

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 185

**INDICATIONS ET RESULTATS DU TRAITEMENT
PAR ENTECAVIR DES HEPATITES VIRALES B CHRONIQUES
EXPERIENCE DU SERVICE DE GASTRO-ENTÉROLOGIE I DE L'HMIM V**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Safia ELABOUDI

Née le 12 Novembre 1988 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Hépatite B chronique – Traitement – Entécavir – Réponse virologique – Résistance.

JURY

Mr. A. AOURARH

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

PRESIDENT

Mme. F. ROUBAA

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

RAPPORTEUR

Mme. I. BENELBARHDADI

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

JUGES

Mme. N. KABBAJ

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

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

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

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

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

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

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

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

Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

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

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

Mars 1994

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

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil

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

Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

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

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

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

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

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BIIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

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

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAIKHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

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

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

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

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

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

- 9 JAN 2015





Dédicaces

A ma très chère mère

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

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

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

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

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

Ta présence auprès de moi n'a pas de prix. Je t'aime maman.

A mon très cher père

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices déployés pour mon éducation.

Tu as toujours souhaité le meilleur pour moi.

Tu n'as jamais cessé de m'encourager et de prier pour moi.

C'est grâce à toi que j'ai appris à compter sur moi-même.

Je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.

***A ma très chère sœur Amina, son mari Mohammed et
leurs enfants Rayyan et Aya***

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi
d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et
affection indéfectibles.*

*Que ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et
prospérité.*

***A ma très chère sœur Asmae, son mari Omar et leurs
enfants Samia et Rania :***

Les mots ne sauraient exprimer l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.

A ma très chère grand-mère Sfia

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

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

***A mon regretté grand-père paternel et mes regrettés
grands parents maternels.***

Que Dieu ait leurs âmes en sa sainte miséricorde.

***A mes chers oncles et tantes, et leurs époux et
épouses, A mes cousins et cousines***

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

***A mes amies , A ma promotion d'internat 2012 ;et à
toute la famille des internes de Rabat***

*De m'avoir soutenu dans les périodes difficiles, pour les
merveilleux moments partagés et en souvenir des périodes de préparation
de ces longues années d'étude. Je vous dédie cette thèse en témoignage
de ma grande affection.*

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



Remerciements

A notre maître et président de thèse
Monsieur AOURARH Aziz
Professeur d'hépatogastroentérologie
Chef de service d'hépatogastroentérologie I
Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de
Rabat

Vous avez accepté avec une grande amabilité de juger notre travail et vous nous faites l'honneur de présider notre thèse.

Permettez-moi, maître, de vous exprimer mon profond respect et de vous témoigner ma sincère reconnaissance et mes vifs remerciements.

A notre maître et rapporteur de thèse

Madame ROUIBAA Fedoua

Professeur agrégé d'hépatogastroentérologie

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail tout en me guidant avec vos conseils de valeur inestimable.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre soutien tout au long de la réalisation de cette thèse.

Je ne saurais décrire ma gratitude ni mon profond respect.

Je souhaite vous exprimer ici ma profonde reconnaissance et l'assurance de ma haute considération.

A notre maître et juge de thèse

Madame BENELBARHDADI Imane

Professeur agrégé d'hépatogastroentérologie

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury. Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez trouver, cher maître, le témoignage de notre grande reconnaissance et notre profond respect.

A notre maitre et juge de thèse

Madame KABBAJ Nawal

Professeur agrégé d'hépatogastroentérologie

Je vous remercie de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre sincère reconnaissance.

Liste Des Principales Abréviations

A	: Activité
AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
Ac	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADV	: Adefovir
Ag	: Antigène
Ag HBc	:Ag de la capside «core» du virus de l'hépatite B
Ag HBe	:Ag «e» du virus de l'hépatite B
Ag HBs	:Antigène de surface du virus de l'hépatite B
ALAT	: Alanine aminotransférase
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
Anti-HBc	:Anticorps dirigé contre la protéine core du virus de l'hépatite B
Anti-HBe	:Anticorps dirigé contre la protéine E du virus de l'hépatite B
Anti-HBs	:Anticorps dirigé contre la protéine de surface du virus de l'hépatite B
ARN	: Acide ribonucléique
ASAT	:Aspartate aminotransférase
ATCDs	: Antécédents
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
Cmax	: Concentration maximale.
CccDNA	: covalently closed circular ADN
CV	: Charge virale

EASL	: European Association for the Study of the Liver
ETV	: Entecavir
F	: Fibrose
FOGD	: Fibroscopie oeso-gastroduodénale.
FTC	: Emtricitabine
GEM	: Glomérulopathie extra membraneuse.
GN	: Glomérulonéphrite
GGT	: Gamma glutamyl transferase.
HVB	:Hépatite virale B
HVC	:Hépatite virale C
HVD	:Hépatite virale D
IMC	: Indice de masse corporelle.
IFNα	:Interféron-alpha
IgM	:Immunoglobuline de type M
IgG	:Immunoglobuline de type G
IST	: Infection sexuellement transmissible
KPa	: Kilo Pascal
LAM	: Lamivudine
LdT	: Telbivudine
Log	:Logarithme
N	:Normale
NUC	:Analogues nucléos(t)idiques

OMS :Organisation mondiale de la santé

PBF :Ponction biopsie du foie

PCR :Polymerase Chain Reaction (réaction de polymérisation en chaîne)

PEG-IFN α -2a :IFN-pégylé-alpha-2a

Pré C :Pré-core

PLT : Plaquettes

RVS : Réponse virologique soutenue.

S :Protéine majeure (S = Small) d'enveloppe du virus de l'hépatite B

Score APRI : Ast (ASAT) to Platelet Ratio Index

TDF : Tenofovir

TP :Taux de prothrombine

TSHus :Thyréostimuline ultrasensible

UI/mL :Unité Internationale par millilitre

VHB :Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VHD :Virus de l'hépatite Delta ou agent Delta

VIH :Virus de l'immunodéficience humaine

VO : Varices oesophagiennes.



Sommaire

Introduction.....	1
Généralités	4
A. Historique de l'hépatite virale B :.....	5
B. Epidémiologie de l'infection par le VHB :	5
C. Virologie :	8
D. Histoire naturelle de l'infection par le VHB :	10
E. Manifestations systémiques associées à l'infection par le VHB :.....	13
F. Outils diagnostiques :.....	15
G. Traitement :.....	24
Matériel et méthodes	36
A. Cadre d'étude.....	37
B. Critères d'inclusion :.....	37
C. Critères d'exclusion :	37
Résultats.....	42
A. Données épidémiologiques:	43
1. Age au début du traitement:.....	43
2. Répartition selon le sexe :.....	43
3. Circonstances de découverte :.....	44
B. Données pré- thérapeutiques :	44
1. Profil biologique :.....	44
2. Profil sérologique :.....	45
3. Profil virologique :	46
4. Profil histologique :	47
5. Statut initial des patients :.....	49
C. Traitement par Entecavir :.....	49
1. Dose et durée :.....	49
2. Efficacité du traitement par Entecavir:.....	50
3. Tolérance	53

Discussion.....	54
A. Paramètres épidémiologiques :.....	56
B. Paramètres cliniques et paracliniques :.....	56
1. Clinique.....	56
2. Biologie :	56
3. Virologie :.....	57
4. Histologie :.....	57
C. Traitement par Entecavir:.....	58
1. Indications :	58
2. Efficacité thérapeutique :.....	62
3. Tolérance thérapeutique :	75
Conclusion	77
Résumés.....	80
Bibliographie.....	84



Introduction

L'hépatite virale B est un problème majeur de santé publique dans le monde, elle affecte environ 400 millions de personnes [1].

Au Maroc, zone de moyenne endémie, la prévalence des porteurs est estimée à 1.66% de la population générale [2].

Le risque de passage à la chronicité avec l'évolution vers la cirrhose du foie ou vers un carcinome hépatocellulaire, en font une pathologie grave nécessitant un traitement efficace et précoce.

L'efficacité antivirale plus faible de l'interféron a été constatée au cours des années, avec un taux de réponse virologique soutenue estimé à 20%. Son inconvénient majeur était sa mauvaise tolérance.

L'avènement des analogues nucléo(t)idiques, qui grâce à leur action au niveau du cycle de réplication virale, ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de cette infection par la rapidité et la puissance de leur effet antiviral [3], et ont permis d'entrevoir une perspective de guérison avec un traitement oral efficace, et une meilleure tolérance notamment l'Entecavir.

L'Entecavir est parmi les analogues les plus efficaces avec une barrière génétique de résistance très élevée ,et doit être préféré aux autres analogues.[4].

Ce travail s'est articulé autour d'un matériel d'étude colligé au service de Gastro-entérologie I de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Une série de 40 patients atteints d'hépatite virale chronique B ont reçu un traitement par Entecavir, soit en première intention soit après rechute ou échec après un traitement par Interféron pégylé alpha 2a ou analogue.

L'objectif de ce travail étant surtout de :

- Situer notre série dans un cadre épidémiologique.
- Evaluer la réponse virologique, biochimique et histologique à ce nouveau médicament.
- Etudier ses indications et ses bénéfices chez les porteurs chroniques.

Ceci à la lumière de l'ensemble des travaux médicaux sur l'Entecavir réalisés de part le monde.



A. Historique de l'hépatite virale B :

En 1966, Blumberg et son équipe découvrirent l'antigène « Australia » qu'ils identifieront comme l'agent responsable de l'hépatite B. [5]

Quatre années plus tard, Dane et ses collaborateurs décrivent la morphologie des particules virales du VHB (1970). [6]

Enfin, dans la décennie suivante des travaux aboutissant à l'identification de la structure du génome virale puis à son séquençage complet furent réalisés.

B. Epidémiologie de l'infection par le VHB :

1. La prévalence:

a. La situation dans le monde :

L'hépatite B chronique est l'une des affections les plus répandues dans le monde, elle touche 378 millions de personnes, soit 5% de la population mondiale, dont un 620.000 meurent chaque année des conséquences d'une infection VHB chronique. [7]

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

L'OMS distingue différents niveaux d'endémicité : Faible (<2%), moyen (2à8%) et fort (>8%).

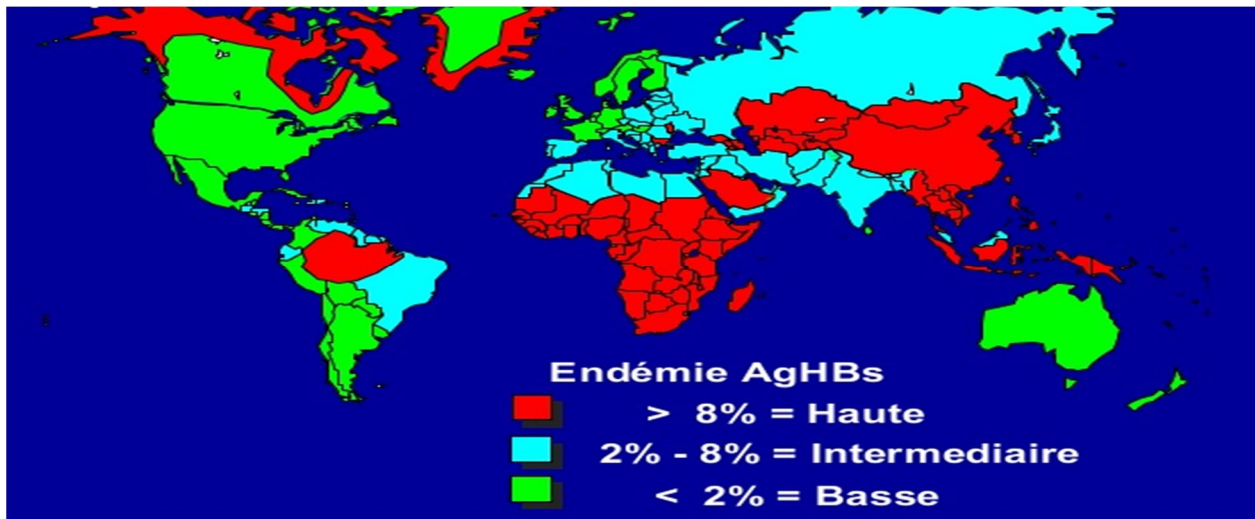


Figure 1 : Distribution géographique de l'hépatite virale B dans le monde.

b. La situation au Maroc :

L'épidémiologie de l'hépatite B n'est pas précisément connue au Maroc.

Une étude menée en 2010 qui s'est penchée sur l'évaluation de la prévalence de l'infection par le VHB chez une population active marocaine (16 634 volontaires) a permis de montrer que le Maroc est un pays de faible endémicité avec une prévalence du portage de l'Ag HBs estimée à 1.66% dans cette population (2.16% chez les hommes et 0.90% chez les femmes) [8].

2. Modes de transmission:

Le VHB est 10 fois plus infectieux que le VHC et 100 fois plus que le VIH. Il peut se transmettre de quatre façons différentes : La voie sexuelle, la voie parentérale, la voie horizontale et la voie périnatale ou verticale.

Il est important de préciser que la source de l'infection n'est pas identifiée dans 35% des cas [9].

a. Transmission sexuelle :

Le VHB se transmet très facilement par des rapports non protégés avec une personne porteuse de l'Ag HBs du VHB. Le risque augmente avec le nombre de partenaires sexuels, les années d'activité sexuelle, les autres IST, et le type de rapport notamment les rapports anaux réceptifs [10].

b. Transmission parentérale :

Le virus de l'hépatite B peut être transmis par transfusion de sang ou de produits sanguins provenant de porteurs de l'HBV ou par du matériel souillé : toxicomanie, tatouage, acupuncture, matériel mal stérilisé.

Le risque professionnel : ce mode de transmission peut toucher le personnel soignant, lors d'accident d'exposition au sang.

c. Transmission horizontale : [10]

Elle résulte le plus souvent du contact de lésions cutanées ou muqueuses avec du sang contaminé, ou le partage d'objets tels que brosse à dents, rasoir, etc...

d. Transmission périnatale :

Elle se produit habituellement au moment de la naissance. La transmission in utéro est relativement rare et représente moins de 2% des infections périnatales dans la plupart des études.

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

C. Virologie :

1. Le virus:

Le virus de l'hépatite B (VHB) appartient à la famille des Hepadnaviridae. C'est une particule sphérique de 42 nm de diamètre appelée particule de Dane, composée d'une nucléocapside, renfermant l'ADN et la polymérase, et d'une enveloppe, bicouche lipidique dans laquelle sont insérées des protéines de surface. Sont également observées dans le sérum des malades, des particules non infectieuses de 22 nm de diamètre, qui prennent la forme de sphères ou de bâtonnets et qui correspondent à un excès d'enveloppes vides. (Figure2)

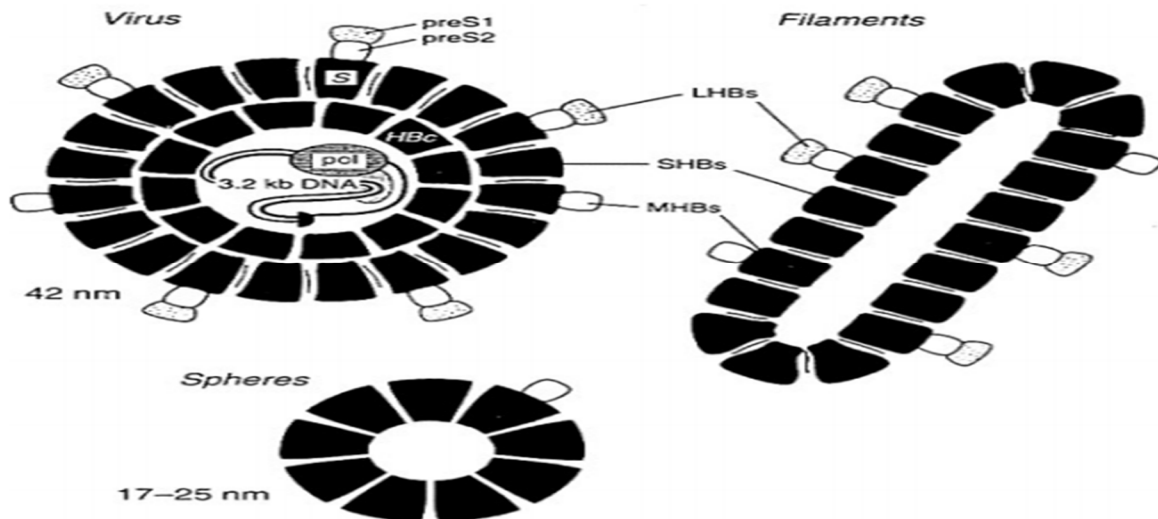


Figure 2 : Représentation schématique des aspects du virus de l'hépatite B observés en microscopie électronique [12].

2. Le génome:

C'est un acide désoxyribonucléique (ADN) dont la structure est le résultat de la réplication virale. Il est circulaire, partiellement double brin 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 (brin plus) non codant. Il contient 4 cadres ouverts de lecture chevauchants (ORF, pour « open reading frame ») répartis sur le brin (-) (Figure 3) :

- **L'ORF P** couvre près de 80 % du génome, contient le gène de la polymérase virale ;
- **L'ORF préS1/préS2/S** contient les gènes des 3 protéines : préS1, préS2 et la protéine de surface majeure (AgHBs) qui porte le déterminant "a" (acides aminés 124-147), cible majeur des anticorps neutralisants.
- **L'ORF préC/C** contient les gènes de la protéine "précore" (AgHBe) et la protéine "core" (protéine de capsidite ou AgHBc)
- **L'ORF X** , qui est le plus petit, contient le gène de la protéine X.

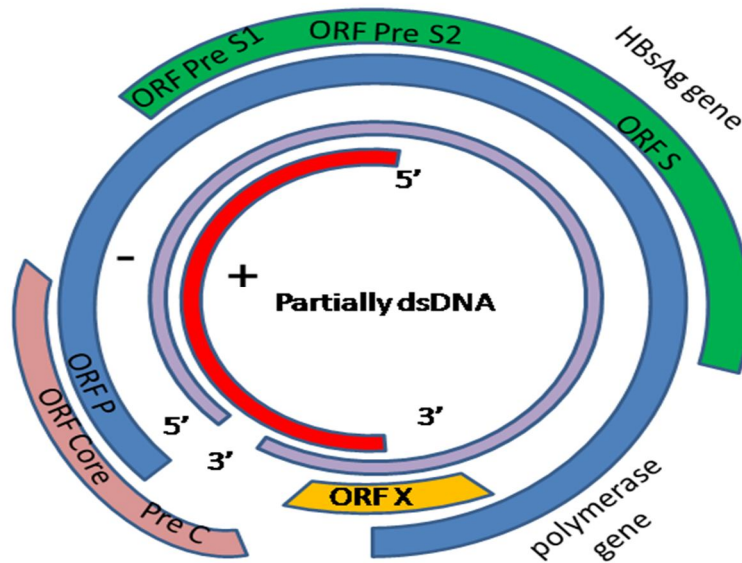


Figure 3 : Organisation du génome du VHB

Le VHB réplique son ADN génomique par une étape de transcription inverse et le taux d'erreurs spontanées de la transcriptase inverse conduit à la production de mutations qui peuvent soit s'accumuler, soit être sélectionnées au cours de l'infection.

La diversité du génome viral qui permet actuellement de distinguer 8 génotypes du VHB, de A à H pourrait être responsable de la sélection de mutants échappant à une réponse immune anti-HBe (tels que les mutants de la région pré-C), à une réponse anti-HBs (tels que les mutants du gène de surface), à une réponse T cellulaire dirigée contre la capsid (tels que les mutants du gène C codant la capsid).

D. Histoire naturelle de l'infection par le VHB :

Lors de l'infection virale B aigue, près de 75% des patients sont asymptomatiques ou pauci symptomatiques. Seulement 1% développent une

hépatite fulminante, tandis que 90 à 95% guérissent sans séquelles et 5 à 10% évoluent vers la chronicité [13].

L'infection virale B chronique associée à une atteinte histologique nécrotico-inflammatoire et fibrosante définit l'hépatite B chronique [13].

Trois étapes caractérisent classiquement l'évolution de la maladie [14]:

Une première phase dite d'immuno-tolérance (le virus est toléré par l'organisme), caractérisée par une réplication intense du virus, une normalité ou la quasi-normalité des transaminases et des lésions histologiques hépatiques de nécrose et d'inflammation absentes ou minimales (dure 1 -15ans) .

Une seconde phase dite de «clairance immunitaire» caractérisée par une réplication moins importante du virus mais des lésions histologiques importantes, actives, s'accompagnant d'une élévation importante et chronique des transaminases.

Une troisième phase : dite «faible réplication» correspond au statut de «porteur inactif de l'Ag HBs».

Elle se détermine par la présence de l'Ag HBs, et par la survenue d'une rémission spontanée avec une réplication virale faible ou absente suivie dans le cas du virus «sauvage» de la perte de l'AgHBe, de l'apparition de l'anti-HBe et de la normalisation des transaminases, aboutissant à un portage inactif du virus avec des lésions histologiques caractérisées le plus souvent par une cirrhose non active.

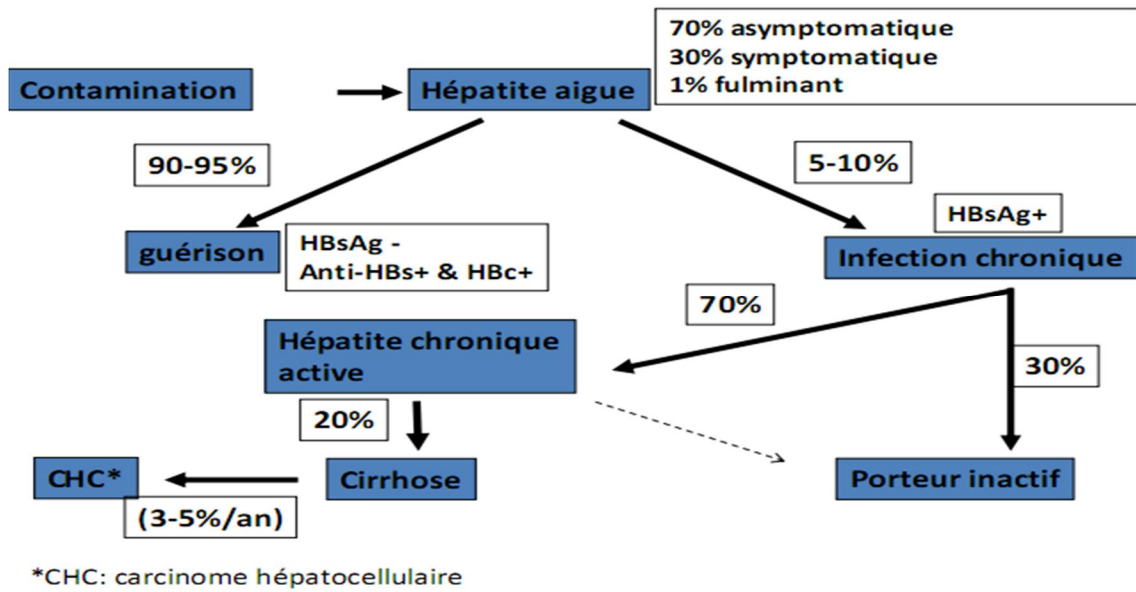


Figure 4 : Histoire naturelle de l'hépatite virale B.[15]

Le CHC se développe principalement sur des lésions de cirrhose, bien qu'une simple hépatite chronique non cirrhotique et peu agressive puisse en favoriser le développement [16].

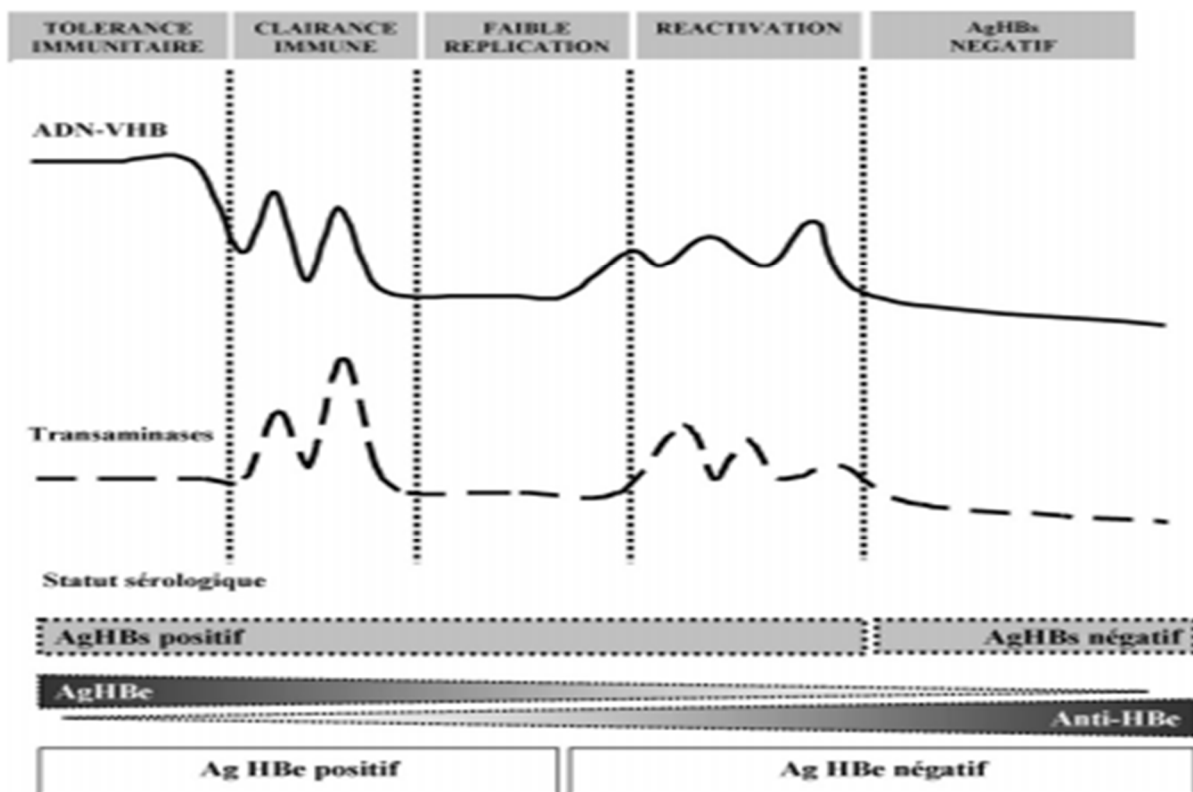


Figure 5 : Histoire naturelle de l'hépatite virale B chronique.[17]

E. Manifestations systémiques associées à l'infection par le VHB :

1. Manifestations hépatiques et générales :

Un syndrome pseudo-grippal est noté chez environ la moitié des malades , lors de la phase pré-ictérique et dure trois à huit jours .Il disparaît avec l'apparition de l'ictère. Ce tableau n'est pas spécifique de l'infection par le VHB et peut survenir au cours de l'infection aiguë par les autres virus hépatotropes.

Des lésions cutanées urticariennes peuvent s'associer à ces manifestations prodromiques, réalisant lorsqu'elles sont associées à des céphalées et des arthralgies la triade de Caroli.

L'HVB chronique asymptomatique reste la situation habituelle, cependant, des manifestations hépatiques non spécifiques peuvent être observées, notamment un subictère, un prurit ou des douleurs atypiques de l'hypochondre droit.

Au stade de Cirrhose, on retrouve les signes d'hypertension portale et/ou d'insuffisance hépato-cellulaire.

2. Manifestations extra-hépatiques :

❖ Périarthrite noueuse :

Elle est attribuée à la déposition de complexes immuns circulants au niveau de multiples organes, secondaires à la présence des antigènes viraux en excès, principalement l'AgHBe [18, 19,20]. La vascularite se manifeste en général dans les six premiers mois suivant la primo-infection.

❖ Manifestations rénales :

Il en existe plusieurs types : GEM, forme la plus fréquente, GN membrano-proliférative et GN à dépôts d'IgA [18, 21,22]. Ces GN-VHB surviennent le plus souvent chez les porteurs asymptomatiques du VHB.

❖ Manifestations rhumatologiques :

Des polyarthralgies ou polyarthrite s'intégrant le plus souvent dans le cadre d'un syndrome pseudo-grippal [18,23]. La polyarthrite associée au VHB peut mimer une polyarthrite rhumatoïde avec parfois un facteur rhumatoïde positif.

❖ Manifestations neurologiques :

D'exceptionnels cas de polyradiculonévrites aiguës ont été rapportés au cours de l'infection par le VHB.

❖ **Manifestations cutanées :**

Elles sont dominées par l'acrodermatite papuleuse infantile et l'urticaire.

❖ **Manifestations ophtalmologiques :**

Les uvéites, principalement antérieures aiguës.[18]

❖ **Manifestations hématologiques :**

Des données récentes suggèrent aussi un rôle du VHB dans la survenue du lymphome B non Hodgkinien.[18]

F. Outils diagnostiques :

1. Biologie non spécifique : [24]

Les anomalies biologiques au stade **d'hépatite chronique** se résument à une élévation des transaminases d'importance variable, souvent modérée et dont l'évolution est fluctuante.

Au stade de **cirrhose**, on peut trouver des signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire, c'est à dire une diminution du taux de prothrombine et d'albuminémie et dans les cas sévères une élévation de la bilirubinémie, des signes en faveur d'un hypersplénisme, à savoir une pancytopenie prédominant habituellement sur les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles.

En cas de **carcinome hépatocellulaire**, il est possible d'observer une élévation de l'alpha-foetoprotéine.

Cependant, cette protéine a une sensibilité et une spécificité médiocres. Elle est peu sensible pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire, car dans

les petits carcinomes hépatocellulaires, elle n'est augmentée que dans 20 % des cas environ.

2. Biologie spécifique :

a. Sérologie :

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

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

Le portage chronique du VHB se caractérise par la positivité de l'AgHBs a deux reprises a six mois d'intervalle. La sérologie Ag HBe/Ac anti-HBe permet de distinguer les différentes phases et différentes formes cliniques de l'infection virale B chronique [25].

Habituellement, l'antigène HBe est présent dans le sérum, alors que l'anticorps anti-HBe est absent mais apparaît lorsque la réplication virale cesse : Cette situation sérologique correspond au virus "sauvage".

Chez certains malades, il existe une réplication virale en l'absence de l'antigène HBe et en présence d'anti-HBe : Cette situation sérologique correspond à un virus pré-core reconnu par la présence de l'ADN viral [3,4].

b. Charge virale :

La détection et la quantification du génome du VHB peuvent être réalisées dans le sérum, le tissu hépatique ou dans les cellules mononuclées sanguines. Elles reposent classiquement sur deux types de techniques (Pawlotsky 2008): Les méthodes d'amplification de la cible, de type Polymérase Chain Reaction (PCR), et les méthodes d'amplification de signal, comme la capture d'hybrides ou la technique des ADN branchés. Ces techniques sont progressivement remplacées dans les laboratoires de virologie par les techniques de PCR dites «en temps réel». Celles-ci sont plus sensibles que les techniques classiques et bénéficient d'un intervalle de quantification linéaire plus étendu. Celui-ci permet une quantification précise des charges virales élevées et des charges virales basses observées sous traitement, avec un seuil de détectabilité de 10-15 UI/ml, faisant de ces techniques l'instrument de choix du suivi de la réponse virologique à la thérapeutique.

Le nombre de particules virales est exprimé en puissance de 10 ou en échelle logarithmique, mais récemment, l'unité internationale (UI/mL) a été adoptée comme mesure de l'ADN du VHB [26].

Il est possible de distinguer les charges virales « élevées » des charges virales « faibles » à l'égard de l'hépatite B, déterminées à partir de 7log.

La charge virale est prédictive de la réponse au traitement. Sa mesure avant le traitement permet d'avoir une valeur de référence pour apprécier la réponse au traitement [27]

c. Quantification de l'Ag HBs :

❖ Mesure et signification du titre de l'Ag HBs :

Plusieurs tests quantitatifs immuno-enzymatiques ont été récemment commercialisés. Les deux techniques validées pour la quantification de l'Ag HBs sont : Le test Architect® quantitatif QT (laboratoire Abbott) et le test Elecsys® quantitatif (laboratoire Roche).

Le titre de l'antigène HBs mesure le nombre des trois formes de l'antigène HBs : les particules d'enveloppe qui entourent le virus et les particules libres (sphères et bâtonnets). Il reflète chez les malades antigène HBe positif, la quantité de cccDNA présent dans le noyau et chez ceux qui sont antigène HBe négatif, l'activité transcriptionnelle de ce cccDNA.[28]

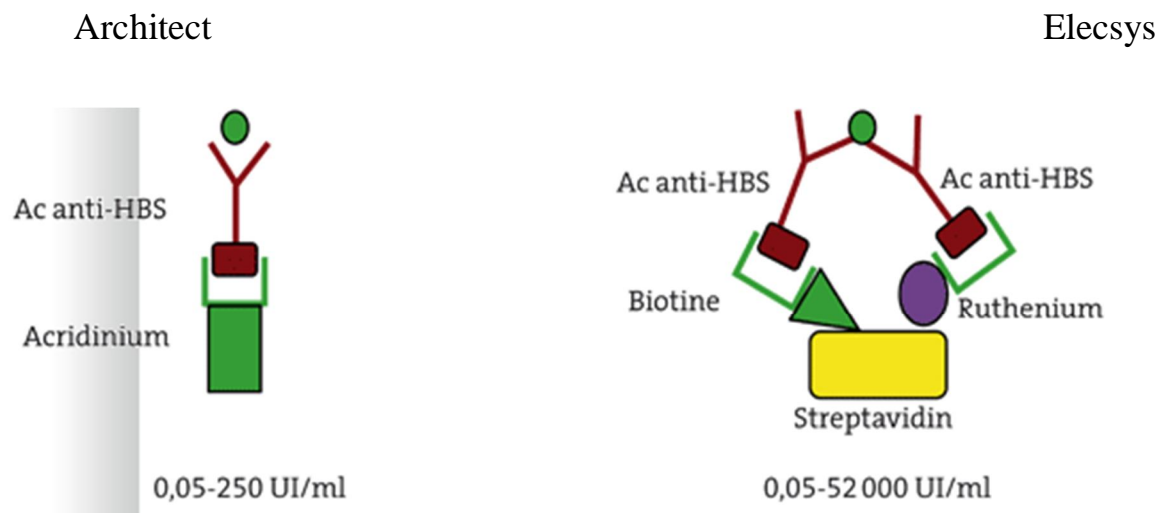


Figure 6 : Techniques Architect et Elecsys pour la quantification de l'Ag HBs.

❖ Intérêt :

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

-Suivi du traitement par INF pégylé :

L'importance de la diminution du taux de l'antigène HBs obtenue par l'interféron pégylé permet de prédire l'efficacité de ce traitement. L'obtention d'un taux d'antigène HBs inférieur à 1500 UI/ml à la douzième semaine de traitement permet d'espérer une séroconversion HBe dans 54 à 57 % des cas. [30] (Figure 7)

La diminution du taux de l'antigène HBs obtenue par l'interféron pégylé chez les malades antigènes HBe négatif permet de prédire la survenue d'une réponse durable et la perte éventuelle de l'antigène HBs [29].

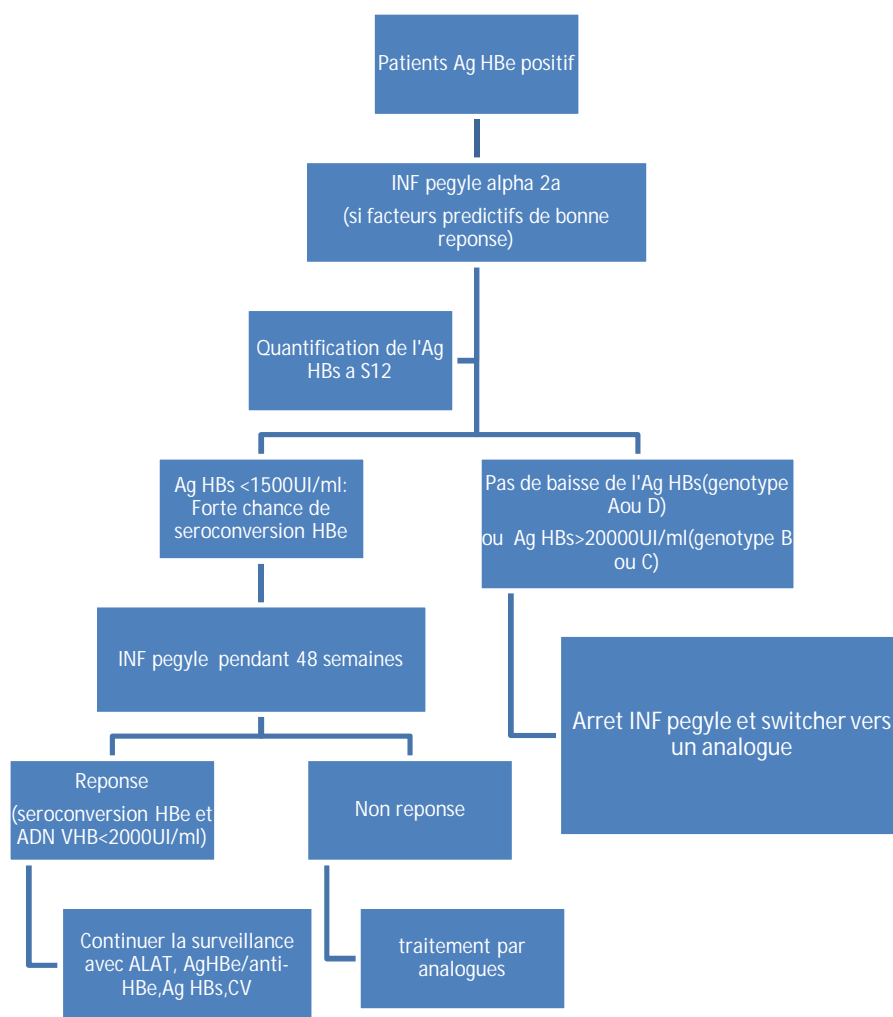


Figure 7 : Arbre décisionnel pour un suivi optimal des patients atteints de VHB Ag HBe positif traités par INF pégylé alpha 2a .[30]

-Suivi du traitement par analogues:

Il est utile d'étudier la cinétique de décroissance de l'antigène HBs chez les malades antigènes HBe positif traités par analogues afin de définir ceux qui sont susceptibles de perdre l'antigène HBs.

Sous analogues, la diminution de l'antigène HBs est habituellement très lente, et plus particulièrement chez les malades Ag HBe négatif que chez ceux qui sont Ag HBe positif [28].

Malgré la survenue d'une virosuppression complète et prolongée, la perte de l'antigène HBs est rare, voire exceptionnelle sous analogues, et particulièrement chez le malade antigène HBe négatif.

Ainsi, le titrage de l'antigène HBs chez ce genre de patients permettrait de reconnaître les malades susceptibles de ne pas rechuter après l'arrêt du traitement par analogues.

-Antigène HBs et histoire naturelle :

Le titre d'Ag HBs montre des niveaux significativement différents pendant les diverses phases de l'évolution naturelle de l'hépatite B chronique. L'utilisation de ce test pourrait permettre une identification rapide des stades de l'hépatite B chronique, d'où une optimisation de la prise en charge des patients.

3. Evaluation de la fibrose :

a. Méthodes invasives:

La biopsie de foie est un examen important. Cet examen est à proposer essentiellement aux malades chez lesquels on envisage un traitement, c'est-à-dire ceux ayant une élévation des transaminases et une réplication du VHB. [25]

Les lésions histologiques élémentaires de l'hépatite chronique B sont caractérisées par des lésions d'activité et de fibrose. Les lésions d'activité sont marquées par un infiltrat inflammatoire périportal, avec une nécrose des hépatocytes de la région située autour de l'espace porte.

Les lésions de fibrose, constituées de fibres de collagène, débutent également au niveau de l'espace porte et s'étendent dans le parenchyme hépatique.

La classification Métavir est actuellement la plus utilisée en raison de sa simplicité et de sa bonne reproductibilité entre observateurs [25]. Les lésions d'activité (A) sont cotées de A0 à A3, les lésions de fibrose (F) sont cotées de F0 à F4. (Tableau 1)

Tableau 1 : Score de Métavir.

Activité (Nécrose et inflammation)	Fibrose
A0= Activité absente	F0= Fibrose absente
A1= Activité minime	F1= Fibrose minime
A2= Activité modérée	F2= Fibrose modérée
A3= Activité sévère	F3= Fibrose sévère
	F4= Cirrhose

b. Autres moyens d'étude histologique :

Les progrès récemment observés dans les tests non invasifs de détection de la fibrose, à savoir :

- ✓ FibroTest : Test biochimique permet d'estimer le score de la fibrose en combinant 5 paramètres

Sériques. (α 2-macroglobuline, Haptoglobine, bilirubine, l'apolipoprotéine A1, et la GGT).

- ✓ FibroScan : Élastométrie impulsionnelle ultrasonore ; permet d'estimer l'élasticité du foie, exprimée en (Kilo Pascal) KPa . Le seuil pour le diagnostic de la cirrhose en cas d'HVB est de 10,3 KPa.[31]

La combinaison de ces deux méthodes pourraient réduire la nécessité du recours à la biopsie, mais pour l'instant, ces tests ne permettent pas d'évaluer l'inflammation ni l'existence d'affections concomitantes et doivent être mieux validés [85].

- ✓ Autres marqueurs non invasifs de la fibrose : TP, acide hyaluronique, score APRI.



Figure 8 : FibroScan.

G. Traitement :

1. buts du traitement :

La séroconversion HBs est l'objectif principal du traitement. Cet événement est cependant rare.

De façon plus pragmatique, l'objectif du traitement varie en fonction du statut HBe.

Chez les patients AgHBe positif, la suppression de la multiplication virale B, est attestée par la négativation de l'ADN du VHB dans le sérum, par la séroconversion dans le système « e » c'est-à-dire la disparition de l'AgHBe et l'apparition de l'anticorps anti HBe, une amélioration histologique [32], puis la séroconversion HBs.

Chez les malades ayant un profil de virus mutant pré-core, l'objectif ultime du traitement est la perte de l'Ag HBs.

Les objectifs à long terme sont la prévention de la progression de la fibrose, la prévention de la cirrhose et de ses complications (décompensation et CHC) et l'amélioration de la survie. (Figure 9)

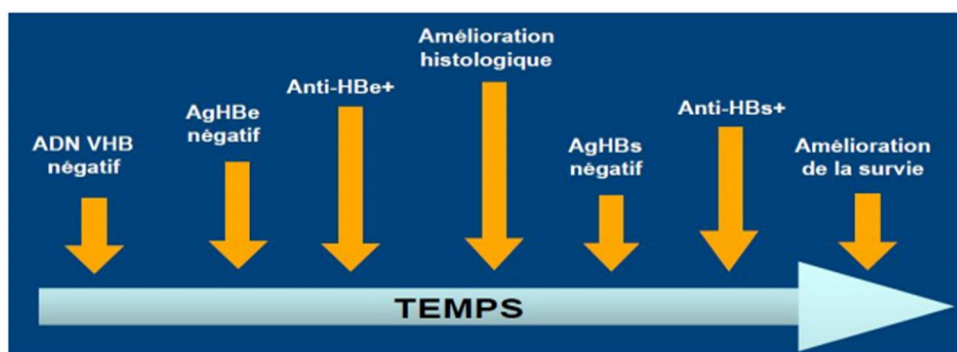


Figure 9 : Objectifs de traitement de l'Hépatite virale B chez les malades Ag HBe négatif.

2. Moyens thérapeutiques :

Nous disposons actuellement de deux groupes de molécules pour le traitement de l'HVB: (Tableau 2)

- Premier groupe : Les interférons standards et pégylés : $\alpha 2a$ et $\alpha 2b$ (Il faut noter que l'INF pégylé 2b n'a pas d'AMM)
- Deuxième groupe :
 - Les analogues nucléosidiques : la Lamivudine, l'Entécavir, la Telbivudine, la Clévudine.
 - Les analogues nucléotidiques : l'Adéfovir ,et le Ténofovir.

Tableau 2 : Traitements de l'hépatite chronique B : Molécule, nom commercial et posologie

Molécule	Nom commercial	Posologie
Interféron alpha-2a	Introna	5MU 3 ^x /sem
Interféron pégylé alpha-2a	Pegasys	180ug/sem
Lamivudine	Zeffix	100mg/jr
Adéfovir	Hepsera	10mg/jr
Entecavir	Baraclude	0,5-1mg/jr
Telbivudine	Sebivo	600mg/jr
Ténofovir	Viread	300mg/jr

a. Interféron standard (IFN) :

L'IFN est une cytokine qui présente plusieurs mécanismes d'action antivirale :

- Un effet antiviral direct en inhibant les ARN viraux et en activant des enzymes possédant une activité antivirale comme la 2-5 oligoadénylate synthétase et une protéine K (PKR) [33].
- Une activité immunostimulante par l'augmentation de l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe 1 et la stimulation de l'activité des lymphocytes T auxiliaires et des cellules Natural Killer [34]
- L'IFN induit également une réduction précoce de la réplication virale.

L'administration de l'IFN se fait par voie sous-cutanée. Les doses recommandées pour l'adulte sont de 5MU par jour ou 10 MU trois fois par semaine.

Effets secondaires : sont fréquents, nombreux, mais généralement peu graves et réversibles à l'arrêt du traitement et similaires à ceux de l'interféron pégylé. L'IFN standard n'est plus utilisé actuellement, il est remplacé par l'Interféron pégylé.

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

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

La pégylation de l'interféron diminue la clairance rénale du médicament, prolonge sa demi vie et augmente sa concentration plasmatique ; de ce fait une injection sous-cutanée par semaine suffit (à raison de 180 µg/semaine pour le Pegasys©) pour une durée de 48 semaines.

Les inconvénients de l'Interféron sont l'administration sous-cutanée et la fréquence des effets secondaires.

c. Les analogues de nucléos(t)ide :

Les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques permettent d'inhiber la transcriptase inverse du VHB par l'intermédiaire de deux mécanismes différents:

- L'inhibition compétitive avec les nucléosides endogènes et la terminaison prématurée de la synthèse de la chaîne d'ADN naissante (Figure 10).
- La mise en compétition des nucléosides naturels avec les analogues de nucléosides inhibe leur fixation au site de liaison des nucléotides de la transcriptase virale.

Par la suite, les molécules antivirales sous forme triphosphate vont interagir avec le site catalytique

YMDD de la polymérase virale et seront incorporées dans la chaîne d'ADN virale naissante.

L'efficacité inhibitrice de ces molécules dépend de leur capacité à être captées par la cellule et à être phosphorylées par les kinases cellulaires, du degré de compétition avec les nucléosides cellulaires naturels et de leur efficacité de liaison avec l'enzyme virale. Cela explique les différences de spécificité et de sélectivité entre les différents analogues nucléos(t)idiques. [35]

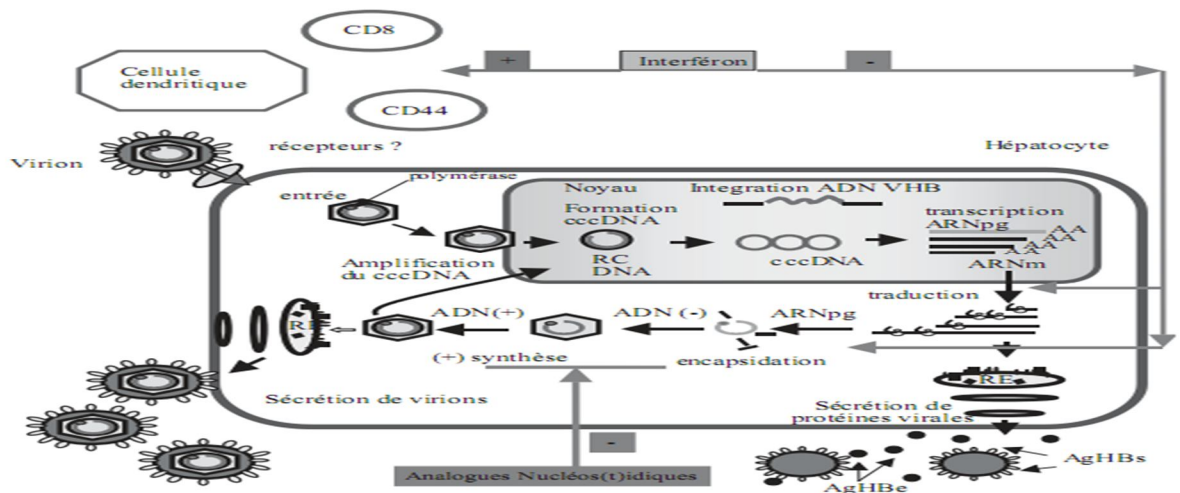


Figure 10 : Cycle de réplication virale et site d'action des analogues nucleos(t)idiques. [36]

◆ Entécavir ou Baraclude©

- **Structure et mode d'action :**

L'entécavir est un L-analogue de cyclo pentyl guanosine qui inhibe de manière spécifique la polymérase du VHB en entrant en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme, le triphosphate de déoxyguanosine, et en inhibant ses trois activités fonctionnelles :

- 1) L'amorçage.
- 2) La transcription inverse du brin négatif à partir de l'ARN messenger pré-génomique.
- 3) La synthèse du brin positif de l'ADN du VHB.

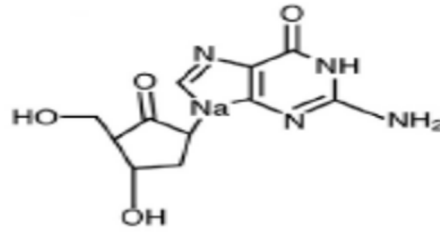


Figure 11 : Structure biochimique de l'entécavir [37].

- **Pharmacocinétique :**

Absorption

Après administration par voie orale à des sujets en bonne santé, l'entécavir est rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale étant atteinte après 0,5 à 1,5 heure.

L'administration de 0,5 mg de BARACLUDE par voie orale en même temps que les repas entraîne un retard dans l'absorption (1,0-1,5 heure avec repas vs 0,75 heure à jeun), une baisse de la C_{max} de 44 %-46 % . Par conséquent, BARACLUDE devrait être pris à jeun (au moins 2 heures après un repas et 2 heures avant le repas suivant)

Distribution

À partir des paramètres pharmacocinétiques de l'Entécavir après administration par voie orale, il a été estimé que son volume de distribution apparent était supérieur au volume total d'eau corporelle, ce qui laisse entendre que le médicament est largement distribué dans les tissus.

Métabolisme

Le métabolisme de l'Entécavir a été étudié in vitro et in vivo. L'Entécavir n'est pas un substrat, un inhibiteur ou un inducteur du système enzymatique du

cytochrome P450 (CYP450). Après l'administration de ¹⁴C-entécavir chez des sujets humains et des rats, aucun métabolite oxydatif ou acétylé n'a été détecté.

Excrétion

Après avoir atteint sa valeur maximale, la concentration plasmatique de l'Entécavir décroît de manière bi-exponentielle et la demi-vie d'élimination finale est d'environ 128 à 149 heures.

L'Entécavir est en grande partie éliminé par les reins, la récupération urinaire du médicament sous forme inchangée à l'état d'équilibre allant de 62 % à 73 % de la dose administrée.

- **Posologie et administration :**

La dose de BARACLUDE généralement recommandée en cas d'infection chronique par le VHB chez les adultes et les adolescents de 16 ans ou plus est de 0,5 mg, une fois par jour. L'administration antérieure d'autres analogues (Lamivudine ou Adefovir) et la présence concomitante dans le génome viral des mutations de résistance à la Lamivudine accélèrent la survenue d'une résistance complète à l'Entécavir.

Les posologies recommandées sont de 1 mg/j pour ceux ayant une résistance à un autre analogue et chez le cirrhotique.

Un ajustement posologique est recommandée chez les patients insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est < 50ml/min, y compris les hémodialysés chroniques.

Tableau 3: Posologie recommandée d'Entécavir chez les patients insuffisants rénaux.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose habituelle (0,5mg)	Resistance a la Lamivudine ou cirrhose
≥ 50	0,5mg/jr	1mg/jr
30 a <50	0,5mg toutes les 48heures	1mg toutes les 48heures
10 a <30	0,5mg toutes les 72heures	1mg toutes les 72heures
<10	0,5mg tous les 7jours	1mg tous les 7 jours

La solution orale BARACLUE contient 0,05 mg d'entécavir / ml. Par conséquent, 10 ml de la solution orale procure une dose de 0,5 mg d'entécavir et 20 mL, une dose de 1 mg.

- **Efficacité**

L'efficacité de l'Entécavir est en effet spectaculaire puisqu'il permet une viro-suppression optimale avec un taux de négativation de la charge virale allant de 89% a 96% à 1an de traitement.

L'Entécavir est un puissant analogue ayant une forte barrière génétique et un profil de résistance très favorable. (Figure 12)

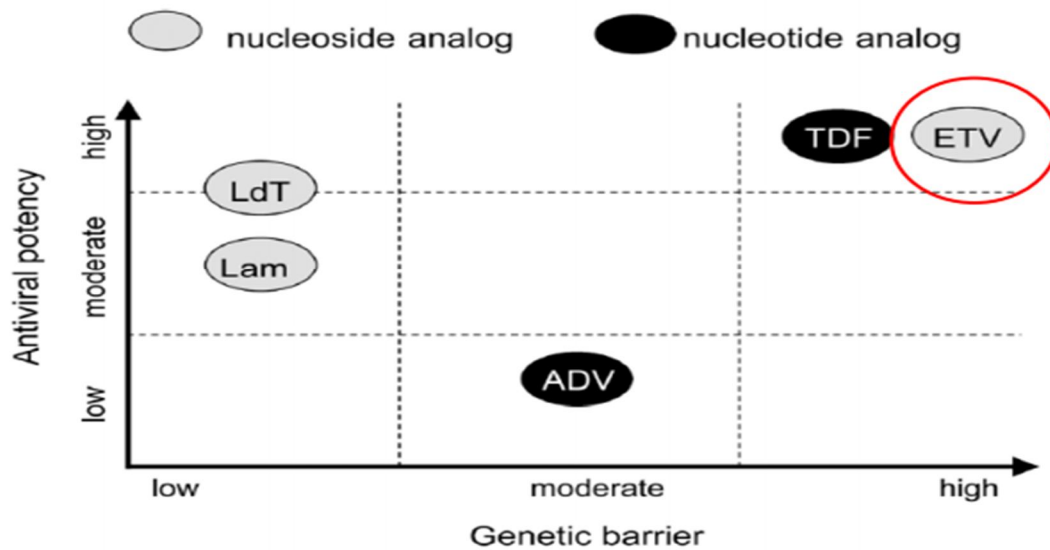


Figure 12 : Classification des différents analogues en fonction de leur puissance antivirale et leur barrière génétique.

- **Tolérance**

Sa tolérance est excellente, néanmoins, quelques effets indésirables ont été rapportés dans la littérature à savoir :

l'Acidose lactique: Tous les analogues peuvent être responsables de mitochondriopathies à l'origine d'acidose lactique [38,39]

Une surveillance accrue serait donc nécessaire des sujets ayant une cirrhose sévère traités par Entécavir avec l'évaluation régulière de la lactatémie.

La Tumorigénicité : L'Entécavir serait associé, à la survenue de tumeurs malignes rapportées dans des modèles animaux : les adénomes et des carcinomes pulmonaires, des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires, des

tumeurs vasculaires, des tumeurs gliales et des tumeurs cutanées. Jusqu'à présent, aucun sur-risque particulier n'a été observé. [38]

-De nombreux autres analogues nucléosidiques sont en cours de développement. Par exemple l'emtricitabine (FTC), la clévidine (L-FMAU) [3].

Au Maroc, Lamivudine, Adéfovir, Telbivudine et Entécavir sont disponibles alors que le Ténofovir n'est pas encore commercialisé pour le traitement de l'HVB.

Définitions des réponses virologiques aux analogues : [49]

- **La non réponse primaire** est définie par une baisse de moins de 1 log¹⁰ UI/ml de l'ADN du VHB entre le début et le troisième mois de traitement.
- **La réponse virologique** est définie par un ADN du VHB indétectable par les tests de PCR en temps réel, elle est généralement évaluée tous les 3 mois à 6 mois en fonction de la sévérité de la maladie hépatique et le type de l'analogue.
- **La réponse virologique partielle** est définie par une diminution de plus de 1 log¹⁰ UI/ml de l'ADN du VHB qui reste détectable par les tests de PCR en temps réel après au moins 6 mois de traitement chez des malades compliants.
- **La réponse virologique soutenue** est définie par une charge virale inférieure à 2 000UI/ml pendant au moins 12 mois après la fin du traitement.
- **La réponse virologique complète** est définie par une réponse virologique soutenue avec une perte de l'Ag HBs.

- **L'échappement virologique** est défini par une augmentation vérifiée de l'ADN du VHB de 1 log¹⁰
- UI/ml par rapport au nadir (valeur la plus basse) de l'ADN VHB durant le traitement ; il précède habituellement l'échappement biochimique caractérisé par une augmentation de l'activité des ALAT
- **La résistance du VHB aux analogues nucléos(t)idiques** est caractérisée par une sélection des variants du VHB qui présentent des substitutions d'acides aminés leur conférant une diminution de la sensibilité aux analogues.
- **La réponse histologique** est définie par la baisse de l'activité nécrotico - inflammatoire de 2 points (score Ishak) sans aggravation de la fibrose.

3. Indications thérapeutiques :

Elles sont généralement les mêmes pour les malades Ag HBe positif ou négatif.

Elles sont basées principalement sur la combinaison de trois critères :

- Le niveau de la charge virale.
- L'activité des transaminases
- La sévérité de l'activité et de la fibrose hépatiques.
- Le traitement est indiqué selon les recommandations de l'EASL 2012 :
- Chez les malades ayant un ADN du VHB > 2000UI/ml et des lésions histologiques significatives (>A1 ou >F1) indépendamment du niveau des ALAT.

- Chez les malades ayant un ADN du VHB $> 20\ 000$ UI/ml et des ALAT $>2N$ sans nécessité de biopsie.
- Chez les malades cirrhotiques ayant un ADN du VHB détectable quel que soit sa valeur, et quelque soit la valeur des transaminases [8-9].



Matériel et méthodes

A. Cadre d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective transversale d'une série de 40 patients atteints d'HVB chronique , traités par Entecavir (pendant 3ans minimum) et suivis au service de Gastro-entérologie 1 de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, durant la période (2011-2015).

Les buts de ce travail sont d'analyser les indications de l'Entecavir et d'évaluer les résultats du traitement par l'Entécavir au cours des hépatites virales B chroniques.

B. Critères d'inclusion :

Ont été inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans ayant une hépatite chronique virale B, et chez qui l'indication d'un traitement antiviral a été retenue conformément aux recommandations internationales et qui sont une charge virale supérieure à 2000 UI/l (approximativement 10 000

copies/ml), et/ou une activité de l'ALAT supérieure à la limite supérieure de la normale , et la biopsie hépatique montrant une activité nécrotico-inflammatoire et/ou une fibrose modérée à sévère en utilisant un système de score standardisé (au moins un grade A2 ou un stade de fibrose F2 selon la grille de METAVIR), avec un recul minimum de 24 semaines de traitement.

C. Critères d'exclusion :

➤ Ont été exclus :

- Les patients co- infectés par l' HVD, HVC ou HIV.
- Les patients ayant un recul thérapeutique insuffisant (<3 ans de traitement par l'Entecavir).

- Ainsi que les patients atteints d'hépatite virale B chronique insuffisants rénaux ou hémodialysés chroniques.
- Les paramètres pré-thérapeutiques recueillis sont :
- ◆ Paramètres cliniques :
 - L'âge
 - Le sexe,
 - L'IMC,
 - Les circonstances de découverte.
 - ◆ Paramètres biologiques et histologiques :
 - Les profils sérologique, biologique (valeur des ALAT), et virologique (charge virale initiale par PCR en temps réel).
 - Les lésions histologiques : la ponction biopsie hépatique (score de METAVIR)
 - TP
 - Numération formule sanguine (NFS)
 - Urée, créatinine.
 - Sérologies de l'hépatite virale C, de l'hépatite virale D et HIV(recherche d'une coinfection).
 - Dosage de TSH.
 - ◆ Paramètres morphologiques :
 - Une échographie abdominale.

- FOGD au stade de cirrhose.
- ◆ Evaluation de l'efficacité du traitement par Entecavir principalement par :
 - La charge virale et le taux d'ALAT a la 12eme semaine de traitement(S12), S24,S48,S72,S96,S144.
- ◆ Une fiche d'exploitation a été établie dans ce sens.(Annexe 1)

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

✱ Nom et Prénom :

Sexe : M

F

Age :

Téléphone :

✱ Comorbidite : Diabete

HTA

Co-infection : HVC HIV HVD

✱ Circonstances de découverte :

Asymptomatiques

Dépistage

Asthénie

Ictère

Autres

✱ Examen clinique :

Poids : taille : IMC :

Signes d'hépatopathie chronique :

Hépatomégalie

CVC

Splénomégalie

Angiomes stellaires

Autres :

✱ Biologie :

Profil sérologique de l'HVB :

Ag HBs Ac anti HBs

AgHBe Ac anti HBe

AND HVB Ac anti HBc

Mutant pré-core Sauvage

Antigenémie HBs:

ALAT ASAT

✱ PBF: Score de Metavir: A F

✱ Echographie abdominale :

✱ FOGD : VO oui non

✱ Bilan pré-thérapeutique :

NFS : Hg=

GB=

PLT =

Glycémie a jeun :

TP :

TSH :

Bilan rénal :

* Indications du traitement de l'HVB :

- ADN HVB >2000 UI/ml + hépatite chronique active >A1 et/ou F1
- ADN HVB >20 000UI/ml +ALAT>2N (quelque soit le stade A F)
- Cirrhose +quelque soit la charge virale

* Traitement antérieur : INF peg oui non

Autre analogue :

* Date de début de traitement par Entecavir :

* Suivi sous Entecavir :

	S0	S12	S24	S48	S72	S96	S144
ALAT							
Créatinine (mg/l)							
Charge virale							
Antigenémie HBs							
Histologie							

* Effets secondaires :



Résultats

A. Données épidémiologiques:

1. Age au début du traitement:

L'âge moyen des malades était de 43 ans avec des extrêmes d'âge de [20ans et 66ans]

La tranche d'âge prédominante était entre 41ans et 50ans. (Figure 13)

2. Répartition selon le sexe :

A l'étude de la population considérée, on note une prédominance masculine de l'ordre de 75% (n= 30).

Le sexe ratio hommes sur femmes est de 3. (Figure 13)

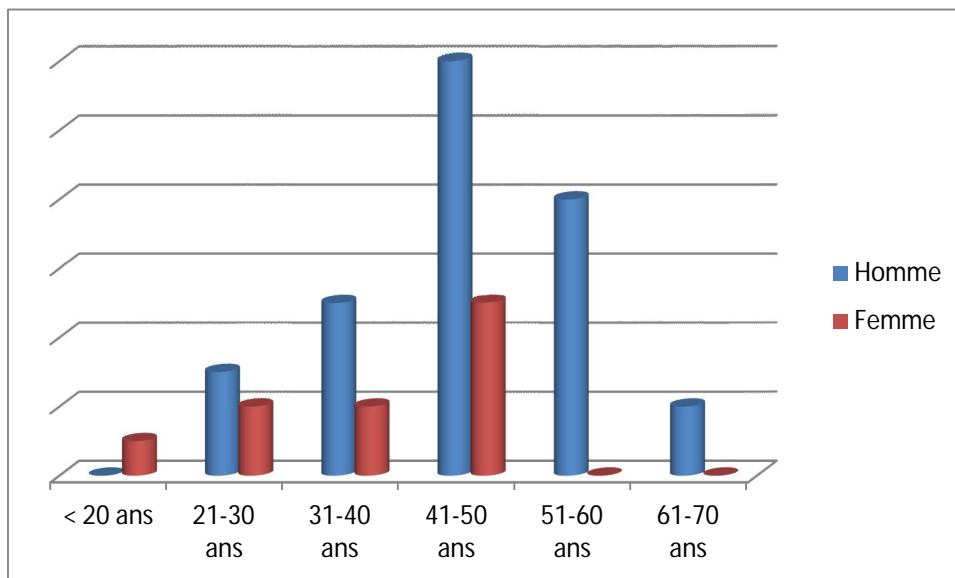


Figure 13 : Répartition des malades en fonction de l'âge et du sexe

3. Circonstances de découverte :

80% des patients étaient asymptomatiques. Le portage chronique de l'Ag HBs était découvert chez 62,5% de ces malades lors d'un bilan de dépistage, et chez 17,5% lors d'un bilan de cytolyse.

Seuls 20% des patients étaient symptomatiques, il s'agissait d'une asthénie chez 12% des malades et d'un ictère chez 8% des cas.(Figure 14)

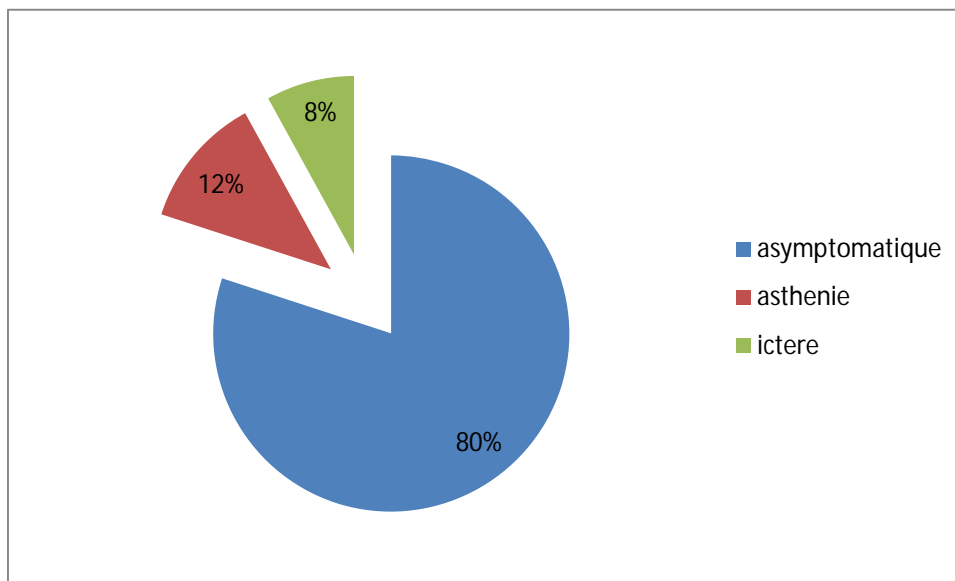


Figure 14: Circonstances de découverte de l'hépatite virale B.

B. Données pré- thérapeutiques :

1. Profil biologique :

La cytolyse a été rapportée chez 27,5% des malades avec des valeurs maximales allant jusqu'à 7 fois la normale : 22,5% avait une cytolyse variant entre 1.5 et 4 fois la normale, et 5% avaient une cytolyse importante dépassant 4 fois la normale. (Figure 15)

Les signes d'insuffisance hépatocellulaire : baisse du TP, et de l'albuminémie, ont été rapportés chez 10% des malades et étaient tous des cirrhotiques.

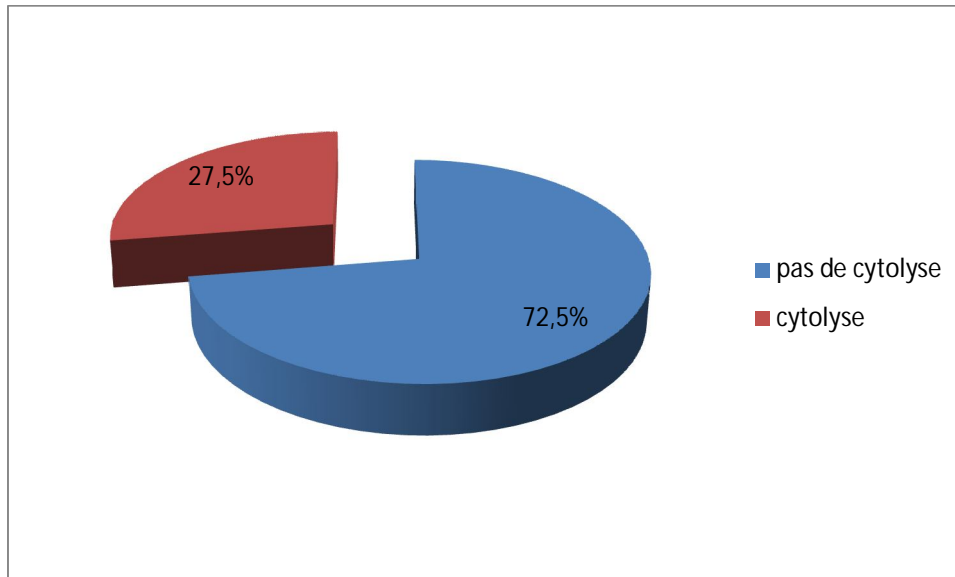


Figure 15: Profil biologique des malades

2. Profil sérologique :

Trente-sept malades, soit (92,5%) avaient un profil mutant pré-core, alors que seuls 7,5% des malades avaient un profil sauvage (n=3). (Figure 16)

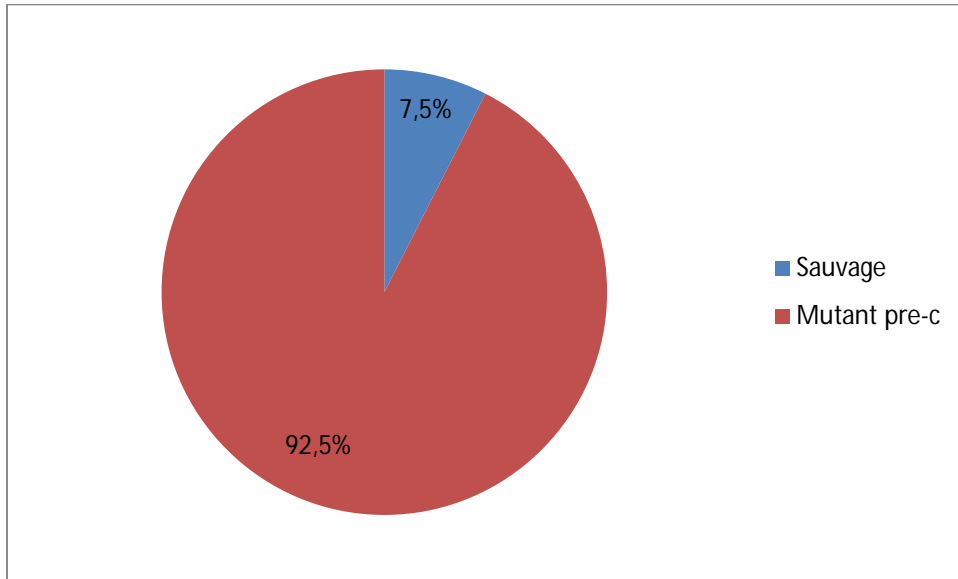


Figure 16 : Profil sérologique des malades

3. Profil virologique :

La réplication virale a été estimée par la quantification du génome du VHB par PCR en temps réel (test AMPLICOR de ROCHE).

72,5% des patients avaient une charge virale comprise entre 2.000 et 10.000.000Ui/ml (7 log), 25% avaient une charge virale inférieure à 2.000Ui/ml, et 2,5 % présentaient une forte charge virale. (Figure 17)

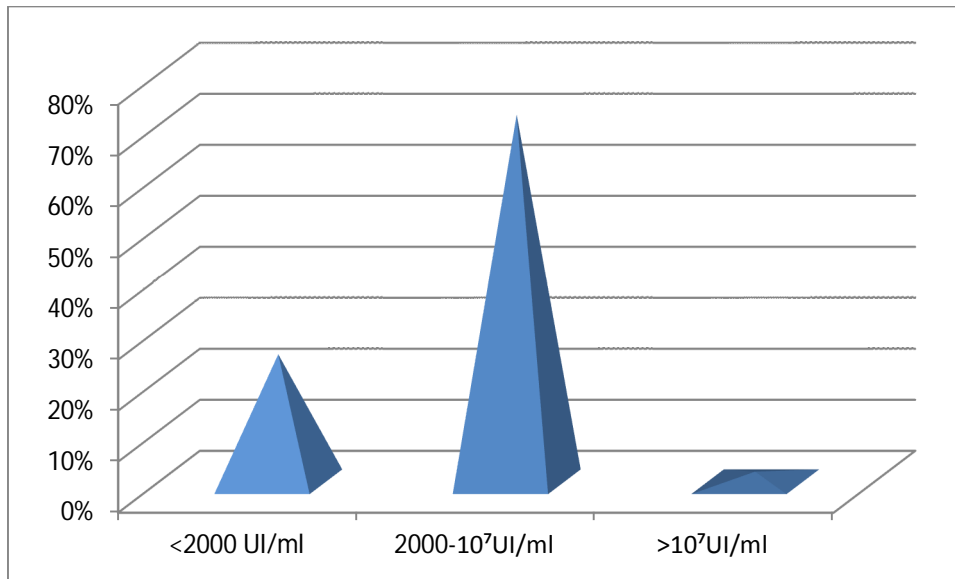


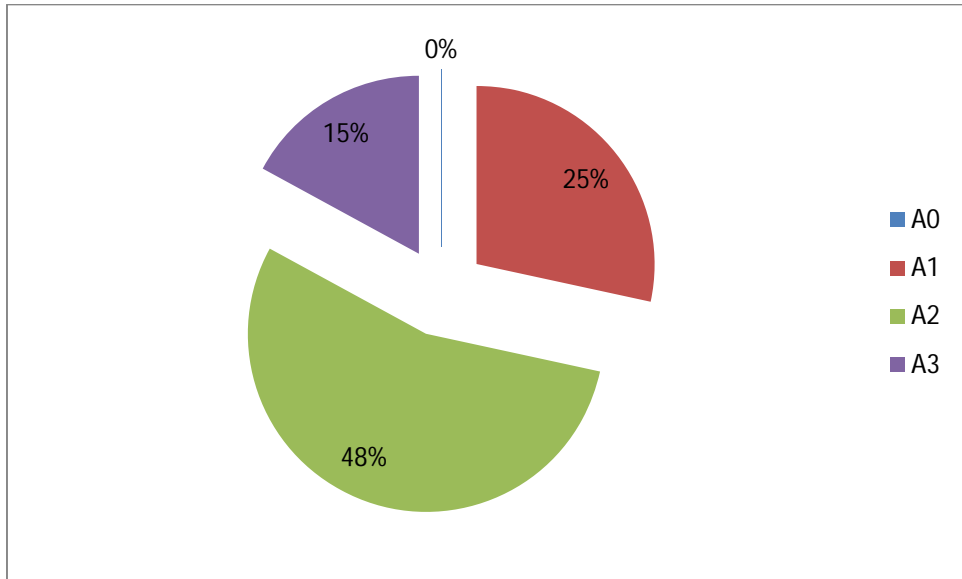
Figure 17 : Profil virologique des malades.

4. Profil histologique :

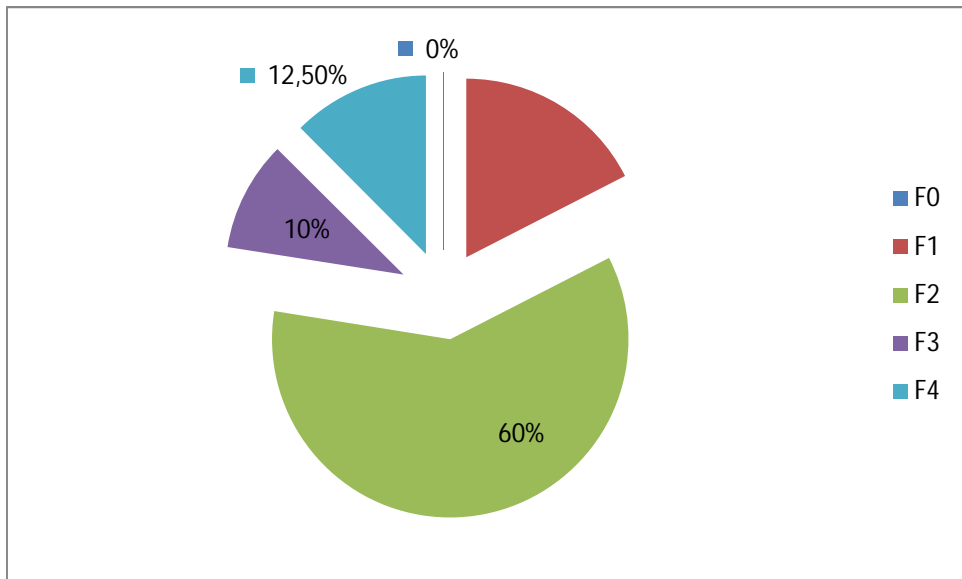
Le degré d'atteinte hépatique a été apprécié par l'histologie chez tous nos malades. Le score de METAVIR a été utilisé pour préciser le degré d'activité histologique et de fibrose.

La répartition de l'activité histologique (A) et de la fibrose (F) chez les patients selon le score de METAVIR était comme suit :

A0	A1	A2	A3
0%	25%	48%	15%



F0	F1	F2	F3	F4
0%	17,5%	60%	10%	12,5%



12,5% des patients étaient cirrhotiques.

5. Statut initial des patients :

Dans 32% des cas, les patients étaient naïfs, alors que les rechuteurs ou non répondeurs à l'interféron ou autre analogue représentaient 68%.

On distingue 2 groupes de non-répondeurs : (30%)

Groupe 1 : Patients non répondeurs a un traitement analogue :Lamivudine, Adefovir (12,5%)

Groupe 2 : Patients non répondeurs à l'interféron. (17,5%)

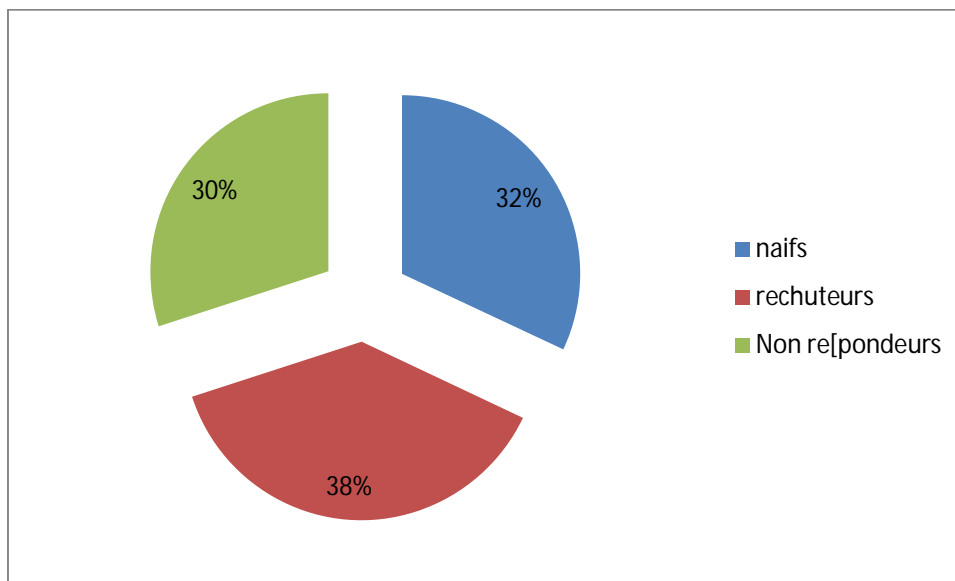


Figure 18: Statut initial des malades par rapport à un traitement antérieur.

C. Traitement par Entecavir :

1. Dose et durée :

32% des malades de notre série étaient naïfs et étaient mis sous 0,5mg/jour d'Entecavir.

Ceux ayant résisté a d'autres analogues ou ayant une cirrhose ont reçu 1mg/jour d'Entecavir pour une durée minimale de 3ans de traitement.

2. Efficacité du traitement par Entecavir:

❖ Réponse virologique à S12 :

- La négativation de la charge virale a été obtenue chez 21 /40 malades
- Le taux d'ALAT s'est normalisé chez 72% des malades.
- 15% des malades avaient une non réponse primaire à l'Entecavir.

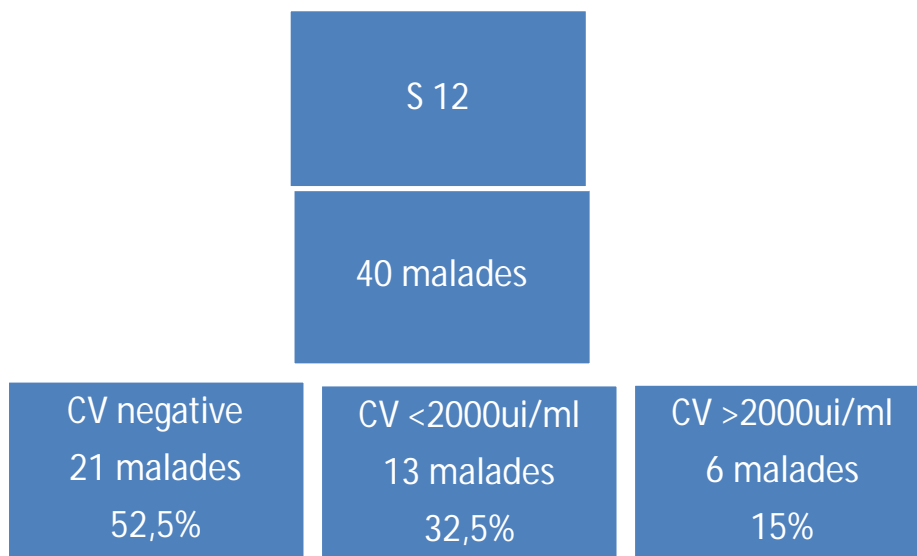


Figure 19 : Réponse virologique des malades de notre série après 12 semaines de traitement par Entecavir.

❖ Réponse virologique à S24 :

- La négativation de la charge virale a été obtenue chez 29/40 malades soit 72,5%.
- Le taux d'ALAT s'est normalisé chez 81% des patients.

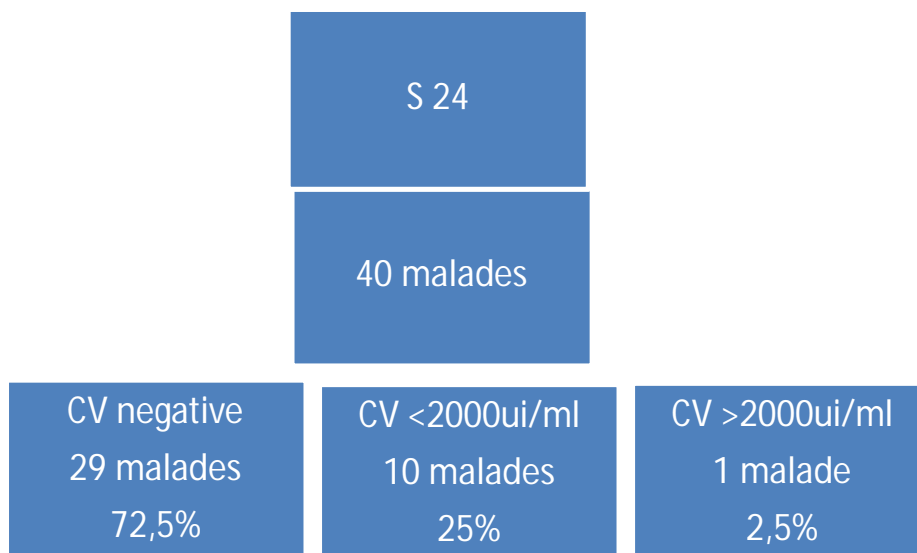


Figure 20 : Réponse virologique des malades de notre série après 24 semaines de traitement par Entecavir.

❖ **Réponse virologique à S48 (1an) :**

- La négativation de la charge virale a été obtenue chez 34/40 malades
- Le taux d'ALAT s'est normalisé chez 90% des patients.

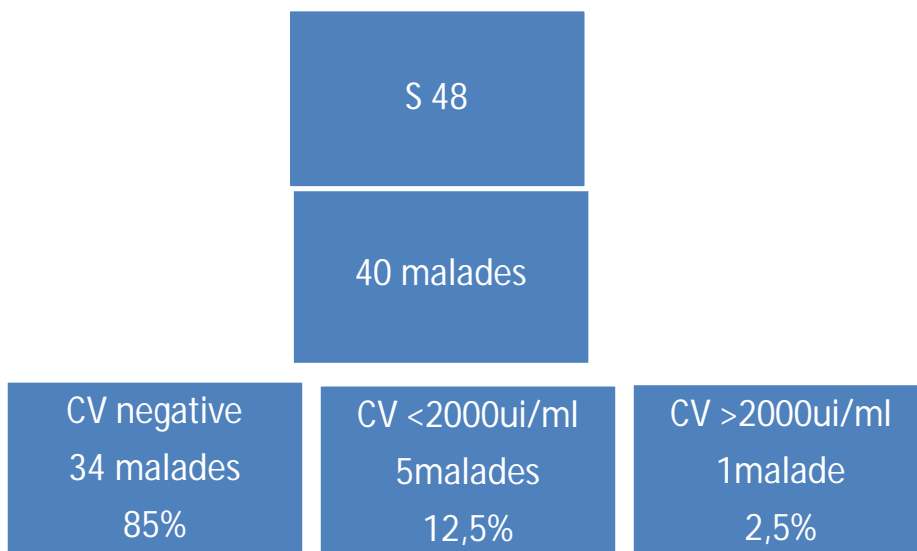


Figure 21 : Réponse virologique des malades de notre série après 48 semaines de traitement par Entecavir.

❖ **Réponse virologique à S72 (1an et demi)**

- 38 malades parmi 40 avaient une charge virale négative.
- 100% des malades, avaient un taux d'ALAT normal.

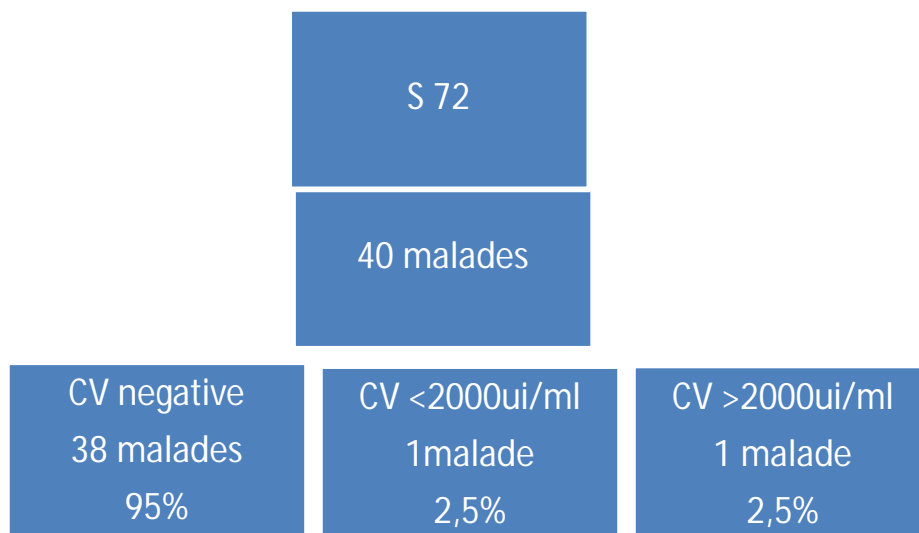


Figure 22 : Réponse virologique des malades de notre série après 72 semaines de traitement par Entecavir.

❖ **Réponse virologique à S96 (2ans)**

- La négativation de la charge virale a été obtenue chez 97,5% des malades

❖ **Réponse virologique à S144 (3ans)**

- La négativation de la charge virale était chez 97,5% des malades.

Tableau 4 : Réponse virologique et biologique à l'Entecavir dans notre série en fonction du recul thérapeutique.

Recul thérapeutique	S12	S24	S48 (1an)	S72 (1an et demi)	S96 (2ans)	S144 (3ans)
Négativation de la CV	21/40	29/40	34/40	38/40	39/40	39/40
pourcentage	52,5%	72,5%	85%	95%	97,5%	97,5%
Normalisation du Taux d'ALAT	8 /11	9/11	10/11	11/11	11/11	11/11
Pourcentage	72%	81%	90%	100%	100%	100%

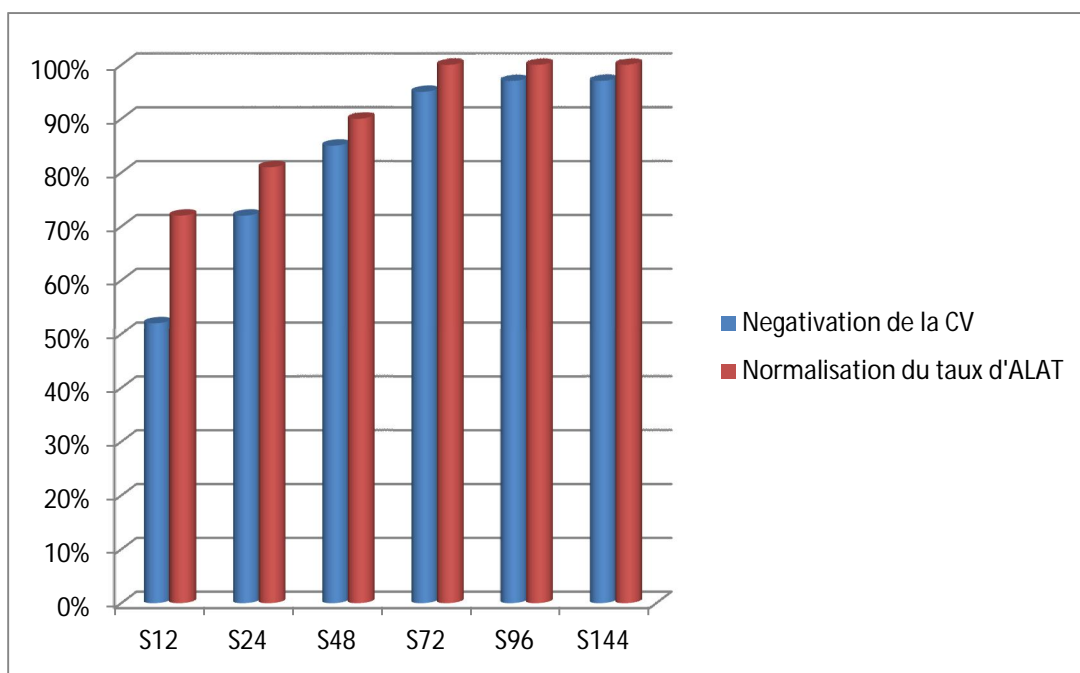


Figure 23 : Réponse virologique et biologique à l’Entecavir dans notre série en fonction du recul thérapeutique.

3. Tolérance

- Il n’a pas été rapporté d’effets indésirables sous Entecavir dans notre série.



Discussion

Le traitement de l'hépatite virale B a connu des progrès importants ces dernières années, surtout après l'avènement des analogues nucléotidiques ou nucléosidiques, permettant une viro-suppression optimale.

L'Entecavir, analogue de 2^{ème} génération, ayant une forte barrière génétique, a amélioré la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique B.

C'est un analogue structural de la guanosine nucléoside qui inhibe la transcriptase inverse in vitro et en culture cellulaire. Il a une activité inhibitrice spectaculaire de la réplication virale qui se traduit par une diminution de l'ADNccc intra-hépatique et une réduction significative du risque de CHC.

Des essais cliniques de phase II et III ont conduit à une AMM aux USA et une AMM en Europe en Juillet 2006 sous le nom de Baraclude®.

L'efficacité antivirale de l'Entecavir s'accompagne d'une amélioration biochimique et histologique, et de la séroconversion HBe.

Sa tolérance est excellente et son profil de résistance est satisfaisant.

Le processus d'échappement à l'Entécavir est lent et le mécanisme de résistance à cet antiviral s'avère plus complexe car plusieurs mutations seraient nécessaires à l'apparition des souches résistantes.

Notre série comporte 40 malades porteurs chroniques du VHB, suivis en consultation d'hépatologie à l'HMIMV, ont pu bénéficier d'un traitement par Entecavir, soit en première intention ou en deuxième intention après contre-indication ou non réponse à l'INF ou résistance à d'autres analogues.

A. Paramètres épidémiologiques :

75% des patients de notre série étaient de sexe masculin. Ainsi, les hommes sont les plus exposés à l'infection chronique par le VHB.

La moyenne d'âge chez nos patients est de 43 ans en concordance avec les données de la littérature [58-60] reflétant la contamination fréquente au Maroc des jeunes et l'évolution à bas bruit de cette affection, ce qui souligne l'intérêt du dépistage et de la vaccination ciblant surtout les jeunes.

B. Paramètres cliniques et paracliniques :

1. Clinique

La découverte du portage de l'Ag HBs était le plus souvent fortuite ; la plupart de nos malades (80%) étaient des porteurs asymptomatiques ou avaient une hépatite chronique. 12,5% des malades étaient cirrhotiques, ceci reflète l'histoire naturelle de l'infection par le VHB. [40-41].

2. Biologie :

➤ Transaminases:

Une bonne réponse à l'Entecavir est corrélée à une activité sérique des ALAT $\geq 3N$ en pré-thérapeutique. 72,5% des patients dans notre série avaient un taux normal d'ALAT, mais une charge virale élevée et la présence de lésions histologiques significatives qui ont conduit à proposer le traitement par Entecavir chez ces patients à transaminases normales en pré-thérapeutique.

➤ Profil sérologique.

Dans notre série, 92,5% des malades ont un profil de virus mutant pré-core.

L'Ag HBe négatif dans l'HVB est une forme potentiellement sévère et progressive de l'hépatite virale chronique B qui domine dans certaines régions du monde : le sud de l'Europe et le pourtour méditerranéen, le moyen Orient et l'Asie où la prévalence est de l'ordre de 30%-80% comparée à l'Europe du nord et aux Etats Unis où elle est seulement de 10%-40% . [42-43]

Au Maroc, les études épidémiologiques réalisées ont démontré la prédominance du virus de l'hépatite B mutant [44,45]. Ces données sont en harmonie avec le profil recueilli chez les malades de notre série hospitalière.

3. Virologie :

La majorité des patients dans notre travail avaient une charge virale initiale < 7log. Ceci rejoint les caractéristiques virologiques des hépatites chroniques a mutant pré-C, dans lesquelles le taux d'ADN du VHB sérique est plus faible que celui des hépatites chroniques Ag HBe positif.

Les hépatites chroniques à mutant pré-c se caractérisent par une réplication virale souvent fluctuante avec des périodes de recrudescence entraînant une nécrose hépatocytaire, entrecoupées de périodes de rémission à réplication faible ou nulle.

4. Histologie :

La plupart des patients (70%) avaient un score de fibrose modéré à sévère (F2, F3). Ceci rejoint les données de certaines études qui décrivent des lésions de fibrose plus marquées chez les malades avec une hépatite chronique à mutant pré-core. [48]

La proportion de la cirrhose serait particulièrement élevée dans ces hépatites à mutant pré-c. Dans notre série, 12,5 % des patients avaient une cirrhose.

C. Traitement par Entecavir:

1. Indications : [49]

Dans notre série, l'indication du traitement de l'Hépatite virale B était posée en conformité avec les recommandations internationales : 80% des cas avaient un ADN viral > 2000 UI/ml avec des lésions histologiques significatives, 7,5% avaient un ADN viral > 20 000 UI/ml avec ALAT > 2N, et 12,5% des patients étaient cirrhotiques avec un ADN viral détectable.

a. Hépatite chronique B avec Ag HBe positif:

Chez ces malades, l'interféron pégylé peut être envisagé en première intention, notamment lorsqu'il existe des critères favorables pré-thérapeutiques de réponse au traitement qui sont : une charge virale faible (ADN du VHB inférieur à 2×10^8 UI/ml), une activité élevée de l'ALAT (supérieure à 2-5 N), les génotypes A et B et un score élevé d'activité sur la biopsie hépatique (au moins A2).[50-54]

Cependant, ses indications sont limitées, et les résultats du traitement sont insatisfaisants (RVS chez 20 à 30% des malades).

Afin d'optimiser la réponse virologique et de minimiser le risque d'effets secondaires, les analogues Nucléot(s)idiques restent la meilleure option thérapeutique.[30]

L'Entécavir et le Ténofovir sont le traitement de première intention chez ces patients, avec une activité antivirale puissante, un risque très faible de résistance, et une bonne tolérance.

Dans cette situation, un traitement de longue durée peut induire une séroconversion HBe et une rémission virologique prolongée chez presque tous les patients adhérents au traitement.

Différents essais cliniques de traitements par l'INF pegylé alpha2a et analogues nucléo(s)idiques en monothérapie avaient démontré l'effet antiviral supérieur de ces analogues par rapport à l'INF pegylé. (Figure 24).

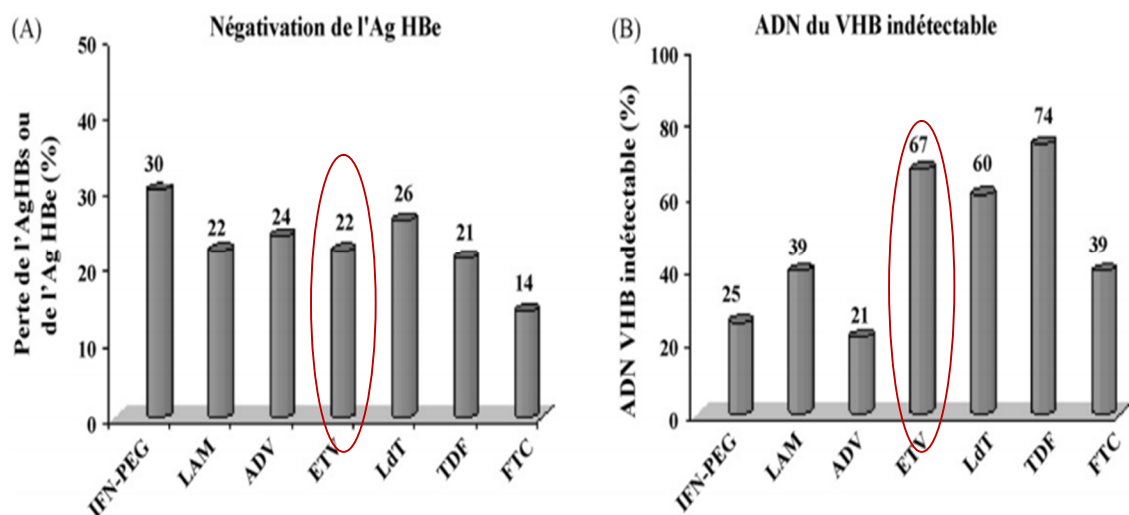


Figure 24 : Résultats à un an de traitement chez des patients Ag HBe positifs, de l'efficacité de différents antiviraux utilisés en monothérapie (négativation de l'Ag HBe (A), réponse biologique traduite par une charge virale VHB indétectable (B) [35].

b. Hépatite chronique B avec Ag HBe négatif :

Un traitement prolongé de plusieurs années paraît nécessaire et l'interféron pégylé n'apparaît pas comme une bonne option thérapeutique de première ligne.

Le traitement de première intention reposera donc sur la prescription des analogues de 2ème génération : l'Entécavir ou Ténofovir qui ont une excellente tolérance, induisent une suppression de la réplication virale, améliorent les lésions histologiques et préviennent la décompensation de la maladie.[55,56] (Figure 25).

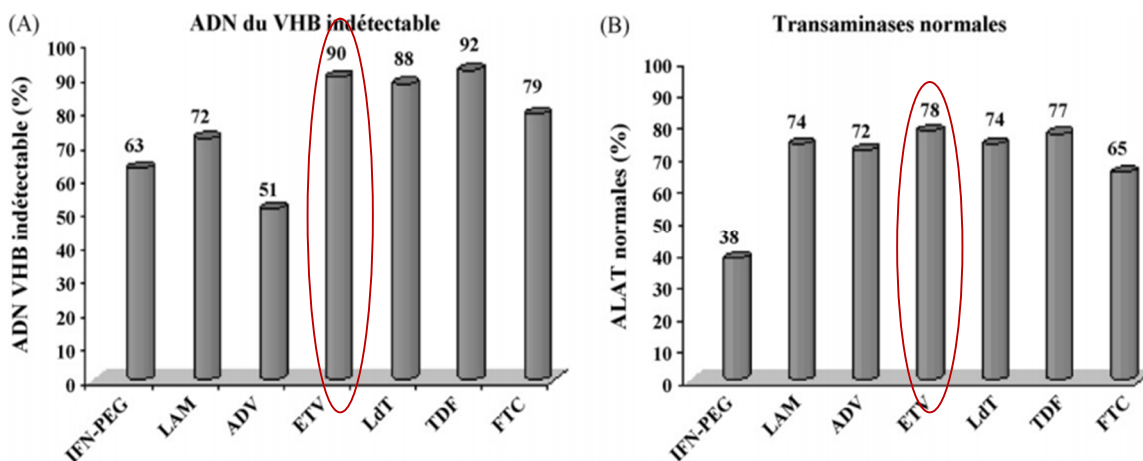


Figure 25 : Résultats à un an de traitement chez des patients Ag HBe négatifs, de la réponse virologique (une charge virale VHB indétectable)(A) ,de la réponse biochimique (normalisation des ALAT)(B).[35]

c. Traitement des patients atteints de cirrhose compensée : [49]

L'utilisation de puissants analogues nucléo(t)idiques avec un faible risque de résistance comme le Ténofovir ou l'Entécavir est particulièrement pertinente pour ce groupe de patients.

L'interféron pégylé peut être prescrit mais sous surveillance stricte car il augmente le risque de survenue des infections bactériennes, et peut entraîner la décompensation de la cirrhose.

La résistance doit être prévenue par l'ajout d'un second médicament sans résistance croisée si l'ADN du VHB est toujours détectable à la 48e semaine de traitement.

Dans notre série, les patients atteints de cirrhose compensée représentaient 12,5% (5 patients) Leur traitement a reposé sur l'Entecavir en première ligne à la dose de 1mg/jour avec une bonne réponse virologique et amélioration biochimique.

d. Traitement des malades avec cirrhose décompensée :

La maladie hépatique au stade terminal est une urgence. Le traitement est indiqué même si la charge

virale est faible dans le but de prévenir les réactivations récurrentes.

L'interféron pégylé est contre-indiqué.

Les analogues nucléos(t)idiques puissants avec un bon profil de résistance tel que l'Entécavir doivent être utilisés en première ligne à la dose de 1 mg/jr.

Les analogues modifient l’histoire naturelle de la cirrhose décompensée en augmentant la survie et en améliorant la fonction hépatique.(Figure 26)

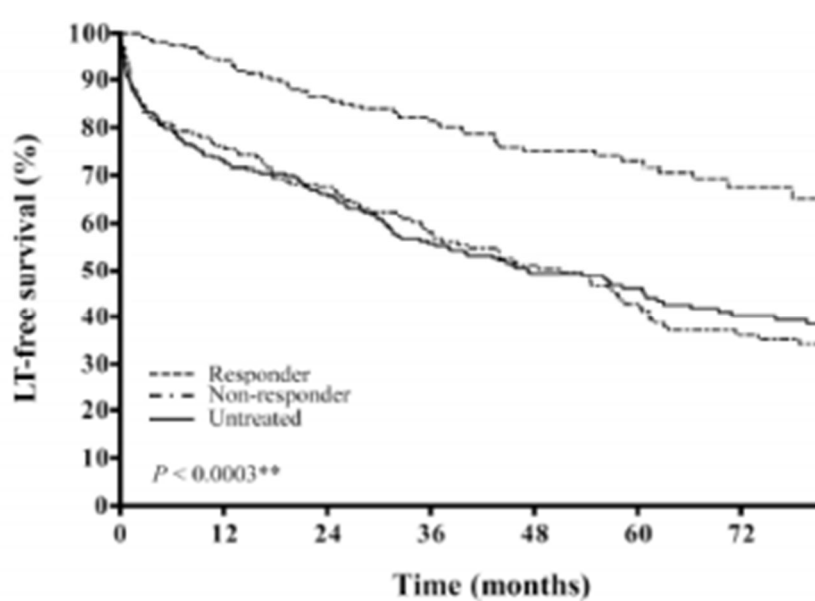


Figure 26 : Effet à long terme (augmentation de la survie) des analogues chez les patients ayant une cirrhose virale B décompensée. [57]

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

2. Efficacité thérapeutique :

a. Variation des ALAT et de la charge virale :

Luo et al ont suivi 230 ,214 ,180 ,142 ,88 ,42 ,11 patients présentant une hépatite B chronique naïfs pendant 3 , 6mois ,1 , 2,3,4 et 5 ans respectivement. 100% des patients avaient une charge virale indétectable et un taux d’ALAT normal a 5 ans de traitement.[58]

Nombre des patients	230	214	180	142	88	42	11
suivi	3 mois	6mois	1an	2ans	3ans	4ans	5ans
CV indétectable	67%	85%	89,4%	94%	95,5%	97%	100%
ALAT N	73%	85%	82%	89%	80%	85%	100%

ONO et al ont étudié 474 patients naïfs présentant une hépatite B chronique, associé a un profil sérologique de mutant pré-C chez 53 % des patients, traités par l'Entecavir pendant 4 ans. A 4 ans de traitement, 96 % des patients avaient normalisé l'activité des aminotransférases sériques. [59]

100% des patients Ag HBe négatif ont négativé l'ADN du VHB à 4ans de traitement.

Nombre de patients	403	281	165	73
Suivi	1 an	2 ans	3 ans	4 ans
ALAT normaux	96%	42%	38%	93%

Dans une étude randomisée, 101 malades ont reçu l'Entecavir pendant 3 ans. Plus de 90% des patients ont négativé leur charge virale au bout de 3 ans de traitement.[60]

Nombre des patients	222	188	101
Suivi	1an	2ans	3ans
CV indétectable	92%	43%	92,1%

Lampertico et al ont suivi 418 patients associés à un profil de virus mutant pré-core chez 83% des patients, traités par l'Entécavir pendant 4 ans. La réponse virologique et la réponse biochimique ont atteint respectivement 96% et 88% à 3 ans de traitement.[61]

Nombre de patients	de suivi	CV indétectable	ALAT normaux
418	1an	85%	81%
	3ans	96%	88%

La grande majorité des patients de notre série (72%) ont normalisé leur taux d'ALAT au 3 eme mois.Ce taux a atteint 100% à 1an et demi de traitement.

L'Entécavir a permis également l'inhibition de la réplication virale de façon rapide et spectaculaire.

Plus de 50% de nos malades ont négativé la CV au 3eme mois de traitement, qui semble être un bon marqueur de maintien d'une négativation d'ADN au long cours.

Le taux de réponse était encore plus important et la négativation de l'ADN de VHB à 1 an était de 85% dans notre série et rejoint les valeurs obtenues dans les autres séries qui allaient de 89% à 96%.

Concernant le taux de réponse à 2 ans et à 3ans, il est de 97,5% dans notre série, ces patients ont gardé un ADN négatif à 2 et 3ans de traitement par Entécavir. 1 seul cas de résistance est survenue à un an de traitement malgré une bonne compliance au traitement.

La comparaison des données de notre série avec les autres séries de la littérature montre des profils similaires (Tableau 5).

Tableau 5: Données épidémiologiques, virologiques et biochimiques des patients atteints d’HVB traités par Entecavir.

Auteurs	Nombre de patients	Age moyen	Suivi	Réponse biochimique	Réponse virologique
Yuen MF et al 2011(60)	101	45ans	3ans	90,4%	92,1%
Ono et al 2012 (59)	73	47ans	4ans	93%	96%
Wong GL et al 2012(62)	440	---	1an 3ans	--- ---	76,5% 88,3%
Lampertico et al 2012 (61)	418	58 ans	1an 3ans	81% 88%	85% 96%
Luo et al 2013 (58)	180	42ans	1an 3ans	82,8%% 80,7%	89,4% 95,5%
Notre série	40	43ans	1an 3ans	90% 100%	85% 97,5%

Dans des études pilotes Européennes et Asiatiques incluant respectivement 1162 et 1126 patients naïfs traités par l’Entecavir, on note une réponse virologique allant de 97% à 99% à 5 ans de traitement. (Figure 27)

1 seul cas de résistance à 3 ans de traitement, et 2 cas de résistance à 4 ans de traitement ont été rapportés respectivement dans ces études.[63-66].

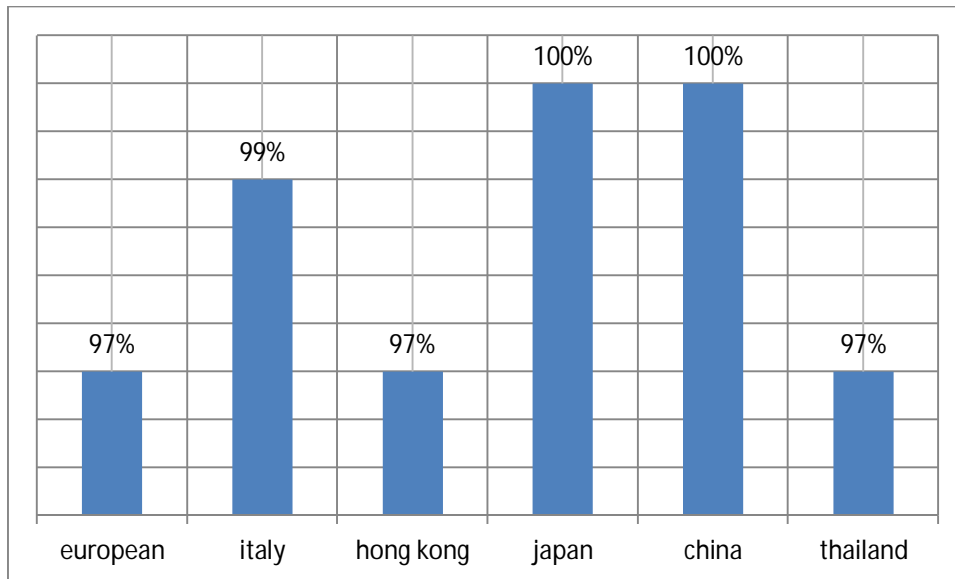


Figure 27 : Taux de suppression virologique a long terme chez les patients atteints d’HVB chronique naïfs traités par Entecavir .[58,59,63-66]

b. Critères de guérison et règles d’arrêt de l’Entecavir :

➤ **Séroconversion HBe:**

Une étude randomisée de phase III incluant 715 patients traités par 0,5mg/j d’Entécavir ou 100mg/j de Lamivudine a montré après un an de traitement, que l’Entécavir induisait un taux de réponse virologique (ADN du VHB indétectable), une réponse histologique et un taux de réponse biochimiques significativement supérieurs à la Lamivudine[35,67] . Cependant, le taux de séroconversion HBe était comparable entre les deux groupes de patients (21% versus 28%). Parmi les patients dont l’ADN du VHB était indétectable, mais dont l’Ag HBe était positif, le prolongement des traitements sur une deuxième année montrait un taux de séroconversion HBe de 11% chez les patients sous Entécavir versus 13% chez les patients sous Lamivudine.

D'autres études ont montré, que l'Entecavir et le Tenofovir sont les analogues les plus puissants qui induisent une suppression de la réplication virale.

L'administration prolongée de l'Entecavir augmente le seuil d'indélectabilité de la CV jusqu'à > 95%, ainsi que le taux de séroconversion HBe.[68]

La séroconversion HBe était obtenue chez 21% des patients traités par l'Entecavir pendant 1 an. [67].

Dans la série de Luo et al [58] ainsi que celle de Yuen MF et al [60], le taux de séroconversion HBe a atteint respectivement 15,4% et 43,9% a 3ans de traitement par Entecavir.

Les facteurs prédictifs de séroconversion HBe sont : [69-71]

- Une faible charge virale (ADN du VHB < 10^7 UI/ml).
- Un taux élevé d'ALAT sérique et un score d'activité élevé a la BPH (au moins A2).

Alternativement, les patients peuvent poursuivre le traitement jusqu'à perte de l'Ag HBs. Le taux de perte de l'Ag HBs après 12 mois de traitement est de l'ordre de 2 % chez les patients traités par l'Entecavir et de 3% chez ceux traités par le Tenofovir [67,69]

Ce taux est d'autant plus élevé avec la poursuite de ces analogues.

3 patients de notre série avaient un Ag HBe +, la séroconversion HBe a été obtenue chez un patient après un an de traitement par Entecavir.

➤ **Séroconversion HBs :**

En 1990, la quantification de l'Ag HBs était considérée comme une méthode prometteuse, simple et peu coûteuse pour contrôler la réplication du VHB chez les patients traités par l'interféron.

Plus récemment, les études ont reporté que la gestion de l'HVB peut être optimisée dans la pratique clinique par la quantification de l'Ag HBs [72,73] , un véritable bio-marqueur qui permet de stratifier le risque de progression de la maladie et de prédire la réponse au traitement chez les patients traités.[73]

Cependant, l'antigénémie ne peut remplacer la quantification de la charge virale dans la pratique clinique.

Ceci dit, la combinaison des deux titres est utile pour surveiller l'histoire naturelle ainsi que l'issue de la maladie.[74]

Des études ont montré que la baisse du taux d'Ag HBs était plus marquée chez les patients Ag HBe + que chez les patients Ag HBe -, et que chez les patients qui ont perdu l'Ag HBs , ils avaient noté une baisse rapide de leur antigénémie HBs a la 24eme semaine du traitement par Entecavir.(Figure 28)

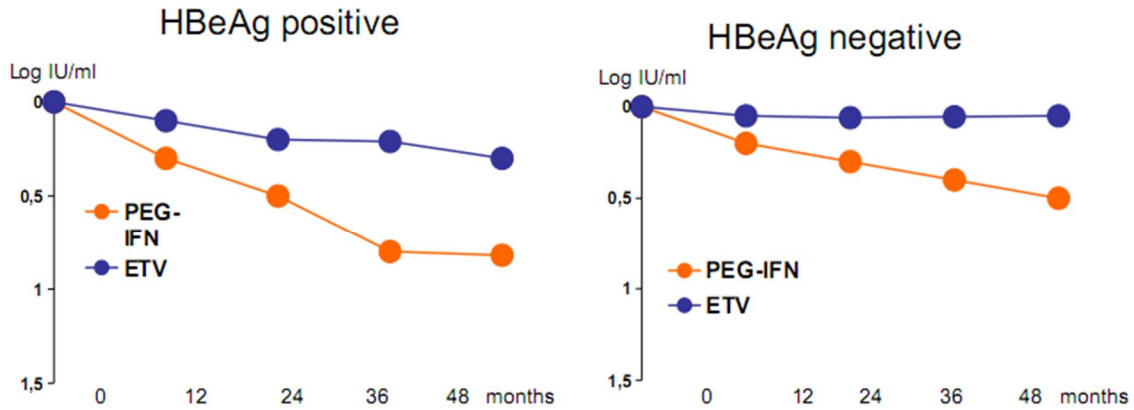


Figure 28 : Cinétique de l'Ag HBs chez les patients Ag HBe positif et négatif traités par l'Entecavir ou l'Interféron pégylé . [75]

Un faible taux d'Ag HBs avant le début de traitement et /ou une baisse de son taux mesuré à la 24^{ème} semaine de traitement par analogues étaient donc des facteurs prédictifs de la réponse virologique aussi bien chez les patients Ag HBe + que Ag HBe - [79].

Les sociétés savantes Européenne et Américaine (EASL et AASLD) suggèrent que la perte de l'Ag HBs est l'objectif final d'une thérapie orale.

Cependant, cela se produit rarement et particulièrement chez les patients Ag HBe négatif. [67,76]

Le dosage de l'Ag HBs en fin de traitement permet de prédire le risque de rechute virologique après arrêt de traitement par analogues.

Ainsi qu'un taux > 1000 ui/ml en fin de traitement est associé à un risque de rechute estimé à 70% après 1 an d'arrêt de traitement. [77,78].

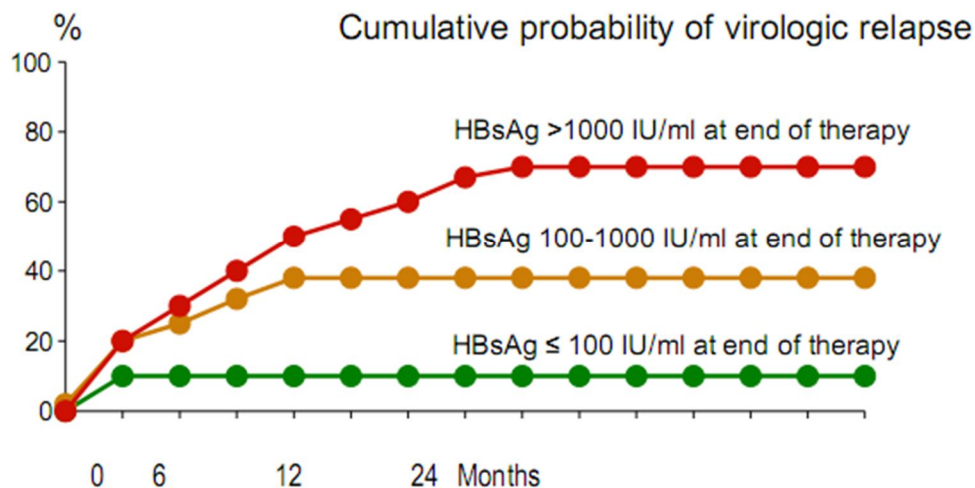


Figure 29 : Prédiction de la probabilité de rechute virologique après arrêt de traitement par analogues. [77]

Dans notre série, l'Ag HBs a été dosé en début de traitement chez 8 patients. 7 d'entre eux avaient un taux très élevé > 1000 ui/ml.

La mesure de l'antigénémie chez 3 patients à la 24 eme semaine de traitement a montré une diminution de ce taux de 30% à 50% sous Entecavir, ce qui est un facteur prédictif de réponse virologique chez ces patients.

➤ **Règles d'arrêt de traitement par Entecavir :**

En cas d'hépatite chronique virale B sans cirrhose, le traitement pourrait être arrêté 12 mois après:

- Séroconversion HBe (si HBe+)
- Séroconversion HBS
- Controversée: Ag Hs<100- 200 UI/ml?

Cirrhose compensée: le traitement par Entecavir devrait être poursuivi à vie. Cirrhose décompensée: un traitement à vie est recommandé.

c. Résistance à l'Entecavir :

La résistance à l'Entecavir est liée à des substitutions génotypiques dans la transcriptase inverse au niveau des codons T184,S202, ou M250. Ces mutations sont observées uniquement en présence de mutations de résistance à la Lamivudine (M 204V et L180M).[80]

L'émergence de ces mutants résistants à l'Entecavir se manifeste par un échappement viral défini par une élévation de plus de 1log de la charge virale par rapport au nadir (valeur la plus basse).

Un malade naïf dans notre série a développé un échappement virologique au bout d'un an de traitement par Entecavir.

Ce malade a été maintenu sous Entecavir avec ajout d'Adéfovir (Tenofovir non disponible au Maroc).

Le taux de résistance à l'Entecavir chez les patients atteints d'HVB chronique naïfs est de seulement 1,2% à 6ans de traitement [81].Ce taux a été de 0,4% à 4ans de traitement dans la série de Ono et al [59] la résistance à l'Entecavir est d'autant plus élevée chez les malades porteurs de VHB préalablement résistant à la Lamivudine.

Pour une gestion optimale de la réponse virologique partielle à l'Entecavir et de la surveillance virologique pendant le traitement, les recommandations exigent de prendre en compte le taux d'ADN du VHB à la 48 eme semaine de traitement, chez ces patients en raison de l'efficacité de l'Entecavir à long terme.[49]

Le traitement par Entecavir doit être donc poursuivi chez les patients qui ont des taux d'ADN du VHB décroissants, et l'ajout d'un autre analogue doit être considéré chez une minorité de malades qui gardent une CV constante ou en hausse malgré une bonne adhérence au traitement.[49] La non réponse primaire était récemment évaluée dans une étude incluant 1243 patients naïfs traités par Entecavir en monothérapie. Le taux de la non réponse primaire était bas < 2%, et la probabilité cumulative de la réponse virologique (ADN du VHB ≤ 15 UI/ml) chez les non répondeurs primaires était semblable à celle des répondeurs primaires (100% vs 93%) après une moyenne de 30 mois de traitement.[82]

Les auteurs suggèrent alors de modifier les recommandations actuelles qui préconisent de changer l'Entecavir chez les non répondeurs primaires.[82]

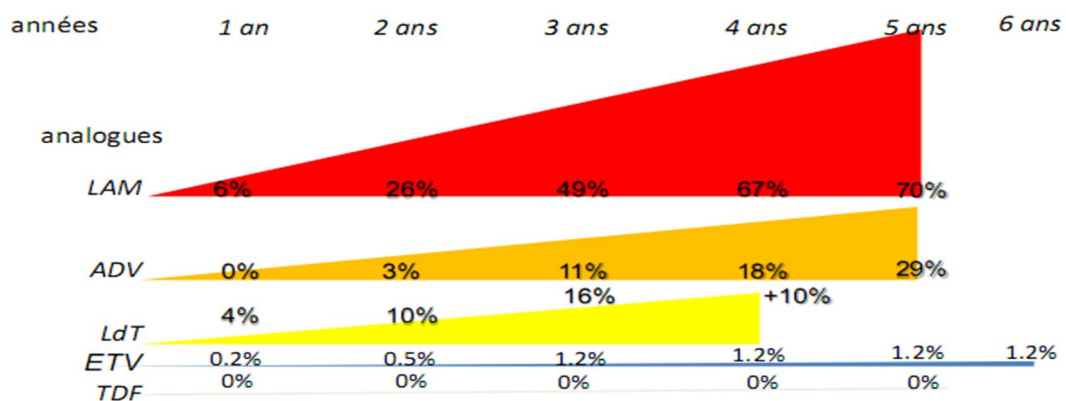


Figure 30 : Taux cumulatif des résistances aux analogues [83]

d. Efficacité sur la fibrose et le risque de CHC :

Le traitement à long terme par l'Entecavir a permis d'induire la régression de la fibrose chez les 2/3 des patients cirrhotiques [84,85], et de prévenir la décompensation de la cirrhose pendant 3 à 5 ans de traitement. [64, 86-88](Figure 31)

Dans notre série, on a eu aucune décompensation de la cirrhose sous traitement, et on a noté une amélioration des paramètres cliniques et biologiques.

Le taux de survie des patients avec cirrhose décompensée était significativement plus important sous traitement par Entecavir.

Récemment, plusieurs études ont évalué le rôle de l'Entecavir dans la diminution du risque de survenue de CHC.

L'incidence annuelle de CHC chez les patients naïfs, non cirrhotiques est de 0,6% à 1,4% et de 0,8% à 1,4% chez respectivement des patients Asiatiques et Européens traités par l'Entecavir[64,88-92]. (Figure 32)

2,6% et un taux allant de 2% à 4,1% étaient respectivement le taux d'incidence annuelle de survenue de

CHC chez des patients Européens[64,92] et Asiatiques [88,90,91,93] cirrhotiques ayant reçu l'Entecavir.

Les taux sont similaires aux estimations rapportées dans des études incluant des patients naïfs.

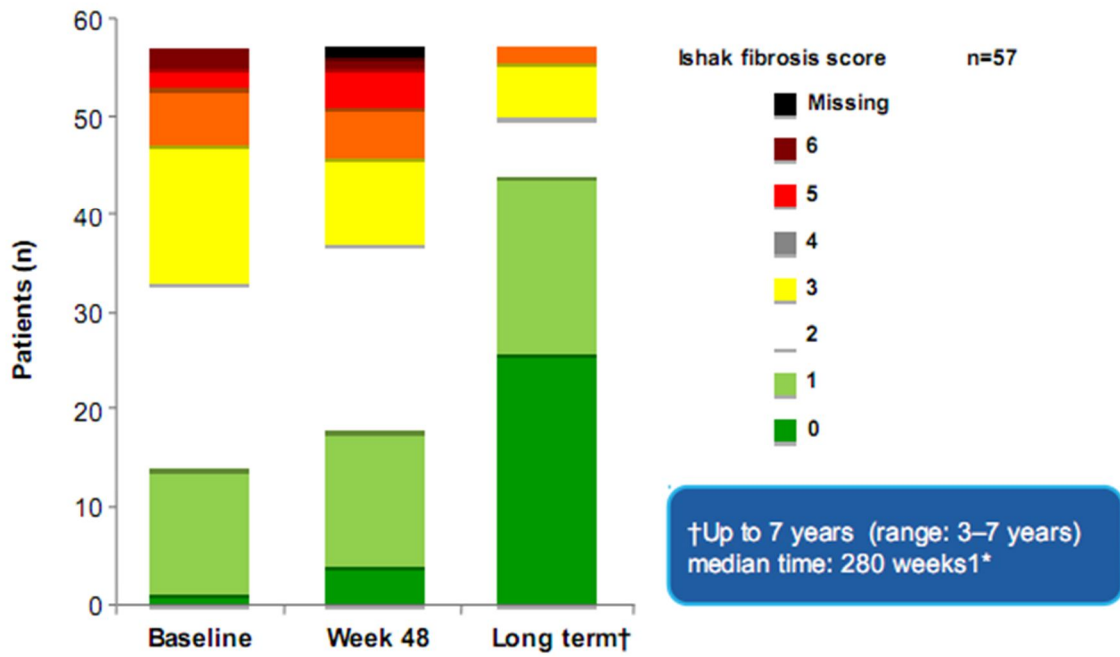


Figure 31 : Traitement à long terme par Entecavir améliore le score d'ISHAK de fibrose.

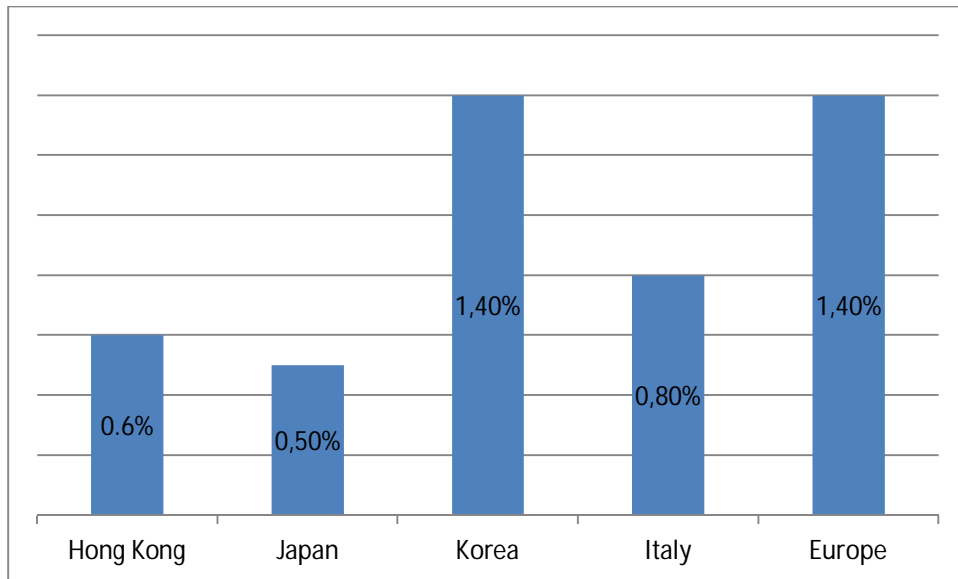


Figure 32 : L'incidence annuelle de CHC chez des patients Asiatiques et Européens non cirrhotiques naïfs traités par Entecavir pendant 4 à 6ans.

3. Tolérance thérapeutique :

Une étude clinique phase III avait montré que 5 % des patients traités par l'Entecavir avait développé des effets secondaires après 184 semaines de traitement, entraînant un arrêt de traitement dans 1 % des cas, tandis que 1% des patients rapportaient une élévation du taux de la créatinine sérique de plus de 0,5 mg/dl de la valeur initiale.[94]

En 2009, 5 cas d'acidose lactique ont été rapportés chez des patients avec cirrhose décompensée (score de MELD de départ > 22 points) traités par l'Entecavir.[95]

Cependant l'acidose lactique n'a pas été rapportée par la suite chez les patients ayant une maladie hépatique sévère traités par l'Entecavir, car seulement 1/113 patients présentait cette complication.[96,97]

Ceci dit, l'administration de l'Entecavir chez les patients atteints de maladie hépatique sévère avec un score de MELD élevé, exige un suivi rigoureux et doit conduire à l'arrêt du traitement dès l'apparition de l'acidose lactique.[98]

Cette bonne tolérance de l'Entecavir était confirmée dans plusieurs études Asiatiques.

Aucun effet secondaire majeur n'a été décrit chez 3823 patients traités par l'Entecavir pendant 12 à 66 mois dans différents pays.[98-100]

Le traitement par l'Entecavir était très bien toléré dans notre série, aucun effet secondaire n'a été rapporté.

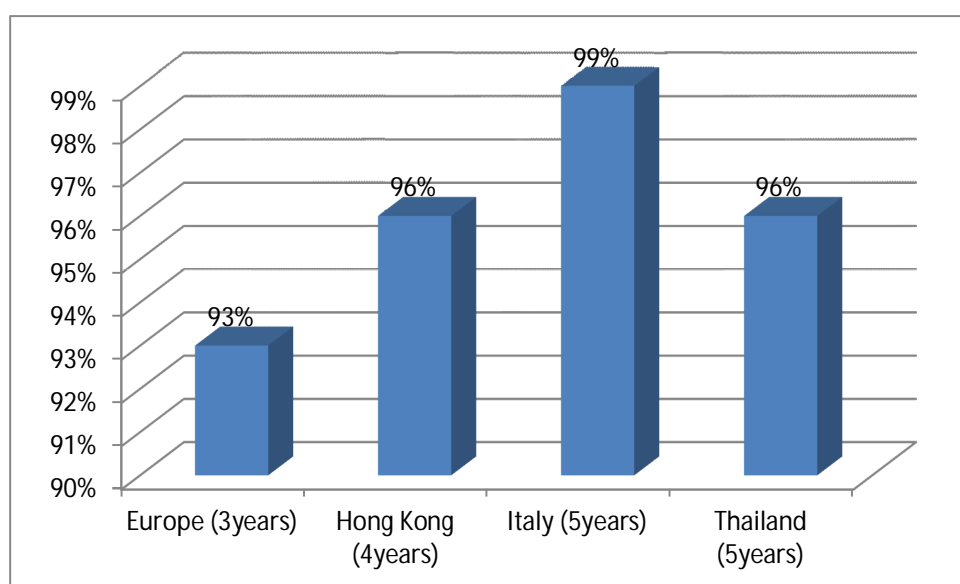


Figure 33 : Taux de patients Ag HBe négatif naïfs, ayant toléré l'Entecavir au bout de 3-5 ans de traitement.



L'infection chronique par le virus de l'HVB reste un problème de santé publique à l'échelon mondial. Les possibilités thérapeutiques se sont récemment élargies avec le développement de nouvelles molécules antivirales.

L'efficacité presque constante de l'Entecavir en terme de viro-suppression, son excellente tolérance et sa forte barrière génétique font de l'Entecavir une option thérapeutique attractive de première ligne aussi bien chez les patients Ag HBe positif que négatif.

L'avènement de l'Entecavir a permis d'élargir l'éventail d'indications étendues aux cirrhoses décompensées, d'apporter une réponse au problème de contre-indication ou de résistance à l'interféron alpha ou à d'autres analogues.

Notre étude concerne 40 patients suivis pour HVB chronique au service de Gastro-entérologie I de l'HMIMV de Rabat, traités par l'Entecavir pour une durée d'au moins 3 ans.

Les indications de traitement par Entecavir sont :

En première intention :

Les patients ayant une contre-indication à l'INF ou ne disposant pas des facteurs pré-thérapeutiques prédictifs de bonne réponse à l'INF qui sont : Une charge virale faible (ADN du VHB inférieur à 2×10^8

UI/ml), une activité élevée de l'ALAT (supérieure à 2-5 N), les génotypes A et B et un score élevé d'activité sur la biopsie hépatique (au moins A2).

Les patients avec cirrhose avancée.

Ou donné comme traitement préemptif de la réactivation du VHB sous immunosuppresseurs.

En deuxième intention : En cas de rechute ou de non réponse à l'INF ou résistance à d'autres analogues (Lamivudine, Telbivudine)

Ainsi, de notre étude, et en comparaison avec les études internationales, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- L'Entecavir est un analogue de forte barrière génétique avec un profil de résistance très favorable.
- Le traitement par Entecavir s'accompagne d'une augmentation du taux de réponse virologique et biochimique et d'une amélioration significative des lésions histologiques.
- Le traitement prolongé par Entecavir est très bien toléré.



Résumé :

Titre : Indications et résultats du traitement de l'hépatite chronique B par Entecavir (à propos de 40 cas)

Mots clés : Hépatite B chronique, traitement, entecavir, réponse virologique, résistance, tolérance

Auteur : ELABOUDI safia.

Introduction :

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

Matériel et méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective transversale d'une série de 40 malades, traités par Entecavir et suivis en consultation d'hépatologie au service de Gastro-Entérologie I de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Le but de notre travail était d'évaluer la réponse virologique, biochimique et histologique à l'Entecavir et d'étudier ses indications et ses bénéfices chez les porteurs chroniques.

Résultats :

L'âge moyen des patients était de 43 ans avec une nette prédominance masculine. 80% des patients étaient asymptomatiques, le diagnostic a été le plus souvent posé à l'occasion d'un bilan de dépistage.

Le profil mutant pré C'était prédominant. 12,5 % des malades étaient cirrhotiques, 72,5% des patients avaient une charge virale comprise entre 2.000Ui/l et 10.000.000 Ui/ml.

Concernant la réponse biochimique à l'entecavir, 72 % des malades ont normalisé leur taux d'ALAT dès le 3ème mois de traitement. Ce taux est passé à 90 % au 12ème mois.

En ce qui concerne la réponse virologique, 52,5 % des patients ont négativé leur charge virale au 3ème mois de traitement. Ce taux a atteint 85 % au 12ème mois.

La tolérance thérapeutique était excellente. Un seul cas de résistance a été rapporté.

Conclusion :

L'efficacité presque constante de l'Entecavir en terme de viro-suppression, son excellente tolérance et sa forte barrière génétique font de l'Entecavir une option thérapeutique attractive de première ligne aussi bien chez les patients Ag HBe positif que négatif.

Abstract

Title : Indications and results of treatment of hepatitis B with Entecavir (40 cases)

Author : ELABOUDI safia

Keywords : Chronic hepatitis B virus- entecavir- treatment-virological response-resistance-tolerability.

Introduction:

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

Materials and methods:

We made a retrospective study of 40 patients treated for a chronic hepatitis B virus infection with Entecavir at the Gastro Enterology 1 department at the Mohammed V Military Hospital in Rabat.

The purpose of our study is to evaluate the virological ,biochemical and histological response to Entecavir and to study its indications and profits in chronic carriers.

Results:

The average age of the patients included in this study is 43 years old with male predominance.80% of patients were asymptomatic, the hepatitis B mutant virus infection was predominant

12,5 % had liver cirrhosis.72,5 % of patients had viral load between 2.000 ui/ml and 10.000.000ui/ml.

72% of patients normalized their ALAT in the 3rd month of treatment. This rate has achieved 90% in the 12th month.

52,5 % had negative viral load in the 3rd month of treatment. This rate has achieved 85% in the 12th month.

Entecavir has an excellent tolerability .One case of resistance was reported.

Conclusion:

The constant efficacy of Entecavir in terms of virus-removal, its excellent tolerability and strong genetic barrier make of Entecavir an attractive first-line therapeutic option in both, HBeAg positive and negative CHB patients.

ملخص

العنوان: استعمالات و نتائج علاج الالتهاب الفيروسي الكبدي المزمن (ب) بالانتكفير - تجربة مصلحة أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس

الكاتبة: العبودي صفية

الكلمات الرئيسية: الالتهاب الفيروسي الكبدي المزمن (ب) - الانتكفير - الاستجابة الفروسية - علاج - مقاومة

الالتهاب الفيروسي الكبدي المزمن (ب) مرض شائع يطرح مشكلة عامة صعبة تتمثل في مخاطر تطوره نحو تشمع و سرطان الكبد،

أجرينا دراسة لسلسلة من 40 مريض تم علاجهم من التهاب الكبد المزمن (ب) بالانتكفير بمصلحة امراض الكبد و الجهاز الهضمي بمستشفى محمد الخامس العسكري.

الهدف من عملنا هو تقييم الاستجابة البيولوجية، الفيروسية النسيجية للعلاج بالانتكفير و دراسة لمختلف مزاياه عند المرضي المزمنين.

شملت الدراسة 40 مريض، متوسط عمرهم هو 43 سنة مع هيمنة الذكور من المرضي كانوا عديمي الأعراض. 80% الالتهاب الكبدي (ب) ذو الفيروس الطافر كان الأكثر شيوعا. 12,5% من المرضي كانوا في طور التشمع الكبدي.

75% من المرضي تتراوح شحنة الفيروس لديهم من 2000 الي 10000000 وحدة دولية في

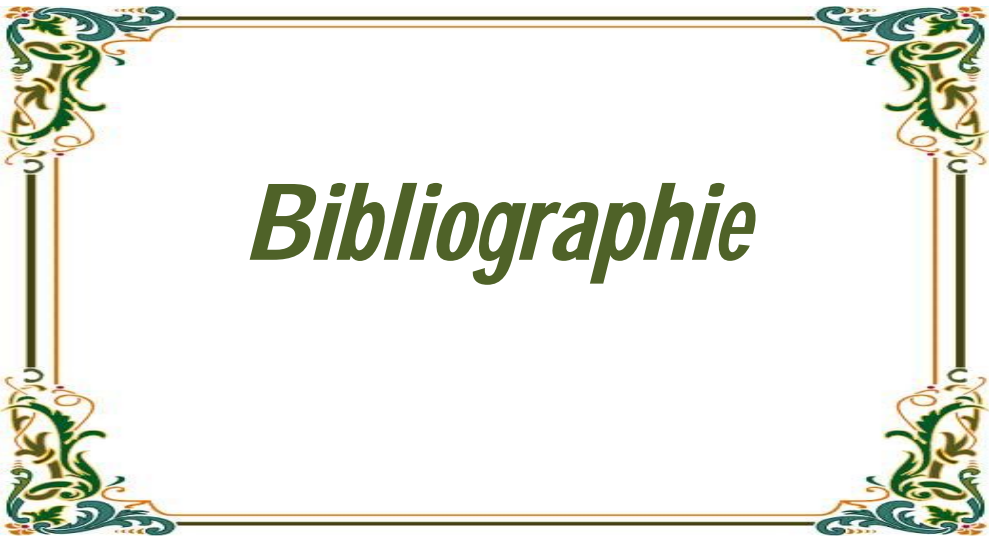
الملمتر

كانت لاستجابة الكيماوية الحيوية للعلاج بالانتكفير بنسبة 72% خلال الشهر الثالث للعلاج، هذه النسبة بلغت 90% في الشهر 12

52,5% سالبوا شحنتهم الفيروسية في الشهر الثالث للعلاج هذه النسبة بلغت 85% في الشهر 12.

تحمل العلاج كان جيدا. حالة واحدة لمقاومة العلاج قد سجلت.

في الختام، يحقق الانتكفير تقدما كبيرا في علاج الالتهاب الكبدي الفيروسي (ب) المزمن.



Bibliographie

- [1]. **Lai CL , Yuen MF.** The natural history and treatment of chronic hepatitis B :a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. *Ann Intern Med* 2007.147:58-61
- [2]. **A. Sbai , W. Baha , H. Ougabrai , T. Allalia , N. Dersi , F. Lazaar, M.M. Ennaji , A. Benjouad , El Malki , M. Hassarb, A. Benani.** Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B et l'évaluation des facteurs de risque au Maroc, *Pathologie Biologie* ,2011.
- [3]. **Pol S.** Traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Encycl. Méd. Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés) Hépatologie*, 7-015-B-31, 2008, 8 p.
- [4]. **EASL.** Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50:227- 42
- [5]. **Alter HJ, Blumberg BS .***Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen) , Blood*, vol. 27, n° 3, 1966, p. 297–309
- [6]. **Dane DS, Cameron CH, Briggs M .**Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis , *Lancet*, vol. 1, n° 7649, 1970, p. 695–8
- [7]. **Elisabetta Franco et al .** *World J hepatol.*2012 Mar 27, 4(3): 74-80.
- [8]. **Sbai Amina.** Epidémiologie, génotype et facteurs de risque de l'hépatite virale B au Maroc.Thèse novembre 2012. (Faculté des sciences de Rabat).

- [9]. **WHO** [en ligne] Hepatitis B, World Health Organization Department of Communicable Diseases Surveillance and Response, 2002. To find this document: WHO > Programmes and projects > Epidemic and Pandemic Alert and Response (EPR) > Diseases covered by EPR > Hepatitis
- [10]. **De Franchis R, Marcellin P, et al.** EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol*, 2003; 39 Suppl 1: S3-25.
- [11]. **OMS** [en ligne]. Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile. Lignes directrices relatives à l'organisation générale, notamment à l'information destinées aux agents de santé et aux parents. Genève, Organisation Mondiale de la santé 2001.
- [12]. **A. Wagner, F. Denis, S. Ranger-Rogez, V, Loustaud-Ratti, S. Alain.** Génotypes du virus de l'hépatite B .Immuno-analyse et Biologie Spécialisée 2004 ;19 (6) : 330-342
- [13]. **Merle P, Trepo D et Zoulim F.** Traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés) Hépatologie, 7-015-B-80, 2003, 10 p
- [14]. **Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H.** Chronic type B hepatitis and the healthy HBs Ag carrier state. *Hepatology* 1987; 7: 758-763
- [15]. **Pol S, Mallet V, Dhalluin V, Fontaine H.** Hépatites virales. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques Et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés) Hépatologie, 8-065-F-10, 2007, 32 p

- [16]. **Sherman M, Peltekian KM, Lee C.** Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995; 22: 432-438
- [17]. **Marcellin P, Castelnau C , Martinot -Peignoux M, Boyer N.** Natural history of hepatitis B .*Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:63—75.
- [18]. **Terrier B , Cacoub P .** *La Revue de médecine interne* 32 (2011) 622–627
- [19]. **Trepo C, Thivolet J.** Australia antigen ,virus hepatitis and periarteritis nodosa. *Presse Med*1970 ;78:1575.
- [20]. **Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, et al .**Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa : clinical characteristics, outcome, and Impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:313–22.
- [21]. **Lai KN, Ho RT, Tam JS, Lai FM.** Detection of hepatitis B virus DNA and RNA in Kidneys of HBV related glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996 ; 50: 1965–77.
- [22]. **Bhimma R, Coovadia HM.** Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol* 2004 ;24: 198–211
- [23]. **Inman RD.** Rheumatic manifestations of hepatitis B virus infection . *Semin Arthritis Rheum* 1982 ; 11 :406 –20
- [24]. **Catherine Buffet.** *Revue française des Laboratoires*, Décembre 2003., N 358
- [25]. **Lok AS, McMahon BJ.** Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41

- [26]. **Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A.** An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox sanguinis*. 2001 Jan; 80(1):63-71
- [27]. **Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC.** Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to α -Interferon therapy ? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989; 10: 761-3
- [28]. **Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al.** Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011. A core group report. *J Hepatol* 2011; 55:1121-31.
- [29]. **Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al.** Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peg interferon alfa-2a in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-50.
- [30]. **Vlachogiannakos J et Papatheodoridis GV .** Optimal therapy of chronic hepatitis B : How do i treat HBeAg-positive patients? *liver int.* 2015(suppl.1) :100-106
- [31]. **Laurent Castera.** Intérêt de l'élastométrie (FibroScan®) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. *Gastroenterologie clinique et biologique*, mai 2007,p :524-530
- [32]. **Lok, AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH.** Management of hepatitis B: 2000 summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-53
- [33]. **Thomas H, Foster G, Platis D.** Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. *J Hepatol* 2003;39(1):S93—8.

- [34]. **Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al.** Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263—70
- [35]. **T. Asselah, O. Lada, N. Boyer, M. Martinot, P. Marcellin .**Traitement de l'hépatite chronique B, *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008 ;32(8-9) :749-768
- [36]. **N. Ben Slama, S. N. Si Ahmed F. Zoulim .**Quantification de l'antigène HBs : signification virologique, *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2010, 34 ; S112—S118
- [37]. **Marc Ghany and T. Jake Liang,** Drug Targets and Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Chronic Hepatitis B, *Gastroenterology* 2007; 132:1574–1585
- [38]. **S. Pol, P. Sogni.** Traitement de l'hépatite chronique B : observance et tolérance, *Gastroentérologie Clinique et Biologique* ,2010 ;34 :S142—S148
- [39]. **Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T.** Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 716-723.
- [40]. **Stanislas Pol,** Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B, *La Presse Médicale* 2006; 35(2):308-316
- [41]. **Stephanos J. Hadziyannis .**Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries,*Journal of Hepatology* 2011, vol. 55 j 183–191 DNA. *Hepatol* 2009; 49: 2080-6.

- [42]. **Hadziyannis.** Interferon alpha therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: new data in support of long-term efficacy, *Journal of Hepatology*,2002; 36 :280–282
- [43]. **Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D.** Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617–624.
- [44]. **Derdabi Omar.** Génotype de l’HVB au Maroc : répartition géographiques et différents aspects de corrélation, thèse N:110 /2010
- [45]. **Bouchra Kitab, Abdellah Essaid El Feydi, Rajaa Afifi, Omar Derdabi, Younes Cherradi, Mustapha Benazzouz, Khadija Rebbani, et al.** Hepatitis B genotypes/ subgenotypes and MHR variants among Moroccan chronic carriers, *Journal of Infection*,2011 ;63(1):66-75
- [48]. **Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, Lutz JM, Bouche C, Rais A.** Comparison of anti-HBe positive and anti- HBe negative chronic hepatitis B in France . French multicentre group. *J Hepatol* 1994,20: 636-40.
- [49]. **EASL.** Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection, *Journal of Hepatology* 2012 . Article in press.
- [50]. **Wong DKH, Cheung AM, O’Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J.** Effect of alpha-interferon in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312–323.
- [51]. **Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al.** Peg interferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBe Ag-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*2005; 352:2682–2695.

- [52]. **Janssen HL, van ZM, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al.** Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBe Ag-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123–129.
- [53]. **Flink HJ, van ZM, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL.** Treatment with peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297–303.
- [54]. **Wiegand J, Hansenclever D, Tillmann HL,** Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008, 13: 211-20
- [55]. **Lok AS ,McMahon BJ.** Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009, 50: 661-2
- [56]. **Liaw YF,Leung N, Kao JH, et al .**Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008, 2: 263-83
- [57]. **Jang JW et al .** *Hepatology* 2015 Jan 27. doi: 10.1002/hep.27723.
- [58]. **Luo J, Li X, Wu Y ,et al. .** Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *Int J Med Sci* 2013; 10:427-433.
- [59]. **Ono A ,Suzuki F, Kawamura Y, et al. .** Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J. Hepatol* 2012; 57:508-14.

- [60]. **Yuen MF. Et al** .Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety .Am J. Gastroenterol 2011 Jul; 106 (7):1264-71.
- [61]. **Lampertico, R. Soffredini, F. Invernizzi, et al.** Maintained viral suppression and excellent safety profile of entecavir monotherapy in 418 nuc-naïve patients with chronic hepatitis b: a 4-year field practice, multicenter study, Journal of Hepatology,2012; 56(2): S206-S207
- [62]. **Wong GL et al.** Undetectable HBV DNA at month 12 of entecavir treatment predicts maintained viral suppression and HBeAg-seroconversion in chronic hepatitis B patients at 3 years. Aliment pharmacol Ther.2012 jun,35(11):1326-35.
- [63]. **Arends P, Sonneveld MJ ,Zoutendijk R , et al** . Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B : limited role for risk scores in Caucasians .Gut 2014 ,doi :10.1136 /gutjnl-2014-307023.
- [64]. **Lampertico P, Soffredini R, Vigano M, et al.** 5-year entecavir treatment in NUC- naive ,field practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhosis .J hepatol 2013, 58 : S 306.
- [65]. **Seto WK, Lam YF,Fung J, et al.** Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. J Gastroenterol Hepatol 2014, 29: 1028-34.
- [66]. **Tanwandee T, Charatcharoenwithaya P, Chainuvati S, et al.** Efficacy and safety of entecavir treatment of chronic hepatitis B patients in real –world clinical practice. Hepatology 2013,58: 672A

- [67]. **Chang TT, Gish RG ,de Man R, Gadano A, Sollano J,Chao YC ,et al.** A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006 ;354 :1001—10
- [68]. **Chang TT, Lai CL,Kew YS,et al.** Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B antigen- positive chronic hepatitis B, *Hepatology* 2010, 51 : 422-30.
- [69]. **Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M,et al.** Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B.*N Engl J Med* 2008, 359: 2442-55
- [70]. **Liaw YF, Gane E,Leung N, et al.** 2 year GLOBE trial results : telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009, 136: 486- 95
- [71]. **Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al.** Predictors of HBe Ag loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002, 36:186-94
- [72]. **Martinot-Peignoux M,Lapalus M, Asselah TAD,Marcellin P.** HBs Ag quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver International* 2014, 34(suppl 1): 97-107
- [73]. **Moucari R ,Mackiewicz V,Lada O, et al.** Early serum HBs Ag drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients .*Hepatology* 2009, 49: 1151-7
- [74]. **Nguyen T, Locarnini S.** Monitoring drug therapy for hepatitis B-a global challenge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009,6: 565-7
- [75]. **Reijnders JG,Rijckborst V,Sonneveld MJ, et al.**Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol* 2011, 54: 449-54.

- [76]. **Kim SS, Lee D, Lee MH, et al.** Association of on-treatment serum hepatitis B surface antigen level with sustained virological response to nucleos(t)ide analog in patients with hepatitis B e-antigen positive chronic hepatitis B. *Hepatology Research* 2013, 13: 219-27
- [77]. **Liang Y, Jiang J, Su M, et al.** Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 34: 344-52
- [78]. **Cai W, Xie Q, An B et al.** On treatment serum HBsAg level is predictive of sustained off-treatment virologic response to telbivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Clin Virol* 2010, 48: 22-6
- [79]. **Martinot-Peignoux M, Asselah T et Marcellin P.** HBsAg quantification to optimize treatment monitoring in chronic hepatitis B patients. *Liver Int.* 2015, 35(suppl.) : 82-90.
- [80]. **Baldick CJ, Tenney DJ, Mazzucco CE et al.** Comprehensive evaluation of hepatitis B virus associated with entecavir resistance. *Hepatology* 47(5),1473-1482 (2008).
- [81]. **Tenney D, Pokorowski KA, Rose RE, et al.** Entecavir at 5 years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance. *Hepatol Int* 2008, 2:S77
- [82]. **Yang YJ, Shim JH, Kim KM et al.** Assessment of current criteria for primary non response in chronic hepatitis B patients receiving entecavir therapy. *Hepatology* 2014, 59: 1303-10
- [83]. **Tenny DJ et al.** EASL. *J Hepatol.* 2009, 50:227-242

- [84]. **Chang TT, Liaw YF, Wu SS et al.** Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010, 52: 886-93
- [85]. **Marcellin P, Asselah T.** Long-term therapy for chronic hepatitis B: hepatitis B virus DNA suppression leading to cirrhosis reversal. *Gastroenterol hepatol* 2013,28: 912-23.
- [86]. **Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F , et al .** Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Gut* 2013,62: 760-5
- [87]. **Wong GL, Chan HL, Mak CH,et al.** Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2013, 58: 1537-47
- [88]. **Lim YS, Han S,Heo NY, et al.** Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. *Gastroenterology* 2014, 147: 152-61
- [89]. **Hosaka T, Suzuki F,Kobayashi M, et al.** Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection *Hepatology* 2013,58: 98-107
- [90]. **Wong GL,Chan HL, Chan HY, et al.** Accuracy of risk scores for patients with chronic hepatitis B receiving entecavir treatment. *Gastroenterology* 2013,144:933-44.
- [91]. **Cho JY, Paik YH, Sohn W,et al.** Patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral therapy retain a higher risk for HCC compared with patients with inactive stage disease. *Gut* 2014: doi:10.1136/ gutjnl-2013-306409.

- [92]. **Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, et al.** Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2014, doi:10.1016/j.jhep.2014.08.045.
- [93]. **Cheng YC, Jeng WJ, Chien RN, Liaw YF.** Hepatocellular carcinoma development in HBe negative hepatitis B cirrhotic patients with entecavir treatment. *J Hepatol* 2013, 58: S215
- [94]. **Manns MP, Akarca US, Chang TT et al.** Long term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901. *Expert Opin Drug Saf* 2012, 11:361-8
- [95]. **Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al.** Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009, 50:2001-6
- [96]. **Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al.** Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/ TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011, 53:62-72
- [97]. **Miquel M, Nunez O, Trapero-Marugan M, et al.** Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated cirrhotic patients in clinical practice. *Ann Hepatol* 2013, 12:205-12.
- [98]. **Mauro Vigano, Federica Invernizzi, Pietronlampertico.** Optimal therapy of chronic hepatitis B : how do I treat my HBe Ag-negative patients? *Liver Int.* 2015, 35(suppl.1): 107-113
- [99]. **Buti M, Morillas RM, Prieto M, et al.** Efficacy and safety of entecavir in clinical practice in treatment naïve Caucasian chronic hepatitis B patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012, 24: 535-42

[100]. **Hou J, Ren H, Wang Y, et al.** Efficacy and safety of entecavir treatment in a heterogeneous CHB population in a real-life setting in China. 21st Conference of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) Bangkok, Thailand, 17-20 february 2011.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

استعمالات ونتائج علاج الالتهاب الفيروسي الكبدى (ب) المزمن بالانتكفير

تجربة مصلحة أمراض الجهاز الهضمي 1 بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: صفية العبودي

المزودة في 12 نونبر 1988 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الالتهاب الفيروسي الكبدى المزمن (ب) - علاج - الانتكفير -
الاستجابة الفيروسية - مقاومة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عزيز أوراغ

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

مشرفة

السيدة: فدوى رويبة

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

أعضاء

السيدة: إيمان بن البغدادي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: نوال قباج

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي