terme de réduction de la charge virale. Cependant, malgré son puissant effet antiviral, la Telbivudine est associée à un risque de résistance élevé chez des malades qui gardent une répllication virale détectable après 24 semaines de traitement. Les mutations de résistance sont proches de celle de la lamivudine, avec en particulier, la mutation M204I qui affecte le domaine C de la polymérase. Le taux de mutations de résistance se situe entre 8% et 22% à 2 ans. Lorsque le l'ADN HVB est indétectable à S24, le risque de mutations est de l'ordre de 2%. En cas de résistance à la Lamivudine, il ne faut pas introduire la Telbivudine. En cas de résistance à la Telbivudine, il faut introduire un analogue nucléotidique. [15]

c. Entécavir :

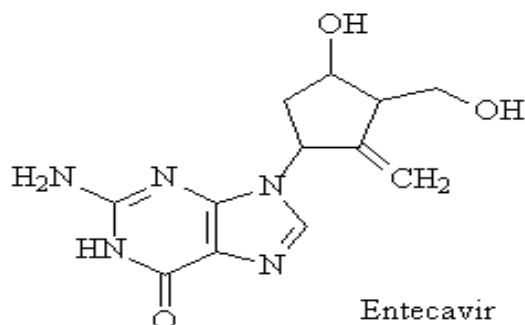


Figure 20 : Structure chimique de l'Entécavir.

L'Entécavir est commercialisé au Maroc sous le nom de Baraclude*. C'est un analogue structural de la guanosine nucléoside sans activité anti-VIH. Initialement développé comme antiherpétique, il s'est révélé peu actif dans cette indication mais très actif contre le virus de l'hépatite B. Après avoir été métabolisé en dérivé triphosphate, il inhibe la DNA polymérase de ce virus [19-21]. L'entécavir est une molécule à haute barrière génétique avec puissant effet antiviral; le risque d'émergence d'une résistance du VHB à l'Entécavir semble faible mais n'est pas à exclure à long terme. Il est de l'ordre de 1% à 4 ans chez les malades naïfs et est relativement élevé chez les malades ayant développé une résistance à la Lamivudine ; il passe à 1, 10, 27, 39 % après respectivement 1, 2, 3 et 4 ans de traitement. En raison de ses résistances croisées partielles avec la Lamivudine, le traitement par Entécavir chez les patients résistants à la Lamivudine ne paraît pas envisageable. [15]

4-2-2-b- Analogues nucléotidiques :

a. Adéfovir :

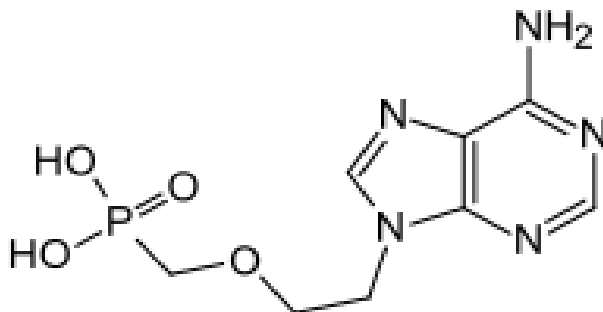


Figure 21: Structure chimique de l'Adéfovir.

L'Adéfovir dipivoxil est une prodrogue orale de l'Adéfovir, analogue nucléotidique phosphonate acyclique de l'adénosine monophosphate, qui est transporté de manière active dans les cellules de mammifères où il est converti par les enzymes hôtes en adéfovir diphosphate. L'Adéfovir diphosphate inhibe les polymérase virales par compétition directe de liaison avec le substrat naturel (désoxyadénosine triphosphate) et, après incorporation dans l'ADN viral, il provoque la terminaison de la chaîne d'ADN. L'adéfovir diphosphate inhibe de manière sélective les polymérase de l'ADN du VHB à des concentrations 12, 700 et 10 fois plus faibles que celles nécessaires pour inhiber respectivement les polymérase α , β et γ de l'ADN humain. L'Adéfovir diphosphate a une demi-vie intracellulaire comprise entre 12 et 36 heures dans les lymphocytes activés et au repos.

L'Adéfovir est actif *in vitro* vis-à-vis des hépadnavirus, y compris toutes les formes courantes de VHB résistantes à la Lamivudine (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), les mutations associées au famciclovir (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S ou rtV207I) et les mutations d'échappement aux immunoglobulines dirigées contre le virus de l'hépatite B (rtT128N et rtW153Q), ainsi que dans des modèles animaux *in vivo* de répliation des hépadnavirus.

L'incidence des résistances à l'Adéfovir dipivoxil est de 0, 3, 11, 18 et 29% après respectivement 1, 2, 3, 4 et 5 ans de traitement. Plusieurs facteurs associés à une meilleure réponse à l'Adéfovir chez des malades résistants à la Lamivudine ont été isolés : le sexe féminin, un statut AgHBe-, une charge virale faible. De plus un génotype D et une charge virale initiale faible semblent prédire de façon indépendante la séroconversion HBe chez les malades Ag HBe +. [15]

b. Ténofovir :

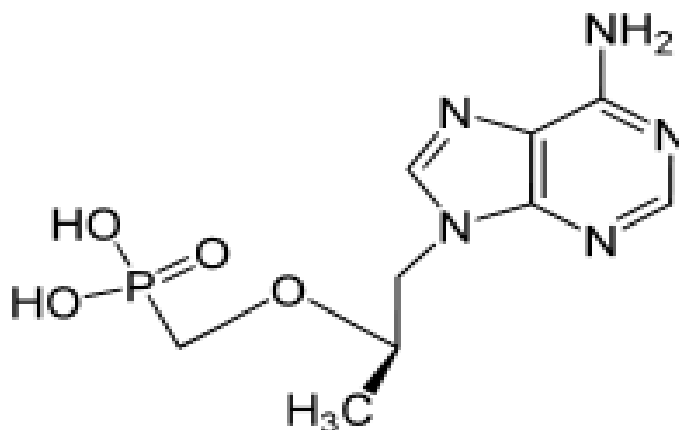


Figure 22: Structure chimique du Ténofovir.

Le Ténofovir est un analogue de la didéoxy-adénosine et sa structure est comparable à celle de l'adéfovir. Il peut être utilisé en injection intraveineuse, mais est disponible sous forme orale de fumarate de ténofovir disoproxil (pro-drogue), qui sera ensuite transformé par le corps en ténofovir. Aucun cas de résistance au Ténofovir n'a été décrit jusqu'à présent.

c. Clévudine :

La clévudine (LFMAU) est un analogue nucléosidique de la thymidine qui est un puissant inhibiteur de l'activité ADN de la polymérase du VHB. Chez la marmotte, la clévudine est un puissant inhibiteur de l'ADN super enroulé. La clévudine induit une chute importante de l'ADN VHB au bout de 24 semaines de traitement avec une remontée lente de la charge virale à l'arrêt du traitement [22, 23, 24]. Les études de phase III ont montré que la clévudine à la dose de 30mg/j pendant 24 semaines puis 10mg/j pendant 24 semaines de traitement entraîne une virosuppression puissante à la fois chez les patients AgHBe + (ADN VHB < 300cp/mL chez 55 % des patients à 24 semaines, 63 % à 48 semaines de traitement et de 31 % 12 semaines après l'arrêt du traitement) et chez les patients AgHBe - (ADN VHB < 300cp/mL chez 100 % des patients à 24 et 48 semaines de traitement et chez 92 % d'entre eux 12 semaines après l'arrêt du traitement). Par contre la négativation de l'antigène HBe (Ag HBe) est rare : 8 % après 24 semaines de traitement, 16 % après 48 semaines de traitement et 17 % 3 mois après l'arrêt du traitement [22, 25]. De plus, ces études ont montré que la clévudine, du fait de son activité antivirale importante, entraîne une diminution significative du titre de l'AgHBs qui est peut être corrélée à une diminution de l'ADN super enroulé [22, 26]. Bien que des mutations de résistance à la clévudine aient été décrites in vitro en position M550I, L526M et M550V, aucune mutation de résistance n'a pour l'instant été observée dans les études cliniques, mise à part une mutation A527T qui ne confère pas de résistance à la clévudine [22].

4-2-4 Indication thérapeutique :

L'indication au traitement est posée à la lumière de données biologiques et histologiques combinant les dosages sériques de l'ADN viral, des transaminases et l'évaluation à la biopsie hépatique de l'importance de l'activité virale et de la fibrose selon un scoring standardisé, le score de METAVIR étant le score le plus couramment utilisé.

Doivent être traités les patients présentant une charge virale supérieure à 2000UI/ml (environ 10000 copies/ml) et/ou des taux de transaminases supérieures à la normale et à la PBF une activité nécrotico-inflammatoire ≥ 2 et/ou une fibrose ≥ 2 selon le score de METAVIR [27].

4-2-5 Choix thérapeutique :

Le choix du traitement à prescrire doit tenir compte de plusieurs considérations impliquant :

-Une bonne relation médecin malade : permettant une meilleure compréhension de la maladie, de ses possibilités évolutives, des conséquences d'une mauvaise observance thérapeutique et de la nécessité d'une adhésion à un rythme de suivi bien régulier et strict. L'objectif d'une telle approche est de juger de l'efficacité thérapeutique, dépister précocement une résistance aux analogues notamment et gérer d'éventuels effets indésirables.

-Une connaissance du terrain sous jacent : chez les femmes en âge de procréer ou en désir de grossesse, l'interféron pégylé a l'avantage d'être un traitement transitoire. Cependant, ce médicament, classé aux états unis en catégorie C par la « Food and Drug Administration », est contre indiqué durant la grossesse selon les résumés des caractéristiques du produit (RCP) [28]. Une

contraception orale doit être prescrite durant toute la durée du traitement. Dans l'état actuel des connaissances, la Lamivudine reste le traitement anti-viral de choix chez la femme enceinte posant une indication au traitement. Chez les malades co-infectés VIH-VHB, la double activité anti-VIH et anti-VHB de certaines molécules doit être prise en considération : Lamivudine, Entécavir et Ténofovir ne sont pas recommandés chez les malades ne nécessitant pas de traitement anti-VIH ; seuls l'Adéfovir –dipivoxil et l'interféron α pégylé sont utilisés [29]. Une attention particulière est portée sur les porteurs d'Ag HBs transplantés d'organe ou atteints d'une hémopathie ou d'une tumeur maligne lors de l'induction de la chimiothérapie.

- ✧ Le niveau socioculturel du malade est un élément important dans l'adhésion du malade à la stratégie thérapeutique.
- ✧ Les avantages et inconvénients des médicaments disponibles [12] (Tableau IV):

Tableau IV : Avantages et inconvénients des deux grandes classes de traitement antiviral.

Interféron pégylé α 2		Analogues nucléotidiques	
Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients
-Durée de traitement limitée.	- Administration sous-cutanée.	-Rapidité et puissance de l'effet antiviral après un an de traitement.	- Nécessité d'un traitement à long cours.
-Absence de résistance.	- Fréquence des effets indésirables.	- Administration par voie orale.	- Risque de survenue de résistance. +++
-Réponse prolongée après arrêt du traitement.		- Bonne tolérance.	
-Taux relativement élevé de séroconversion HBe à cours terme et HBs à long terme.			

Un bilan pré thérapeutique bien établi à la recherche de contre-indications au traitement est indispensable.

Des facteurs prédictifs d'une bonne réponse à l'interféron pégylé ont été décrits. Un patient jeune, de génotype A avec une charge virale peu élevée < 7log, une cytolysse > 3fois la normale et Une maladie hépatique bien compensée est un excellent candidat à une thérapie pégylé en premier recours. L'absence d'une baisse de la charge virale de 3 ou 4 log à S12 ou S 16 rend légitime l'arrêt de l'interféron pégylé et le recours au traitement par analogue [15].

*Impact des génotypes
de l'HVB
sur la réponse au traitement*

V. IMPACT DES GENOTYPES DE L'HVB SUR LA REPONSE AU TRAITEMENT

1- Définition des réponses :

La définition de la réponse thérapeutique varie selon le traitement anti-viral considéré (tableau V):

Tableau V : définition des différents types de réponse au traitement.

	Interféron α pégylé	Analogues nucléos(t)idiques
Non réponse primaire	Réduction de l'ADN de l'HVB de moins d'un log ₁₀ UI/ml après 03 mois de traitement.	
Réponse virologique	Charge virale inférieure à 2000UI/ml à 24 semaines de traitement.	ADN du VHB indélectable par une méthode de PCR en temps réel 48 semaines après le début du traitement.
Réponse virologique partielle	_____	Diminution >1 Log₁₀ de l'ADN du VHB mais >10-15 UI/mL 24 ou 48 semaines après le début du traitement.
Réponse sérologique	Séroconversion HBe chez les patients AgHBe+.	_____
Echappement virologique	Augmentation confirmée >1 Log₁₀ de l'ADN du VHB par rapport au nadir ou un ADN du VHB détectable.	Augmentation confirmée >1 Log₁₀ de l'ADN du VHB par rapport au nadir ou un ADN du VHB détectable.

2- Génotypes et réponse au traitement :

2-a-Génotypes et réponse à l'interféron pégylé (Tableau VI)

De larges études multicentriques ont démontré que chez les patients traités par interféron pégylé 2 α , le maintien d'une séroconversion HBe était associé de manière statistiquement significative au génotype viral. L'étude de l'ensemble des malades traités par interféron pégylé, indépendamment d'un traitement concomitant par lamivudine, a montré que le taux de clairance de l'Ag HBe était plus important chez les patients de génotype A (47%) suivis des génotypes B (44%), C (28%) et D (25%). Dans le même sens, il a été démontré dans cette même population que la clairance de l'Ag HBs était étroitement liée au génotype de l'HVB avec un taux plus élevé chez les patients de génotype A (14%), suivis des patients de génotype B (9%), C (3%) et D (2%). Une réévaluation de ces données trois ans plus tard a montré que parmi les patients ayant négativé l'Ag HBe, 96% de ceux de génotype A sont restés Ag HBe négatif et 58% Ag HBs négatif. Les mêmes résultats ont été obtenus respectivement chez 86% et 14% des patients de génotype B, 67% et 0% des patients de génotype C et 76% et 6% des malades de génotype D. Ces résultats suggèrent que chez les patients Ag HBe positif, les patients de génotype A et B sont de meilleurs répondeurs à l'interféron pégylé [30].

Chez la population des mutants pré C, ou le génotype A est rare, il semble que les génotypes non D -en particulier le génotype C- ont des taux élevés de réponse virologique soutenue. Bonino et collaborateurs ont montré que les patients de génotypes B et C étaient meilleurs répondeurs que ceux de génotype D alors que les génotypes A et D répondaient de façon similaire à l'interféron pégylé [30].

En population chinoise, le génotype B paraît avoir de meilleurs résultats en matière de réponse virologique que le génotype C [30]. Zhang et al. ont comparé la réponse à l'interféron entre 10 patients de génotype A et 21 patients de génotype D et E. Tous les patients étaient Ag HBe négatifs. Les patients de génotype A étaient meilleurs répondeurs que les porteurs de génotypes D et E (70% vs. 40%, $p=0.001$) [31]. Kao et al. ont démontré une réponse significativement plus importante chez les patients de génotype B par rapport au C [13/32 (41%) versus 4/26 (15%), $p=0.045$] [31].

Ces résultats restent à confirmer et des études complémentaires à grandes échelles avec suivi à long terme sont indiquées.

Tableau VI: Génotypes et réponse à l'interféron [30].

Etude	Durée de traitement	Critères de jugement	Génotypes isolés	P (Valeur statistique des résultats.)
Patients Ag HBe positif.				
Lau, 2005	48 semaines	Perte de l'Ag Hbe et apparition de l'Ag HBe	A/ B / C/ D.	Ns
Zhao, 2007	24 semaines	Variations des charges virales entre le début du traitement et la 48 ^{ème} semaine.	B/ C	P= 0.0012
Janssen, 2005	52 semaines	Perte de l'Ag HBe (recherche par méthode EIA)	A/ B / C/ D.	Résultats significatifs. OR*= 2.4 pour A vs D. 3.6 pour A vs C. 2.2 pour B vs C.
Flink, 2006	52 semaines	Perte de l'Ag HBe	A/ B / C/ D.	Différence significative des résultats entre A et D. (p= 0.006)
Buster, 2007	26 semaines	Perte de l'Ag HBe et apparition de l'Ac Anti HBe + ADN viral < 10000 copies /ml.	A/ B / C/ D.	Résultats significatifs. OR*= 4.3pour A vs D. 11.3pour A vs C. 12.1 pour B vs C. 4.6 pour B vs D.
Ag HBe négatif				
Bonino, 2007	48 semaines	Normalisation des ALAT+ ADN viral < 20000copies /ml	B / C/ D.	p< 0.001 avec OR*= 0.97pour A vs D.

OR* : risque relatif.

2-b-Génotypes et réponse aux analogues nucléot(s)idiques: (Tableau VII)

De nombreuses études se sont intéressées à l'impact des génotypes de l'HVB sur la réponse aux analogues nucléot(s)idiques.

Chez les patients HBe positifs, Les objectifs évalués ont été la normalisation des transaminases, la négativation de l'ADN viral, la séroconversion HBe et l'émergence de résistances. Aucun des paramètres préalablement cités n'a été significatif aussi bien en analyse uni que multivariée (p supérieur à 0.1) [30]. Une seule étude a présenté les taux de séroconversion HBe en fonction des génotypes. Les résultats ont montré un pourcentage plus élevé de séroconversion HBe chez les patients de génotypes A et B comparés aux génotypes B et D sans que cette différence ne soit statistiquement significative [30, 32]

Chez les patients HBe négatifs, les études rapportées se sont intéressées à la normalisation des transaminases, la négativation de l'ADN viral et l'apparition de résistances. L'étude GLOBE a objectivé un risque significativement faible de résistance à la lamivudine chez les patients de génotype C comparés aux autres génotypes en analyse univariée seulement. Cette association disparaît en étude multivariée. Les paramètres préalablement cités n'ont pas été significatifs [30]. La réponse aux analogues ne semble pas être influencée par les génotypes.

Tableau VII: Génotype et réponse aux analogues [30].

Study name (reference)	Nucleos(t)ide/control group (no. of patients)	Weeks of treatment	Treatment endpoint	Endpoint definition	Treatment endpoint by HBV genotype	Significance (p-value ^o)
HBeAg-positive patients						
GS-98-437 (Westland, 2003)	[27] Adefovir/none (511)	48	HBeAg seroconversion	Loss of serum HBeAg and appearance of anti-HBe	From 7% to 20% among genotypes A-D	NO (p = 0.25)
Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group (Lau, 2005)	[29] Lamivudine/none (272)	48	HBeAg seroconversion	Loss of serum HBeAg and appearance of anti-HBe antibody	A: 3 (20%) B: 17 (23%) C: 29 (18%) D: 3 (18%)	NO (p = 0.81*)
GLOBE (Liaw, 2009)	[34] Telbivudine/Lamivudine (1367)	104	HBeAg seroconversion		Not reported	NO (multivariate p > 0.10)
GLOBE (Zeuzem, 2009)	[30] Telbivudine/none (458)	104	HBeAg seroconversion		Not reported	NO (multivariate p > 0.10)
AI463026 BEHoLD (Sherman, 2008)	[35] Entecavir/Lamivudine (286)	96	Drug resistance	Virologic breakthrough defined as increased in HBV DNA of $\geq 1 \log_{10}$ in copies/ml from the on-treatment nadir, as determined by at least two sequential measurements or the last on-treatment measurements	Not reported	NO (multivariate p not significant)
GLOBE (Zeuzem, 2009)	[30] Telbivudine/none (458)	104	Drug resistance	Emergence of treatment-associated resistance mutations		NO (multivariate p > 0.10)
GLOBE (Liaw, 2009)	[34] Telbivudine/Lamivudine (1367)	104	ALT normalization		Not reported	NO (multivariate p > 0.10)
GLOBE (Zeuzem, 2009)	[30] Telbivudine/none (458)	104	ALT normalization		Not reported	NO (multivariate p > 0.10)
GLOBE (Zeuzem, 2009)	[30] Telbivudine/none (458)	104	PCR negativity	Proportion of patients with undetectable HBV DNA by PCR assay (<300 copies/ml)	Not reported	NO (multivariate p > 0.10)
HBeAg-negative patients						
GS-98-438 (Hadziyannis, 2006)	[36] Adefovir/ placebo (184)	240	Drug resistance	Presence of adefovir-resistance mutations (N236T or A181V)	Not reported	NO (multivariate p > 0.10)
GLOBE (Zeuzem, 2009)	[30] Telbivudine/none (222)	104	Drug resistance	Emergence of treatment-associated resistance mutations	Not reported	YES OR = 0.17, p = 0.0099 for C vs non-C (univariate analysis) NO at multivariate analysis
GLOBE (Zeuzem, 2009)	[30] Telbivudine/none (222)	104	ALT normalization		Not reported	NO (multivariate p > 0.10)
GLOBE (Zeuzem, 2009)	[30] Telbivudine/none (222)	104	PCR negativity	Proportion of patients with undetectable HBV DNA by PCR assay (<300 copies/ml)	Not reported	NO (multivariate p > 0.10)
Both HBeAg-positive and -negative patients						
(Hou, 2008) ^a	[24] Telbivudine/Lamivudine (332)	104	Drug resistance	Viral breakthrough with identified treatment-emergent resistance mutations	B: 15 (12%) C: 17 (8%)	NO (multivariate p not significant)
GLOBE (Liaw, 2009)	[34] Telbivudine/Lamivudine (1367)	104	Drug resistance	Viral breakthrough with the emergence of treatment-associated resistance mutations	Not reported	NO (multivariate p > 0.10)
GS-98-437 GS-98-438 (Westland, 2003)	[27] Adefovir/none (695)	48	Serum HBV-DNA levels reduction (log ₁₀ copies/ml)	Change between baseline levels of serum HBV-DNA and HBV-DNA levels after 48 weeks of therapy	A: -3.58 B: -3.42 C: -3.65 D: -3.68 E: -3.60 F: -4.23 G: -3.67	NO (p = 0.90)
GLOBE (Liaw, 2009)	[34] Telbivudine/Lamivudine (1367)	104	PCR negativity	Proportion of patients with undetectable HBV DNA by PCR assay (<300 copies/ml)	Not reported	NO (multivariate p > 0.10)

OR, odds ratio.

*p-value was not presented in the original paper. We calculated it by reported data using the Chi-Square test.

^a Study conducted in China.

^o p-value for difference among genotypes.

➤ **Génotypes et réponse à la lamivudine :**

Les génotypes de l'HVB semblent influencer la réponse au traitement anti viral. Parmi 16 patients traités par lamivudine pendant au moins 3 ans, l'ADN a été indétectable chez 2/3 (67%) des patients de génotype B et chez 7/13 patients de génotype C [31].

Kao et al. ont étudié la réponse à la lamivudine chez des patients traités pendant 06 à 30 mois. Il n'a pas été rapporté de différence significative entre les patients de génotype B et C [3/13 (23) versus 2/18 (11%)]. Dans un autre travail, Chien et al. ont objectivé un taux de réponse soutenue significativement plus élevé chez les patients de génotype B comparés au génotype C [38/62 (61%) versus 5/20 (20%) $p=0.009$] [31, 34].

Sur une série de 213 patients, Norio Akuta et col. n'ont pas trouvé de différence significative en matière d'émergence de résistance YMDD. Cependant, ces dernières étaient significativement plus fréquentes chez les patients infectés par un sous-type Ba comparé au sous-type Bj [31].

➤ **Génotypes et réponse à l'adéfovir dipivoxil :**

Western et col. ont analysé la fréquence et la distribution des génotypes chez des patients sous adéfovir dipivoxil dans le cadre de deux études multinationales en Phase III. Il n'a pas été trouvé de corrélations entre les réductions de taux sériques d'ADN de l'HVB et les génotypes ni d'associations statistiquement significatives avec la séroconversion HBe.

➤ **Géotype HVB et réponse à l'entécavir :**

Lurie Y. et col. Ont évalué l'association entre le profil génétique de l'HVB et la réponse à l'entécavir. Aucune association liée aux géotypes n'a été notée en matière de réduction de la charge virale ou d'amélioration histologique [33].

➤ **Géotype et réponse à la telbivudine :**

Les données concernant l'impact des géotypes de l'HVB sur la réponse à la telbivudine ne sont pas disponibles ; cependant, Il n'a pas été démontré d'associations apparentes entre les géotypes de l'HVB et l'émergence de résistance à ce médicament [33].



Notre étude

I. OBJECTIFS :

Le traitement de l'HVB est aujourd'hui un sujet prioritaire de recherche scientifique en matière de santé publique. L'objectif de ce travail est d'étudier les possibles impacts thérapeutiques du géotypage du VHB sur la décision et le choix thérapeutique à l'image de l'hépatite virale C. Est-il possible d'instaurer une stratégie thérapeutique « géotype-dépendante » ? Ce travail a pour ambition d'étudier l'impact des géotypes sur la réponse au traitement : négativation de l'ADN viral, réponse virologique soutenue, la survenue de rechutes et éventuellement l'apparition d'une séroconversion HBs. Cependant, nous sommes aujourd'hui à un stade précoce de l'étude et les résultats présentés sont encore au stade préliminaire.

II. PATIENTS ET METHODES :

C'est une étude prospective, descriptive observationnelle et analytique intéressant les patients vus en consultation d'hépatologie à la clinique médicale « C ».

Le recrutement des patients a commencé en juillet 2009.

Un consentement de participation a été sollicité chez tous les malades inclus.

Ont été inclus dans cette étude des patients âgés de plus de 18 ans, Ag HBs positif chez qui l'indication au traitement antiviral a été retenue selon les recommandations internationales :

- Charge virale >2000UI/ml.
- Une activité histologique ≥ 2 et /ou une fibrose ≥ 2 selon le score de Metavir.

Ont été exclus les malades co-infectés par une HVC, HVD ou HIV.

L'ensemble des données ont été recueillies lors du suivi régulier en consultation sur des fiches préalablement établies (Annexe-1). Deux prélèvements ont été réalisés au service, pour chaque malade inclus, avant de commencer le traitement antiviral et ont été acheminés au laboratoire de l'institut Pasteur Maroc à Casablanca. Le génotypage a été réalisé par méthode de séquençage du gène S avec analyse phylogénétique.

III. RESULTATS :

1-Données générales :

Sur les 48 malades inclus, seuls 27 ont pu être génotypés. 08 patients sont en cours de génotypage. Pour le reste, le génotype n'a pas pu être déterminé pour des raisons techniques (défaut d'amplification par PCR, problème de séquençage...).

Nous rapportons ci-dessous les résultats des 27 malades génotypés.

a- Répartition selon l'âge :

L'âge moyen était de 42 ans avec des extrémités d'âge à 22 ans et 59 ans.

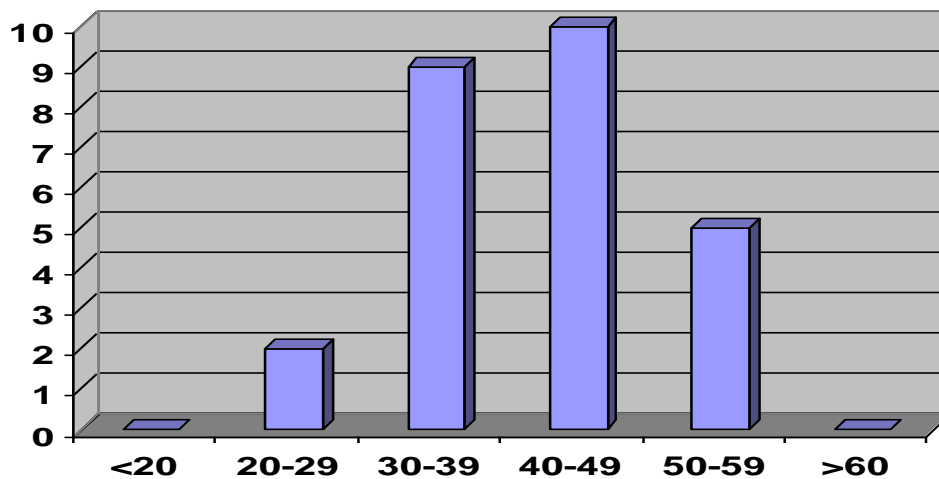


Fig 23. Répartition des patients par tranche d'âge.

b- Répartition selon le sexe :

Le sexe masculin est prédominant à raison de 56%. Quinze des patients de notre série étaient de sexe masculin vs. Douze femmes (fig. 24) soit un sexe ratio de 1,25.

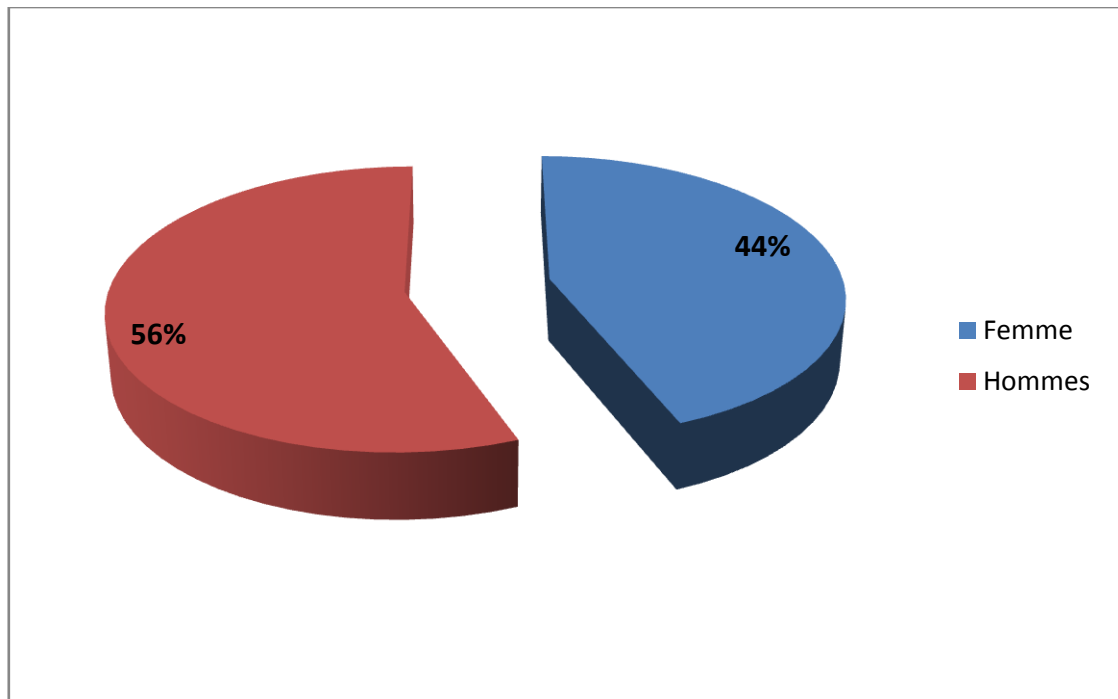


Fig. 24 Répartition des malades selon le sexe.

2- Profil sérologique :

Tous nos patients étaient Ag HBe négatifs (porteurs d'un mutant pré- C).

3- Profil virologique :

Cinquante huit pour cent des malades avaient une charge virale entre 2000 UI/ml et 7log (1.200.000 UI/ml) et vingt-huit pour cent présentaient au début du traitement des charges virales très élevées au delà de 7 log.

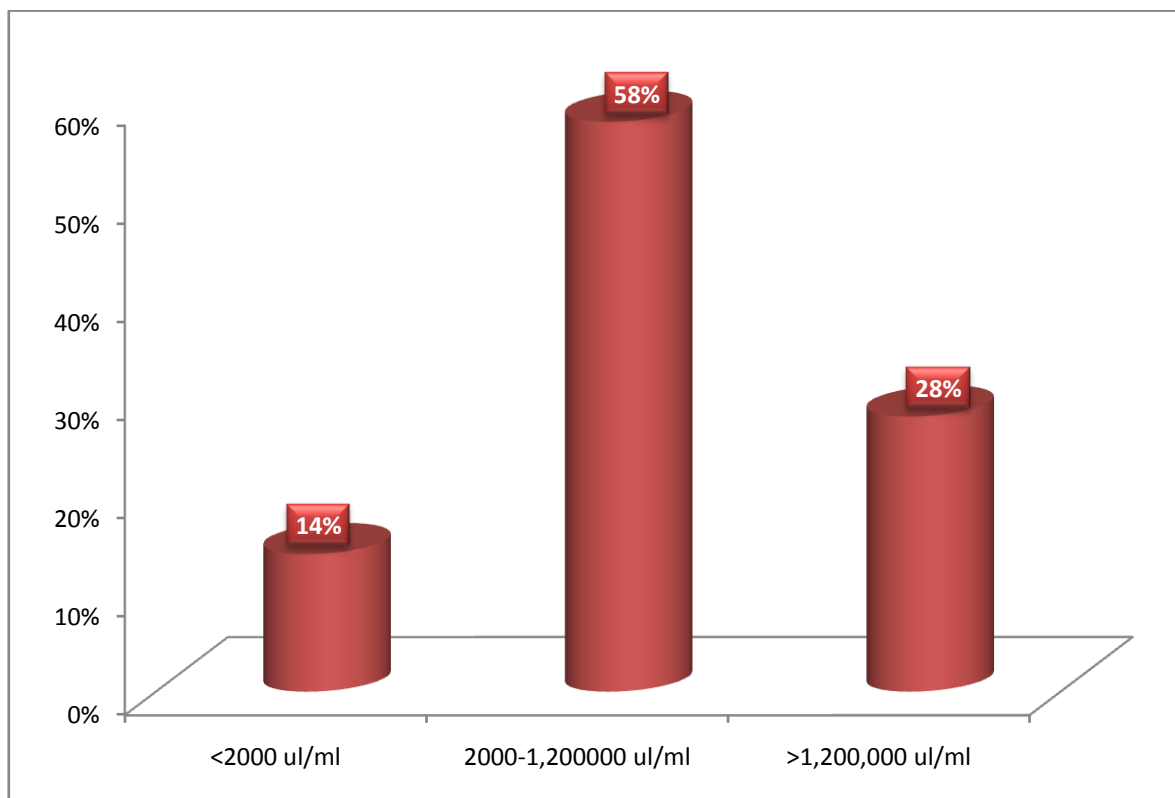


Fig. 25 Répartition des malades en fonction de la charge virale initiale

4- Profil histologique :

Vingt six patients inclus ont bénéficié d'une biopsie hépatique pour déterminer le degré d'activité et de fibrose. La PBF n'a pas été réalisée chez une seule malade dont le diagnostic de HVB a été établi en cours de grossesse et chez qui l'indication au traitement a été retenue sur les données de la quantification de l'ADN viral par PCR. Tel qu'il a été préalablement mentionné dans les critères d'inclusion, les malades avaient une activité histologique ≥ 2 et/ou une fibrose ≥ 2 . Cependant, il faut signaler que cinq patients étaient déjà en fibrose sévère (F3) au début du traitement et deux étaient déjà au stade de cirrhose.

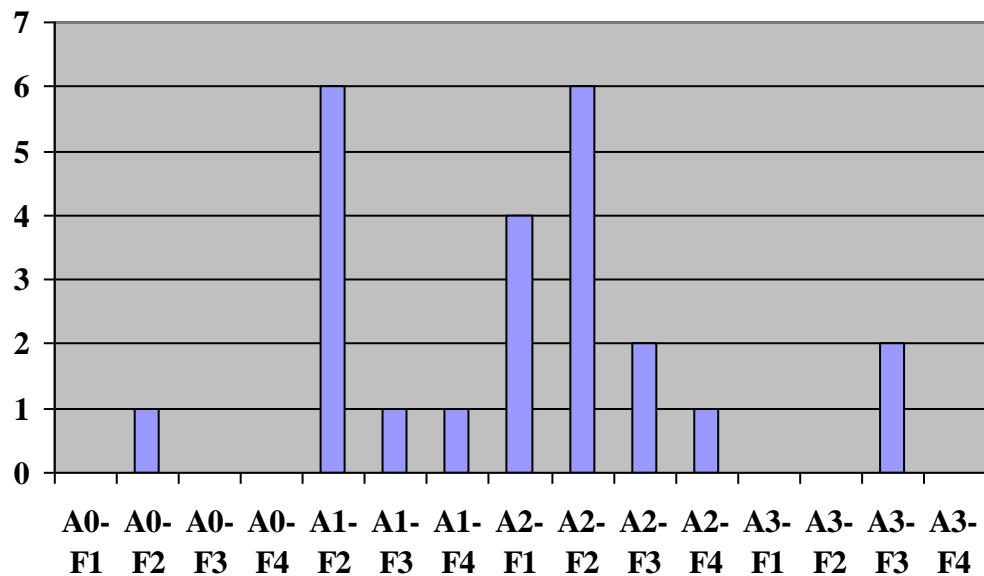


Fig. 26 Répartition des données de la biopsie hépatiques selon le score de METAVIR.

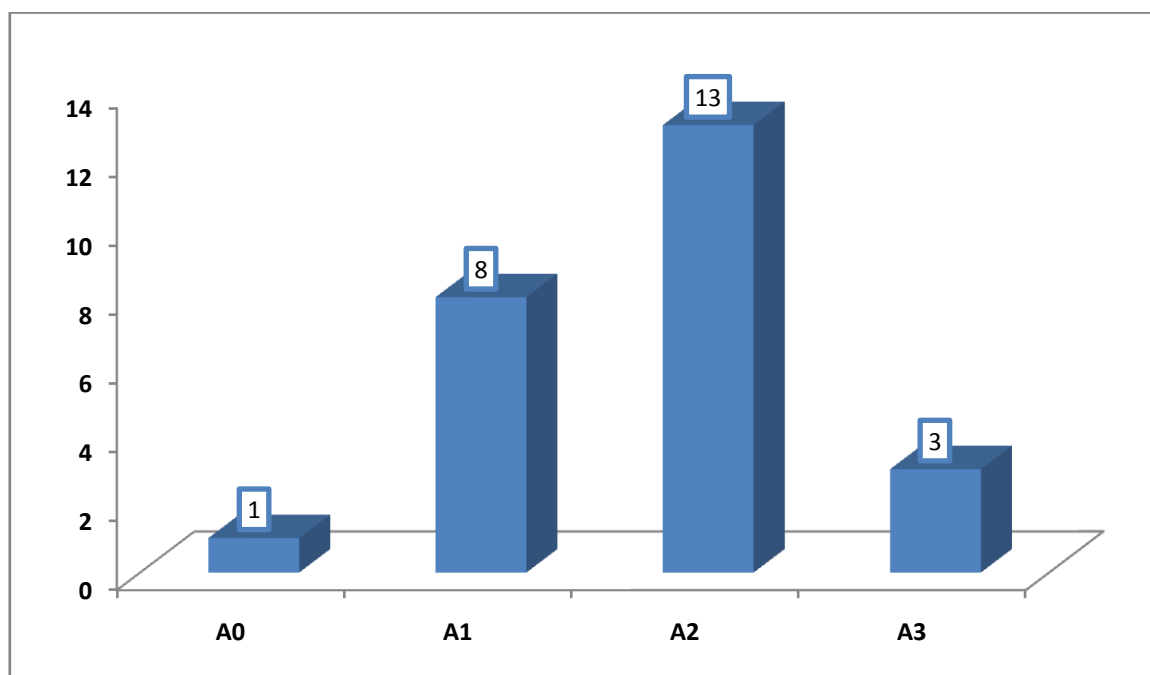


Fig. 27 Répartition des malades selon le degré d'activité histologique au début du traitement. (Score de METAVIR)

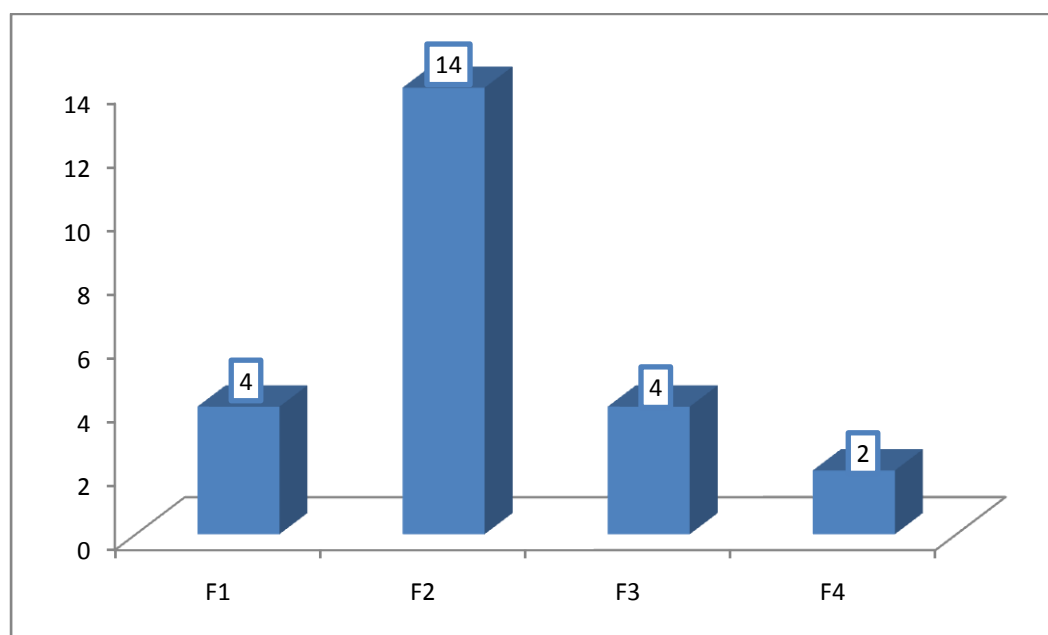


Fig. 28 Répartition des patients en fonction de la sévérité de la fibrose au début du traitement. (Score de METAVIR).

5- Traitement proposé :

Sur les vingt sept malades inclus, vingt cinq ont bénéficié d'un traitement par interféron pégylé en premier recours. Les deux restants ont été traités par lamivudine. L'indication à un traitement de deuxième intention a été retenue chez 08 malades (fig.29, 30).

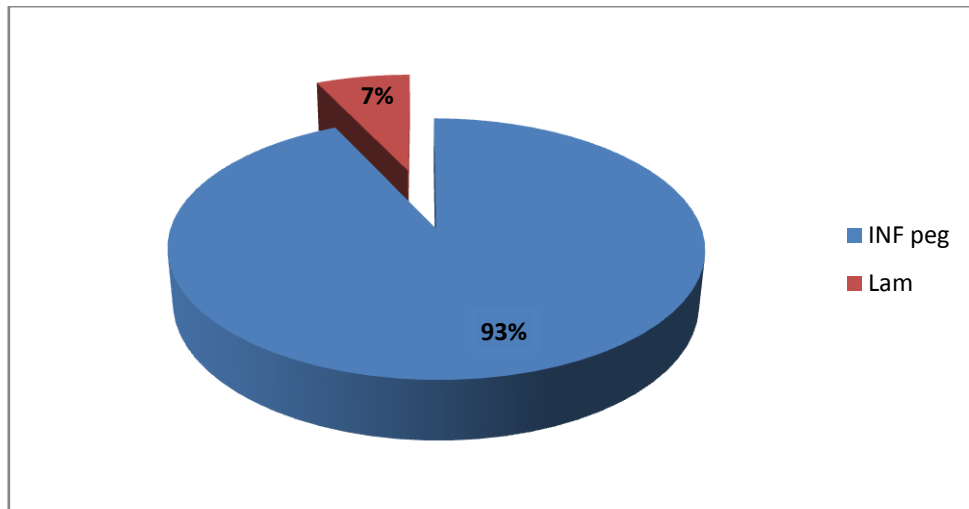


Fig. 29 Traitement de première intention.

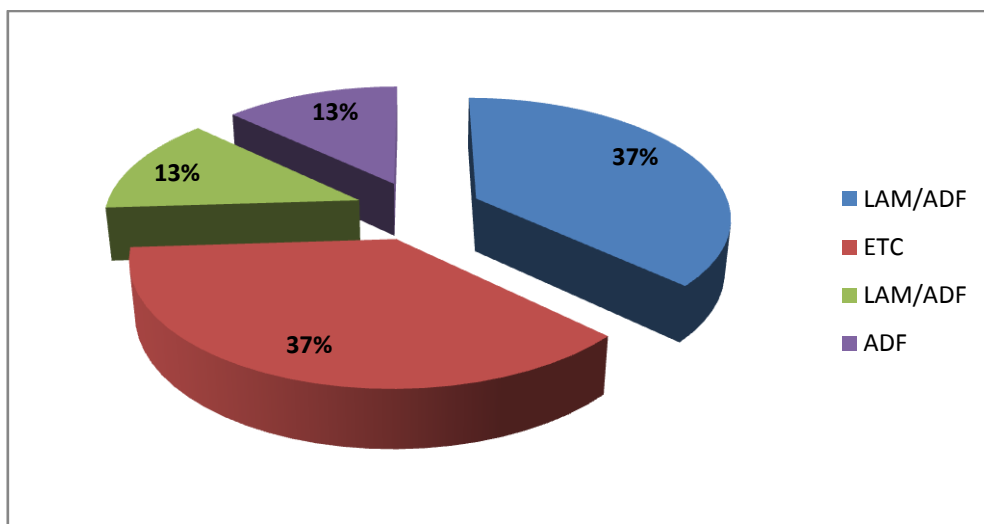


Fig. 30 Traitement de 2^{ème} intention.

6- Répartition selon le génotype :

Le génotype D reste prédominant au Maroc. Dans notre travail, vingt trois malades étaient de génotype D et seuls quatre étaient de génotype A.

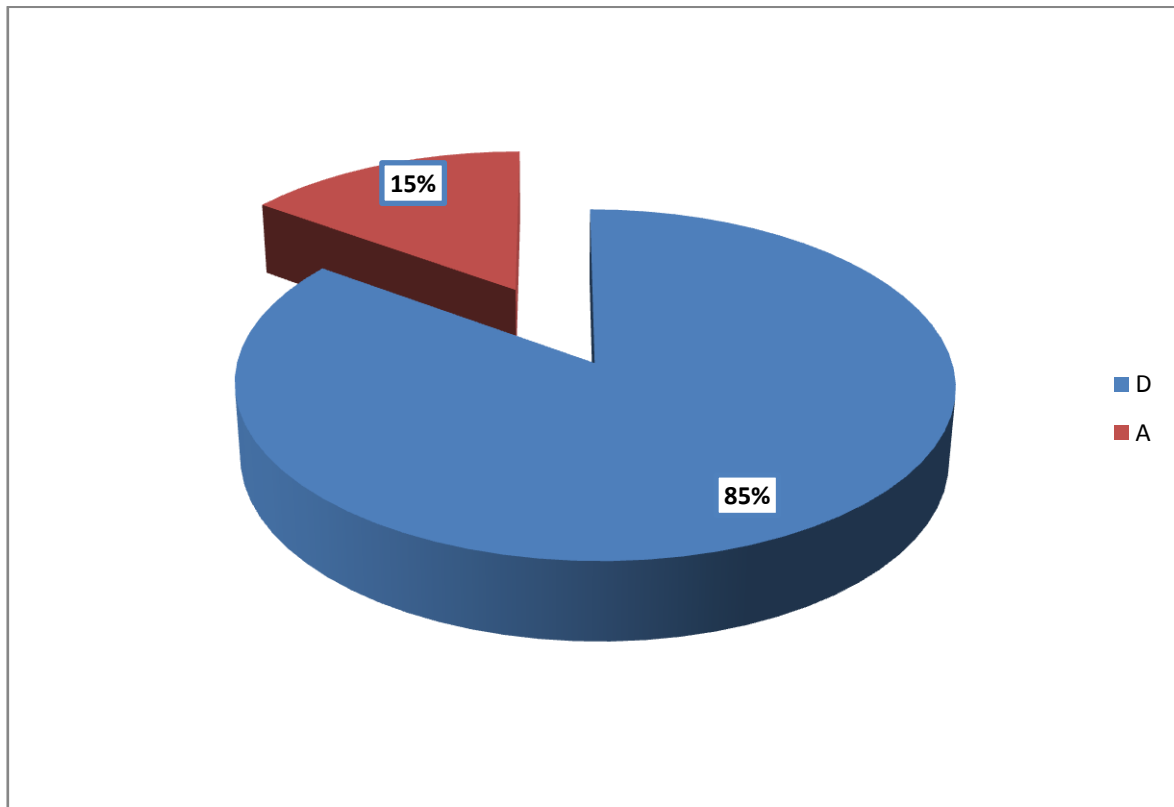


Fig. 31 Répartition des patients en fonction du génotype.

Nous avons procédé en parallèle à un sérotypage des échantillons prélevés. Le sérotype ayw2 a été prédominant.

7-Réponse au traitement et impact des génotypes de l'HVB:

a- Recul de l'étude :

Le recul moyen par rapport au début du traitement est de quarante cinq semaines (10,4mois) avec aux extrêmes dix sept et soixante huit semaines de recul. Pour les patients sous INF pégylé, dix ont fini quarante huit semaines de traitement avec un recul post-thérapeutique moyen de 9,75 semaines et des extrêmes allant de trois à vingt et une semaines.

Il est très important de mentionner que l'étude est toujours en cours et que les résultats avancés ci-dessous sont limités par l'absence d'un recul assez significatif pour des conclusions plus profondes. Nous sommes encore au stade de résultats préliminaires.

b-Réponse thérapeutique à l'INF peg :

➤ Réponse à S12 :

Le traitement par pegINF a du être arrêté chez un malade cirrhotique à S4 pour thrombopénie sévère et intolérance avec passage à l'entécavir. Sur les 24 restants, deux patients étaient en non-réponse primaire et le reste (91%) en réponse primaire. Huit d'entre eux (33%) ont négativé leur ADN à S12.

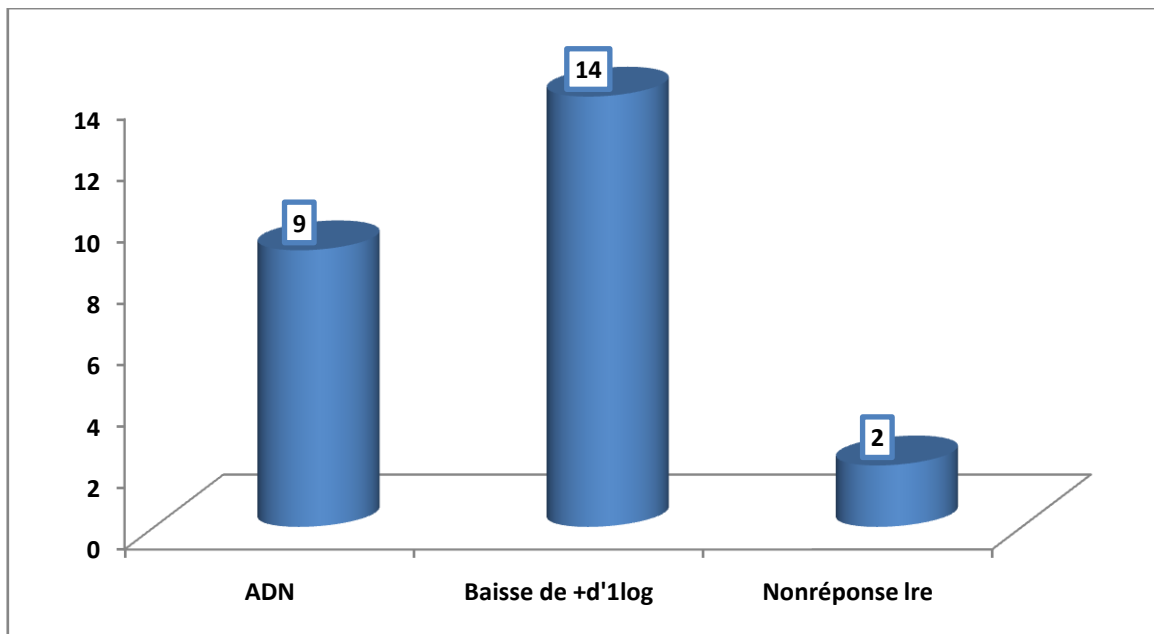
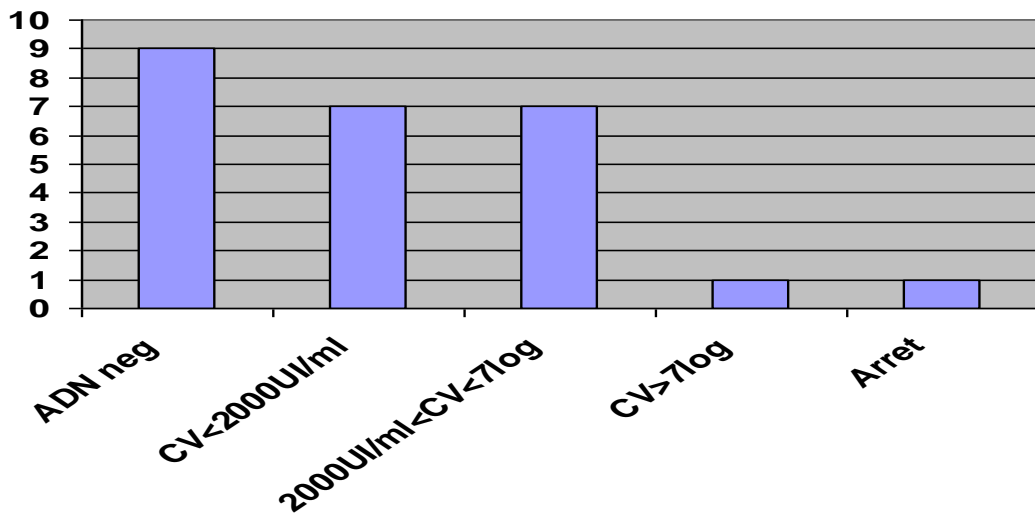


Fig. 32 Réponse à S12 de traitement par interféron pégylé.

➤ **Réponse à S24 : (réponse virologique)**

Sur les vingt quatre malades sous interféron pégylé, quatre ne sont pas encore à 24 semaines de traitement et donc ne seront pas considérés. Sur les vingt restants, quinze étaient en réponse virologique (75%) et quatre avaient une charge virale négative.

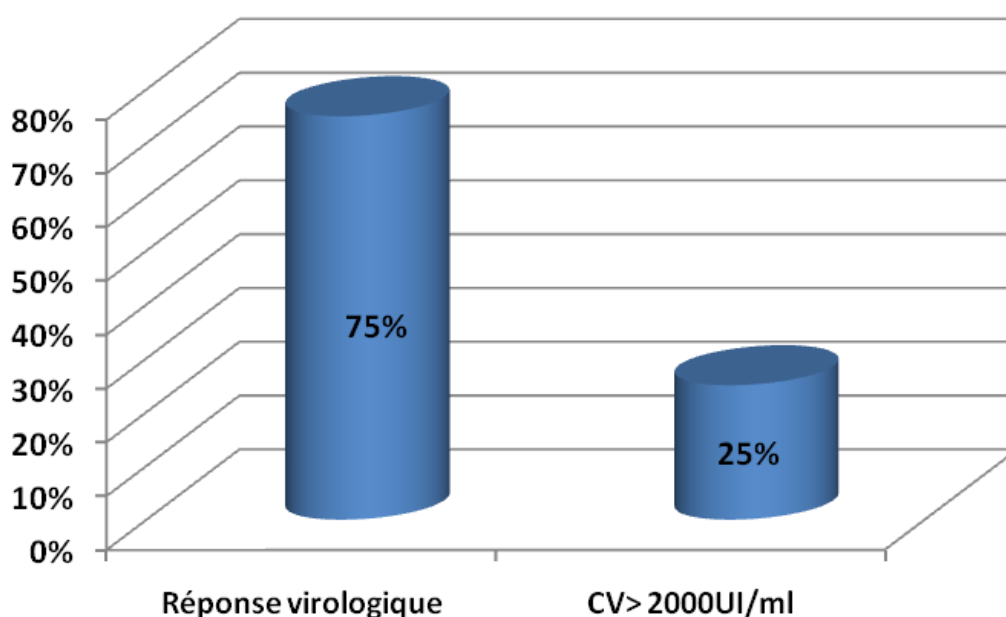


Fig.33 Réponse à S24 de traitement par peg INF.

➤ **Réponse aux analogues nucléos (t) idiques :**

La lamivudine a été indiquée en première intention chez deux malades. Le premier a présenté une résistance à S24 et la deuxième est une femme enceinte qui a arrêté le traitement à la fin de sa grossesse.

En deuxième recours, les analogues ont été indiqués chez neuf malades après échec de l'interféron pégylé chez sept malades, thrombopénie sévère chez le huitième et neutropénie et thrombopénie sévère avec réactivation d'une tuberculose latente chez la neuvième (les deux derniers patients sont cirrhotiques). L'entécavir a été prescrit chez quatre malades, la lamivudine en monothérapie chez un malade, l'adéfovir en monothérapie chez un seul malade. L'association lamivudine-adéfovir a été indiquée chez trois malades.

La réponse primaire a été obtenue chez tous les patients avec négativation de l'ADN viral à S12 de traitement.

➤ **Génotypes et réponse au traitement : (Résultats préliminaires)**

La particularité de la population marocaine, à laquelle s'est intéressé ce travail, est une prédominance préalablement établie du virus de l'hépatite B mutant pré-C et de génotype D. Dans notre étude, le génotype D a été trouvé chez 85% des malades. Ces deux éléments représentent des facteurs prédictifs de mauvaise réponse à l'interféron. Le portage de virus mutants fait que la séroconversion HBs est l'objectif majeur de toute stratégie thérapeutique, la séroconversion HBe n'étant pas à considérer. Il a été démontré que chez les patients Ag HBe négatif, la séroconversion HBs est obtenue chez 40% des malades ayant maintenu une négativation de l'ADN de l'HVB après 3 ans de traitement. En l'attente d'un recul aussi important, et vu le caractère prospectif de ce travail, nous avons opté pour une évaluation de la réponse à l'interféron pégylé alpha 2 sur les données de la réponse virologique prolongée.

La réponse virologique prolongée correspond à une situation où la charge virale est inférieure à 2000UI/ ml avec normalisation des transaminases.

Nous avons considéré l'ensemble des malades ayant un recul d'au moins 72 semaines par rapport au début du traitement soit 19 patients sur les 27 inclus dans cette étude. Seuls 03 étaient de génotype A.

En dépit du nombre limité de patients porteurs du génotype A, nous avons procédé dans un premier temps à une comparaison de la réponse entre les deux populations (génotype A et D). Nous nous sommes ensuite intéressés à la population prédominante (génotype D) avec étude des différentes corrélations clinico-biologiques pouvant influencer la réponse au traitement. Les résultats avancés ci-dessous sont préliminaires.

➤ **Génotypes et réponse à l'interféron pégylé :**

La réponse virologique prolongée a été obtenue chez 33% des patients de génotype A vs 27% des patients de génotype D. la comparaison entre les deux populations n'était pas statistiquement significative. (fig.34)

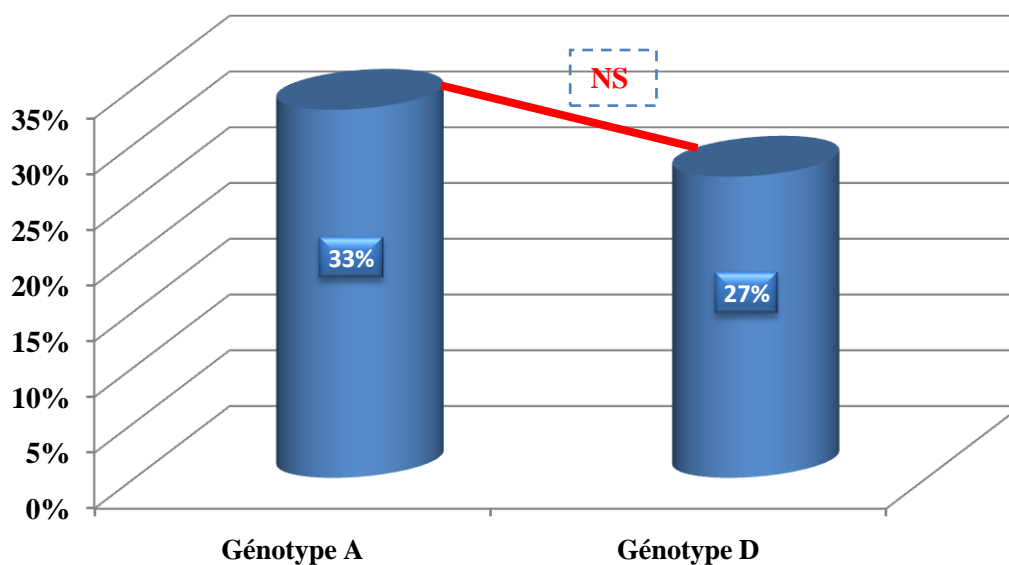


Fig. 34 : Taux de réponse virologique soutenue chez les patients traités par interféron.

La réponse virologique prolongée n'a été obtenue que chez 27% des malades de génotype D. L'étude isolée de cette population en uni et en multivarié ne montre pas d'association statistiquement significative influençant la réponse au traitement. ($p=0,4$). L'âge supérieur à 50 ans, le sexe, un indice de masse corporelle supérieur à 25, la sévérité de la fibrose et la cytolyse initiale ne semble pas influencer la réponse au traitement. Le caractère mutant du virus a par ailleurs été rapporté chez tous les malades.

Aucun cas de négativation de l'ADN viral n'a été rapporté sous INF pégylé alpha 2.

➤ **Génotypes et cinétique de la charge virale sous peg INF :**

La comparaison de la cinétique de la charge virale sous traitement par interféron pégylé dans les deux populations génotype A et D montre une séparation des courbes à partir de la 12^{ème} semaine avec orientation vers la baisse chez les malades de génotype A (courbe en bleu). Fig. 35

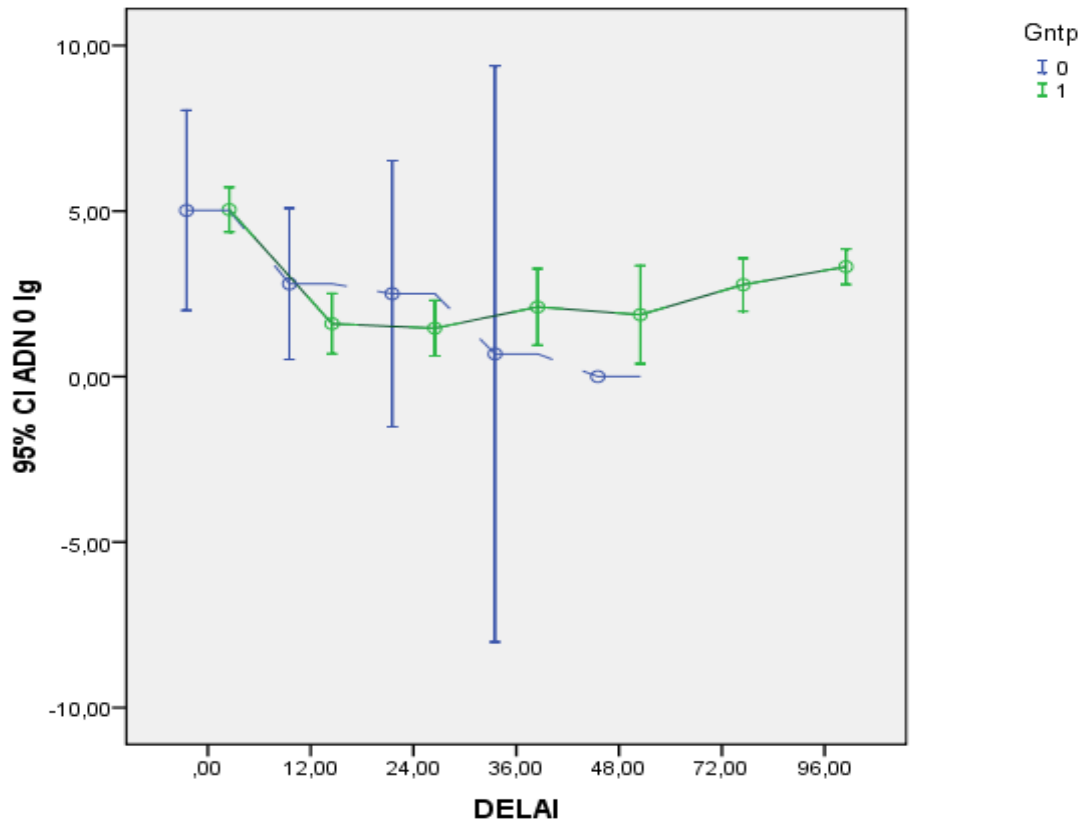


Fig .35 : Comparaison de la cinétique des charges virales sous interféron pégylé.

➤ **Génotypes et réponse aux analogues :**

Concernant la réponse aux analogues, le recul moyen est de 24 semaines. La négativation de l'ADN viral a été obtenue à S12 chez les deux malades de génotype A et chez 03 des 5 malades de génotype D. Ces données sont encore précoces et seront évaluées ultérieurement avec un recul plus important et un nombre plus important de malades.



Discussion

L'hépatite virale B est répartie de façon inégale à travers le monde. On considère que 400 millions d'individus sont porteurs chroniques du VHB et que ce virus est responsable de 2 millions de décès par an. La prise en charge de cette affection bénéficie d'un intérêt majeur et l'amélioration de la stratégie thérapeutique est au cœur des priorités de la recherche médicale à travers le monde.

La variabilité génomique du VHB est aujourd'hui bien établie. L'avènement de nouvelles techniques de biologie moléculaire et leur application en virologie a mis en évidence la présence de 08 génotypes classés par ordre alphabétique de A à H. De nombreuses études ont démontré l'impact de ces génotypes sur la sévérité et le profil évolutif de la maladie. Ainsi, il a été avancé que l'hépatite virale B a une présentation plus sévère chez les patients de génotype C comparés aux porteurs de génotype B avec une fréquence accrue de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire chez la première population. Dans un autre sens, il a été observé une incidence plus importante du carcinome hépatocellulaire chez les patients japonais de génotype C en comparaison au génotype D. [31, 32, 33]

La variabilité de la forme clinique entre les génotypes A et D a été surtout étudiée dans des séries européennes. Bien que cela reste encore sujet à des controverses, il semble que la réponse biochimique soutenue et la clearance de l'ADN de l'HVB soit plus fréquentes chez les patients de génotype A comparés à ceux infectés par le génotype D et autres génotypes avec une atteinte hépatique plus sévère chez le deuxième groupe. Le génotype D tend à être plus fréquent chez les patients âgés de plus de 40 ans porteurs de carcinome hépatocellulaire. [31, 32, 33]

Il a été rapporté que le taux de clearance de l'Ag HBs est plus élevé chez les patients de génotype A comparé au génotype D. Cela laisserait sous entendre une valeur prédictive positive du génotype A par rapport au génotype D et autres quant à la réponse au traitement. Dans ce sens, un intérêt particulier a été porté lors de la dernière décennie à l'impact que pourrait avoir le génotypage du virus de l'HVB sur la réponse thérapeutique. De nombreuses études se sont de plus en plus intéressées à trouver une application thérapeutique des génotypes dans le choix du traitement antiviral avec pour ambition majeure -chez les plus optimistes- une stratégie thérapeutique « génotype adapté » à l'image de l'hépatite virale C. L'objectif de notre étude a été d'examiner le fondement de cette hypothèse. Nous procéderons dans ce qui suit à une comparaison des résultats de notre travail aux données de la littérature. Nous rappelons cependant le caractère préliminaire de ces résultats ; l'étude étant prospective, un suivi à long terme des malades est prévu.

Dans notre série, tous les patients, à l'image de la majeure partie de la population marocaine, sont Ag HBe négatifs. La comparaison portera donc sur les séries de patients à virus mutants.

Le génotype D est prédominant dans notre série. Sur les 19 patients considérés, seuls trois sont de génotype A, les 16 autres malades sont de génotype D. Ceci rejoint les données avancées par deux travaux de thèses préalablement réalisés à la clinique médicale « C ». Le premier, datant de 1980, rapporte les résultats d'une étude faite par J.P. Soulier et avance une prédominance du sérotype ayw2 en Afrique du Nord et au Maroc [34]. Ce sérotype est assimilé au génotype D. Dans un travail récemment réalisé au service de la Médecine « C » -Professeur Essaid-, il a été bien établi sur une série de malades recrutés sur différentes régions du pays que le génotype D est largement prédominant en population marocaine [7].

Concernant la réponse au traitement chez les patients AgHBe négatif, Bonino et al. se sont intéressés à étudier l'impact des génotypes de l'HVB sur la réponse virologique à l'interféron pégylé définie par l'obtention d'une charge virale inférieure à 20000copies/ml à la fin du traitement et après 24 semaines et sur l'association de cette réponse virologique à une normalisation de l'ADN. Il a été démontré qu'il existait une différence significative entre les génotypes pour les deux paramètres étudiés. Les patients de génotype B et C avaient une réponse meilleure au traitement comparés aux patients de génotype D. La réponse a été similaire chez les patients de génotypes A et D, ce qui rejoint les résultats obtenus dans notre travail [31].

Zhang et al. ont comparé la réponse à l'interféron entre 10 patients de génotype A et 21 patients de génotypes D ou E. Tous les patients étaient Ag HBe négatif. Contrairement à notre travail, la réponse au traitement a été significativement supérieure chez les patients de génotype A comparés aux porteurs de génotype D ou E (70% versus 40%, $p=0.001$) [33]. Cela pourrait être expliqué par le nombre de patients génotype A dans notre série. Les résultats auraient pu être significative si l'échantillon était plus important d'autant plus que l'étude de la cinétique générale des charges virales chez les patients de génotype A dans notre travail a montré une tendance à la baisse à partir de la 12^{ème} semaine et jusqu'à la fin du traitement.

Sur une série de 45 patients Ag HBe négatif, A. Erhardt et al. ont conclu que le taux de réponse soutenue sous interféron pégylé était significativement plus élevé chez les malades de génotype A comparés à ceux de génotype D (59% vs 29%, $p<0.005$). Le nombre de malades de génotype A n'a pas été précisé. [32, 33]

Tableau VIII : Tableau récapitulatif des études d'impact des génotypes de l'HVB sur la réponse à l'interféron chez des patients HBe négatifs.

Etude	Traitement/ (Nombre de patients)	Mois de traitement	Objectifs thérapeutiques	Critères de jugement	Réponse selon les génotypes	Significativité (p-value)
Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group (Bonino, 2007)	Peg INF Alfa-2a/ Peg INF Alfa-2a + Lamivudine.	48 semaines	réponse virologique	HBV DNA level of 20000 copies/ml at the end of treatment and at 24 weeks post treatment	A: 6 (35%) B: 33 (45%) C: 70 (62%) D: 29 (33%)	(multivariée p= 0.006 OR (95% CI)= 3.3(1.7-6.5) for C vs D)
Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group (Bonino, 2007)	Peg INF Alfa-2a Peginterferon Alfa-2a+ Lamivudine/ Lamivudine	48 semaines	Normalisation des ALAT + AND viral < 20000 copies/ml		Not reported	(Multivariée p<0.0001)
Zhang et col.	INF (31)	48semaines			A:70% D: 40%	p=0.001
Erhardt et col. 2005	INF Standard (66)	72 semaines		Réponse virologique soutenue	A: 59% D: 29%	p<0.05
Médecine "C", Essaid et col. 2010-2011	Peg INF Alfa-2 (19)	72 semaines		Réponse virologique soutenue : normalisation des ALAT + AND viral < 2000 IU/ml	A: 33% D: 27%	Ns

Bien que les données concernant l'impact des génotypes de l'HVB sur les patients Ag HBe négatif soient rares, -- du fait du nombre limité de travaux ayant porté sur cette population en rapport avec la prédominance des formes sauvages parmi les malades européens et asiatiques --, on peut dire que l'idée d'une meilleure réponse à l'interféron chez la population de génotype A semble assez bien plaidable. A la comparaison des résultats de notre étude aux travaux préalablement réalisés, le taux de réponse virologique obtenue chez les patients de génotype D est proche du notre, avec une valeur de 33% dans la série de Bonino et al., 29% dans la série de Erhardt et al. et 27% dans notre série (Essaid et al.). Le chiffre le plus important a été obtenu dans le travail de Zhang et al. avec une valeur de 40%. La comparaison entre les génotypes A et D en matière de réponse au traitement a été significative chez Erhardt et Zhan. Dans notre travail, le nombre réduit de patients de génotype A est une limite à une grande conclusion. Bien que la différence en matière de réponse virologique soutenue n'a pas été statistiquement significative dans notre série, on peut toujours croire que les résultats seraient plus intéressants avec un plus grand nombre de patients de génotype A et un recul plus important par rapport à l'arrêt du traitement d'autant plus que l'évaluation de la cinétique virale a montré une tendance importante à la baisse chez cette population. Un nombre plus important de malades de génotype A est donc indispensable pour trancher par rapport à la valeur prédictive positive de ce génotype. D'ailleurs, l'étude est toujours en cours et les résultats avancés ci-dessus sont préliminaires. Le nombre de patients inclus est bien plus important et un suivi au long cours avec évaluation de paramètres secondaires (séroconversion HBs, réponse aux analogues et émergence de résistances) est prévu.

Concernant le génotype D, une étude présentée par l'équipe de Pietro Lampertico au congrès de l'European Association for the Study of the Liver EASL 2010 à Vienne teinte une image moins obscure de ce génotype [35]. Il a été démontré que chez les patients porteurs de VHB à Ag HBe négatif, une durée de traitement plus importante par interféron (2ans) chez les patients de génotype D améliorait significativement les taux de réponses virologique et sérologique soutenues sans augmentation de l'incidence des effets indésirables.

[35]



Conclusion

L'impact des géotypes de l'HVB reste sujet à des controverses. Le modèle de l'HVC reste loin d'être appliqué. Ce travail réalisé en médecine « C », en collaboration avec le laboratoire Pasteur-Maroc, et s'intéressant à l'impact des géotypes sur la réponse au traitement est une première au Maroc. C'est une étude prospective avec une période de suivi s'étalant sur une durée de 2ans. Les résultats présentés ci-dessus restent préliminaires et une réévaluation continue et régulière est prévue dans le futur avec inclusion progressive des malades ayant dépassé 72 semaines de traitement et introduction de nouveaux paramètres d'évaluation (séroconversion HBs, géotypes et réponse aux analogues nucléotid(s)iques et émergence des résistances.). Inclure nos patients dans des études multicentriques internationales et randomisés portant sur des malades de régions géographiques différentes permettrait d'avoir accès à plusieurs géotypes en nombre suffisamment important pour pouvoir sortir avec des conclusions définitives.



Résumés

Résumé

Titre : Impact thérapeutique des génotypes de l'HVB: étude prospective à propos de 27 malades.

Auteur : Cherradi Younès.

Mots clés : Génotypes, Hépatite virale B, réponse au traitement, interféron pégylé.

Introduction : l'HVB est un véritable problème de santé publique. Huit génotypes ont été identifiés. De nombreuses études ont démontré que les génotypes de l'HVB influencent non seulement l'évolution et la présentation clinique de la maladie mais aussi la réponse au traitement. Le génotype A répond mieux à l'interféron que le génotype D chez les caucasiens et le génotype B semble mieux répondre à l'interféron que le C. C'est étude a pour objectif d'évaluer l'impact des génotypes sur la réponse au traitement anti viral dans notre population.

Patients et méthodes : C'est une étude prospective et analytique réalisée à la clinique médicale « C » (Professeur A. Essaid) à partir du mois de septembre 2009. Nous avons inclus tous les patients atteints d'HVB chronique chez qui l'indication à un traitement antiviral a été retenue conformément aux recommandations internationales. Seuls les patients avec un recul minimum de 72 semaines ont été considérés. Le critère majeur de jugement est la réponse biologique et virologique soutenue. (ADN viral < 2000UI/ml).

Résultats : Sur les 42 malades traités, 27 ont pu être génotypés et seul 19 répondaient aux critères d'inclusion. L'âge moyen était de 42 ans [22- 59]. Tous les patients étaient Ag HBe négatif. Quatre patients étaient de génotype A et 15 de génotype D. La réponse virologique soutenue a été obtenue sous interféron pégylé chez 33% des patients de génotype A vs. 27% des patients de génotype D. Bien que la différence n'ait pas été statistiquement significative, la comparaison des courbes de cinétique virale montre une tendance à la baisse plus importante chez les patients de génotype A.

Conclusion : l'étude de l'impact thérapeutique des génotypes de l'HVB est une actualité en matière de recherche en hépatologie. Ce travail est une première au Maroc ; il est prospectif avec un recul actuel de 2 ans. Les résultats restent cependant préliminaires et un suivi à plus long terme est prévu avec inclusion de plus de malades.

Abstract

Title: Impact of HVB genotypes in response to treatment in Moroccan population: a prospective study about 27 patients.

Author: Cherradi Younès.

Key words: genotypes, Hepatitis B, treatment response.

Introduction and purpose: Hepatitis B virus (HBV) is a real public health problem. Eight genotypes have been identified. Many studies have attested that not only HBV genotypes influence the outcome of the disease but it also influences the outcome of therapy with pegylated interferon, with genotype A doing better than genotype D in Caucasians and genotype B better than genotype C in Asians. We conducted this study to evaluate impact of HBV genotypes in our population.

Patients and methods: It's a prospective and analytic study in "Médecine C" department. We included all HVB carriers in which indication of antiviral treatment was started according to EASL guidelines. Only patients with 72 weeks follow-up were considered. Major endpoints were sustained biochemical and virological response (HBV DNA < 2000 UI/ml.)

Results: On 42 treated patients, the genotype was identified in 27 and only 19 were included according to inclusion criteria. Mean age is 42 [22- 59]. . They were all HBe Ag negative. Four patients were genotype A and 15 had genotype D. Sustained virological response was obtained in 33% of patients with genotype A vs. 27% of those with genotype D. The difference was not statistically significant. The comparison of viral DNA kinetics during treatment in both genotype A and D populations showed a downward direction in patients with genotype A.

Conclusion: This is a prospective study, performed for the first in Morocco. The actual main time follow-up is 72 weeks. The results are preliminaries and will be reviewed in future with long time follow-up and more included patients.

ملخص

العنوان: تأثير الأنماط الوراثية لالتهاب الكبد الفيروسي "ب" على الاستجابة للعلاج: دراسة ميدانية حول 27 مريضا

من طرف: الشراذي يونس

الكلمات الأساسية: التهاب الكبد الفيروسي "ب" - الأنماط الوراثية - الاستجابة للعلاج - الانتزفرون
مقدمة:

التهاب الكبد الفيروسي "ب" مشكل حقيقي في منظومة الصحة العمومية. وقد تم اكتشاف ثمانية أنماط وراثية للفيروس. وإذا كانت عدة دراسات قد أثبتت تأثير هذه الأنماط على تطور المرض، فإن تأثيرها على الاستجابة للعلاج أمر جد وارد مع تأثير إيجابي للنمط "أ" مقارنة بالنمط "د" واستجابة أفضل عند حاملي النمط الوراثي "ب" مقارنة مع النمط "س". وفي هذا السياق، تم القيام بهذه الدراسة لتقييم التأثير الفعلي لأنماط الفيروس "ب" على الاستجابة للعلاج عند المرضى المغاربة.

آلية العمل:

يتعلق الأمر بدراسة ميدانية سريرية وتحليلية خصت كل حاملي فيروس التهاب الكبد "ب" بالمصلحة الاستشفائية طب "س" بالمركز الاستشفائي ابن سينا بالرباط (بروفيسور السعيد) والذين تقرر إخضاعهم للعلاج طبقا لتوصيات الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد. تم اعتبار المرضى الذين استوفوا على الأقل 72 شهرا من المتابعة السريرية واعتبرت الاستجابة المستدامة للعلاج معيارا للتقييم.

النتائج:

من أصل 27 مصابا قيد العلاج، شملت الدراسة 19 مريضا معدل أعمارهم 42 سنة [22، 59]، 4 منهم مصابون بفيروس نمط "أ" و 15 الباقون حاملون لفيروس نمط "د". تم الحصول على استجابة مستدامة عند 33 % من الفئة الأولى مقارنة بـ 27 % من الفئة الثانية، غير أن الفارق لم يكن ذا دلالة إحصائية. مقارنة منحنيات تطور معدلات الفيروس في الدم خلال فترة العلاج أظهرت انخفاضا أهم عند حاملي النمط "أ" مقارنة مع "د".

خلاصة:

على ضوء النتائج الأولية لهذه الدراسة، ورغم قلة المرضى حاملي النمط "أ"، يمكن القول بغياب تأثير الأنماط الوراثية "أ" و "د" بشكل فعلي على الاستجابة للعلاج. ويبقى ضروريا إنجاز دراسة على المستوى الدولي تشمل عدة مراكز وبمناطق جغرافية مختلفة لإمكانية الفصل بشكل نهائي بشأن مدى تأثير الأنماط الوراثية وأهميتها في الاستراتيجية العلاجية لمرضى التهاب الكبد الفيروسي "ب".



Références

- [1] **Philippe Halfon, Stanislas Pol, Marc Boulière, Patrice Cacoub**, les génotypes du virus de l'hépatite B: implications cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 : 1005- 1012.
- [2] **A. Wagner, F. Denis, S. Ranger-Rogez, V. Loustaud-Ratti, S. Alain**, Génotypes du virus de l'hépatite B revue générale et analyses prospectives. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* 2004 ; 19 : 330-342.
- [3] **Mamoun Al Mahtab, Salimur Rahman, Mobin Khan and Fazal Karim**. Hepatitis B virus genotypes: an overview. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7 (5).
- [4] **Jia-Horng Kao, Nan-Hui Wu, Pei-Jei Chen, Pei-Jer Chen, Ming-Yang Lai and Ding-Shinn Chen**, Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy, *Journal of Hepatology*, 2000; 33: 998-1002.
- [5] **E. Gault-Frère et Q. T. Nguyen**, Intérêt du génotypage en virologie, *Revue française des laboratoires*, 1993 ; 283.
- [6] **M. M-Peignoux, B-N Pham, P. Marcellin, VHB** : implications cliniques des nouveaux tests ADN HVB. *Laboratoire Pratique*.
- [7] **O. Derdabi**. Répartition géographique des génotypes de l'HVB au Maroc. Thèse N°110 / 2010, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

- [8] **F. Sanger, S. Nicklen and A. R. Coulson, A.** DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1977; 74: 5463 – 5467.
- [9] **Smith, L.M. Sanders, J.Z. Kaiser, R.J. Hughes, P. Dodd, C. Connell, C.R. Heiner, C. Kent, S.B.H. and Hood L.E.** 1986. Fluorescence detection in automated DNA sequencing analysis. *Nature* 321: 674-679.
- [10] **Brandis J. W.**, "Dye structure affects Taq DNA polymerase terminator selectivity" *Nucleic Acids Res.* 1999; 27: 1912 – 1918.
- [11] **F. Bailly, F. Zoulim**, Treatment of hepatitis B. Therapeutic management. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008 ; 32 : S172-S178.
- [12] **P. Marcellin, T. Asselat, O. Lada**, Traitement « à la carte » de l'hépatite chronique B. *Gastroenterol Clin Biol*, 2008; 32: S1-S6.
- [13] **J. M. Pawlotsky**, Les techniques virologiques de diagnostic et de suivi de l'hépatite B. *Gastroenterol Clin Biol*, 2008; 32: S56-S63.
- [14] Method and compositions for the synthesis of BCH-189 and related compounds, United States Patent 5204466.
- [15] **J.-P Zarski, V. Leroy**, The patient with uncontrolled chronic hepatitis B, *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: S7-S11.
- [16] **Lai CL, Leung N, Teo EK, et al.** A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B". *Gastroenterology* 2005; 129: 528–36.

- [17] **Lai CL, Gane E, Liaw YF**, "Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B". *N Engl J Med* 2007; 25: 2576–88.
- [18] **Chan HL, Heathcote E J, Marcellin P.**"Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial". *Ann Intern Med* 2007; 147 (11): 745–54.
- [19] **Sims KA, Woodland AM.** "Entecavir: a new nucleoside analog for the treatment of chronic hepatitis B infection". *Pharmacotherapy* 2006; 26 (12): 1745–57.
- [20] **Scott LJ, Keating GM.** *Drugs* 2009; 69(8):1003-1033.
- [21] **W. A.Slusarchyk, A. K. Field, J. A. Greytok, P. Taunk, A. V. Tooumari, M.G.Young, and R.Zahler.** 4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylcyclopentyl purines and pyrimidines, a novel class of anti-herpesvirus agents. Abstract from the Fifth International Conference on Antiviral Research. *Antivir Res* 1992.17(Suppl.1):98
- [22] **M. Bourlière, P. Castellani,** New perspective in chronic hepatitis B therapy. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008; 32: S64- 69.
- [23] **Marcellin P., Mommeja-Marin H., Sacks S.L., Lau G.K., Sereni D., Bronowicki J.P., and al.** A phase II dose-escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B *Hepatology* 2004; 40: 140-148.

- [24] **You B.C., Kim J.H., Chung Y.H., Lee K.S., Paik S.W., Ryu S.H., and al.** Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B *Hepatology* 2007 ; 45 : 1172-1178.
- [25] **Chung Y.H., Lee K.S., Kim J.H., Ryu S.H., Paik S.W., Um S.H., and al.** Six months maintenance therapy with 10mg clevudine maintains the viral suppression and biochemical improvement achieved with six months therapy with 30mg (abstract) *Hepatology* 2006 ; 44 (suppl 1) : 698A
- [26] **Byun K.S., Yoo B.C., Lee K.S., Chung Y.H., Ryu S.H., Cho M., and al.** Hepatitis B surface antigen titer was decreased during clevudine therapy (abstract) *Hepatology* 2007 ; 46 (suppl 1) : 676A-677A.
- [27] **EASL clinical practice guidelines:** Management of chronic hepatitis B, *Journal of Hepatology* 2009; 50: 227-242.
- [28] **Y. Bacq. Hepatitis B and pregnancy,** *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: S12-S19.
- [29] **J. Massard, Y. Benhamou.** Treatment of chronic hepatitis B in HIV co-infected patients, *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: S20-S24.
- [30] **S. Raimondi, P. Maisonneuve, S. Bruno, M. U. Mondelli.** Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *Journal of Hepatology*, 2010; 52: 441- 449.

- [31] **Norio Akuta and Hiromitsu Kumada**, Influence of hepatitis B virus genotypes on the response to antiviral therapies, *Journal of Antimicrobial chemotherapy* 2005; 55: 139-142.
- [32] **Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P. et al.** Peginterferon-alpha 2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B, Peginterféron alpha 2a HBeAg-positive chronic hepatitis B study group, *N Engl J Med* 2005; 352: 2682- 2695.
- [33] **Chun-Jen Liu, Jia-Horng Kao and Ding-Shinn Chen** ,2 Therapeutic Implications of Hepatitis B Virus Genotypes: Influence of HBV Genotype on the Response to Antiviral Therapy. *Antiviral Therapy* 2008; 13: 613- 624.
- [34] **Araqui Houssaini Jawad**. Fréquence de l'AgHBs et de l'Ac correspondant en RIA dans les différentes hépatopathies. Thèse n° 139/ 1980.
- [35] **P. Lampertico, M Vigano, G Di Costanzo**. Extended (2 years) treatment with peginterferon alfa-2a [40kd] improves sustained response rates in genotype D patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2010). Vienna, Austria. April 14-18, 2010. (Abstract 98). *Clin Lab*. 2006; 52(1-2):43-7.

Serment

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم:

سنة : 2011

تأثير الأنماط الوراثية لالتهاب

الكبد الفيروسي "ب" على الاستجابة للعلاج:

دراسة ميدانية انطلاقا من 27 مريضا

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد : يونس الشراذي

المزاداد في: 22 يوليوز 1982 بالدار البيضاء - أنفا

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي الرباط- سلا - فوج 2007 -

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب الكبد الفيروسي "ب" — الأنماط الوراثية الاستجابة للعلاج الإنترفرون.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد الله السعيد الفايدي

أستاذ في أمراض الكبد والجهاز الهضمي

مشرف

السيدة: رجاء عفيفي

أستاذة في أمراض الكبد والجهاز الهضمي

السيد: مصطفى بنعزوز

أستاذ في أمراض الكبد والجهاز الهضمي

السيد: محمد العدناوي

أعضاء

أستاذ في الطب الباطني

السيدة: فاطمة الزهراء أجانا

أستاذة في أمراض الكبد والجهاز الهضمي