

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 115

**LE TRAITEMENT DE L'HEPATITE VIRALE B
PROFIL MAROCAIN**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Mouna HADDOUCH

Née le 28 Septembre 1985 à Tanger

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Analogues nucléos(t)idiques - Hépatite virale B -
Interféron alpha - Réponse virologique

JURY

Mr. A. ESSAID EL FEYDI Professeur d'Hépatogastro-entérologie	PRESIDENT
Mme. R. AFIFI Professeur d'Hépatogastro-entérologie	RAPORTEUR
Mr. M. BENAZZOÛZ Professeur d'Hépatogastro-entérologie	} JUGES
Mme. I. BENELBARHDADI Professeur d'Hépatogastro-entérologie	
Mr. A. ALAOUI ESSAID Professeur de Microbiologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

صِدْقَةَ اللَّهِ الْعَظِيمَةَ



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

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

ADMINISTRATION :

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

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

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

Mai et Octobre 1981

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

11. Mai et Novembre 1982

12. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
13. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
14. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie
15. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
16. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

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

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 28. Pr. BENJELLOUN Halima
- 29. Pr. BENSAID Younes
- 30. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 31. Pr. IHRAI Hssain *
- 32. Pr. IRAQI Ghali
- 33. Pr. KZADRI Mohamed

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

Janvier, Février et Décembre 1987

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

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

45. Décembre 1988

- 46. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 47. Pr. DAFIRI Rachida
- 48. Pr. FAIK Mohamed
- 49. Pr. HERMAS Mohamed
- 50. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

51. Pr. ADNAOUI Mohamed
52. Pr. AOUNI Mohamed
53. Pr. BENAMEUR Mohamed*
54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
55. Pr. CHAD Bouziane
56. Pr. CHKOFF Rachid
57. Pr. KHARBACH Aïcha
58. Pr. MANSOURI Fatima
59. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
60. Pr. SEDRATI Omar*
61. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
63. Pr. ATMANI Mohamed*
64. Pr. AZZOUZI Abderrahim
65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
69. Pr. BENSOUDA Yahia
70. Pr. BERRAHO Amina
71. Pr. BEZZAD Rachid
72. Pr. CHABRAOUI Layachi
73. Pr. CHANA El Houssaine*
74. Pr. CHERRAH Yahia
75. Pr. CHOKAIRI Omar
76. Pr. FAJRI Ahmed*
77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
78. Pr. KHATTAB Mohamed
79. Pr. NEJMI Maati
80. Pr. OUAALINE Mohammed*
Hygiène
81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
82. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

83. Pr. AHALLAT Mohamed
84. Pr. BENOUDA Amina
85. Pr. BENSOUDA Adil
86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
87. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
88. Pr. CHRAIBI Chafiq
89. Pr. DAOUDI Rajae

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

90. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 91. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 93. Pr. FELLAT Rokaya
 94. Pr. GHAFIR Driss*
 95. Pr. JIDDANE Mohamed
 96. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 97. Pr. TAGHY Ahmed
 98. Pr. ZOUHDI Mimoun

Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

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

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

Mars 1994

126. Pr. ABBAR Mohamed*
 127. Pr. ABDELHAK M'barek
 128. Pr. BELAIDI Halima
 129. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 130. Pr. BENTAHILA Abdelali
 131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 133. Pr. CHAMI Ilham

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie

134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 135. Pr. EL ABBADI Najia
 136. Pr. HANINE Ahmed*
 137. Pr. JALIL Abdelouahed
 138. Pr. LAKHDAR Amina
 139. Pr. MOUANE Nezha

Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

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

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

161. Pr. AMIL Touriya*
 162. Pr. BELKACEM Rachid
 163. Pr. BELMAHI Amin
 164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 167. Pr. GAOUZI Ahmed
 168. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 170. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 171. Pr. MOULINE Soumaya
 172. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 173. Pr. OUZEDDOUN Naima
 174. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

175. Novembre 1997

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

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie

214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
216. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
218. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
219. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
220. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

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

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophthalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie

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

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie

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

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

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

Janvier 2005

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

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

AVRIL 2006

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

447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhousain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie

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

Mars 2009

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

Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

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

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

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

Dédicaces



A mon très cher père

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

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire ».

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

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie



A Ma très chère Mère

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

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

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

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

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

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



A Mon Adorable et tendre Epoux: Badr Slioui

*Tu es ma raison de vivre, ma source de bonheur et de fierté,
toujours compréhensif, toujours présent.*

Tu es un mari exemplaire.

Tu es tout simplement spécial et unique mon amour.

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profonds
envers toi.*

*Tes sacrifices, ton soutien moral ta gentillesse sans égale,
ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.*

*Je t'assure que sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce
travail n'aurait vu le jour.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon
amour sincère et fidèle.*



*A ma très chère sœur Lamiaa ,
son mari Amine et sa fille Sara*

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 mon affection indéfectible.

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

A mes très chères sœurs Manal et Marwa

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de 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.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.



A Mon très cher frère

Mohammed Amine

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.
Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.*



A mes Beaux Parents

Abdelbaqui et Latifa

*Vous nous avez accueillis chez vous,
vous nous avez soutenus et aidé dans les moments difficiles.*

*Je vous en serai toujours reconnaissante et soyez assurés
de mon estime et mon profond respect.*

*A Mes Beaux Frères Rachid ,
sa femme Hafsa, Mahjoub*

*Votre soutien, votre dévouement et votre amour
ont été une grande source de motivation pour moi.*

*Votre aide m'a toujours été précieux. Je vous souhaite tout le
bonheur que vous méritez.*



A mes grands parents maternels : Ahmed et Rahma

*A la mémoire de mes grands parents paternels :
Salah et Moumna*

A mes tantes et mes oncles

*A mes cousines : Boutaina, Bouchra, Najlae, Sanae,
Roumaissae, Nada*

A tous les membres de ma famille, petits et grands

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon
affection la plus sincère.*



A mes amies

*Adila Laalou, Fatima zahra Laalou, Nada El Moussaoui,
Amal Boulaich, Alae Al khouja, Wafae El mouane, Ghizlane
Ghailane, Safae Kfnaba, Dina Kfnaba, Loubna El Fquih.....*

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

*A toute personne qui a contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail*



Remerciements



A Notre Maître et Président de thèse
Monsieur ESSAID EL FEYDI ABDELLAH
Professeur d'hepatogastroentérologie

Nous vous remercions vivement de nous avoir aidé à l'élaboration de ce travail. Nous garderons un excellent souvenir de votre sollicitude et de votre dévouement au travail.

Nous avons apprécié votre accueil bienveillant dans votre service et vos conseils bien précieux.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

Votre bonté humainement appréciée, vos compétences et vos qualités humaines n'ont cessé de susciter notre grande admiration.

Veillez trouver ici, l'assurance de nos sentiments les plus respectueux



A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Madame AFIFI RAJAA

Professeur de Gastroentérologie

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.



A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur BENZAOUZ MUSTAPHA
Professeur de Gastroentérologie

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

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

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



A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame BENELBAGHDADI IMANE
Professeur de Gastroentérologie

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.

Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.



A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur ALAOUI ESSAID AHMED
Professeur de Microbiologie

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect



A Notre Maître
Madame AJANA FATIMA ZAHRA
Professeur de Gastroentérologie

Nous avons toujours apprécié votre gentillesse, votre patience et votre savoir faire.

Nous vous remercions d'avoir contribué à notre travail, et nous vous exprimons notre profonde gratitude, et notre grande estime.

Veillez accepter dans ce travail, le témoignage de notre sincère respect et de notre profonde reconnaissance..



A Notre Maître
Madame ESSAMRI WAFAE
Professeur de Gastroentérologie

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre grande gratitude.



A Notre Maître
Madame BENBRAHIM HANAË
Professeur de Gastroentérologie

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

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

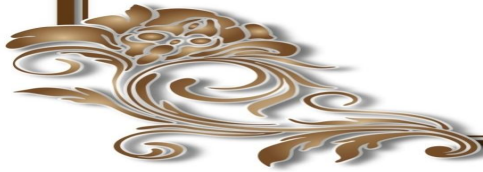
*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos
qualités d'enseignante et votre compétence.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité
et bonheur.*

Plan

I-Introduction	1
I-1-Structure de virus de l'hépatite B humain	3
I-2-Traitement de l'HVB	6
A-Objectifs de traitement.....	8
B-Moyens de traitement	8
C-Indications de traitement.....	19
D-Facteurs prédictifs de réponse :.....	21
E-Stratégies thérapeutiques	24
F-Définition de réponse.....	27
G-résistance aux analogues	32
H-Traitement des patients avec maladie hépatique sévère.....	37
II-Matériels et méthodes.....	39
III-Résultats	43
III-1-a-Données épidémiologiques	43
III-2-b-Données préthérapeutiques	46
III-3-c-Traitement et résultats.....	50
IV-Discussion	66
Conclusion	81
Résumés	87
Bibliographie	91

Introduction



I-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].

L'évolution de l'infection par le VHB est très variable selon l'âge auquel l'infection est contractée, la région géographique (zone de haute ou de faible endémie) et l'état de santé du malade (co-infection avec d'autres virus, qualité de sa réponse immunitaire).

Le traitement de l'hépatite virale chronique B a considérablement progressé au cours de ces dernières années. L'objectif principal est d'obtenir une suppression durable de la réplication virale afin d'améliorer les lésions histologiques et donc de réduire le risque d'évolution vers la cirrhose, l'insuffisance hépatocellulaire et le carcinome hépatocellulaire.

L'objectif de notre étude est de rapporter les résultats obtenus chez une population de patients marocains porteurs d'une HVB chronique et traités par interféron alpha ou analogues selon les recommandations internationales.

I-1-Structure de virus de l'hépatite B humain : (figure1)

Le virus de l'hépatite B (VHB) fait partie de la famille des Hepadnaviridae

a-Structure de virus en Microscope électronique :

C'est une particule sphérique de 42 nm de diamètre appelé 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.

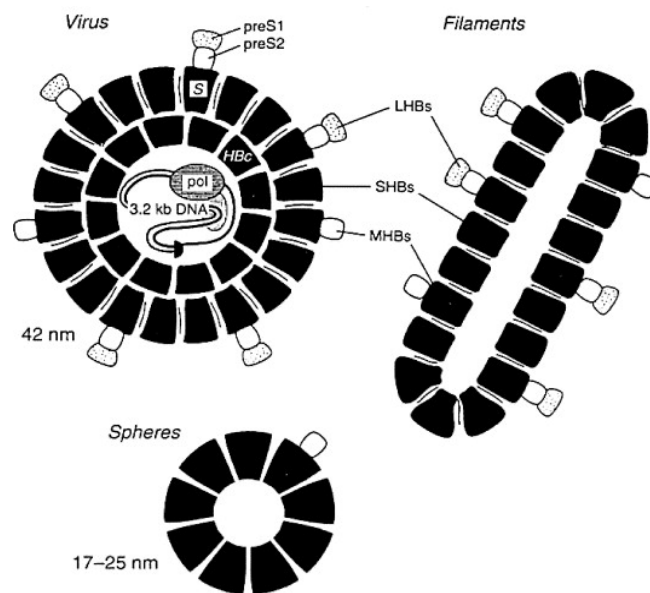


Figure 1 : Représentation schématique des aspects du virus de l'hépatite B observés en microscopie électronique [3]

b-Génome : (figure 2)

Le VHB possède le plus petit génome de tous les virus animaux connus. Ce génome de 3200 paires de bases (pb) 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.

Le génome du VHB possède quatre cadres de lecture ouvert: S, C, P et X

Le cadre C code deux protéines : les protéines "précore" (AgHBe) et "core" (protéine de capsid ou AgHBc)

Le cadre S code trois protéines : les protéines préS1, préS2 et la protéine de surface majeure (AgHBs) qui porte le déterminant "a" (acides aminés 124-147), cible majeur des anticorps neutralisants.

Le cadre P code la polymérase qui possède un domaine transcriptase inverse et un domaine RNase H.

Le cadre X code une protéine transactivatrice de la transcription

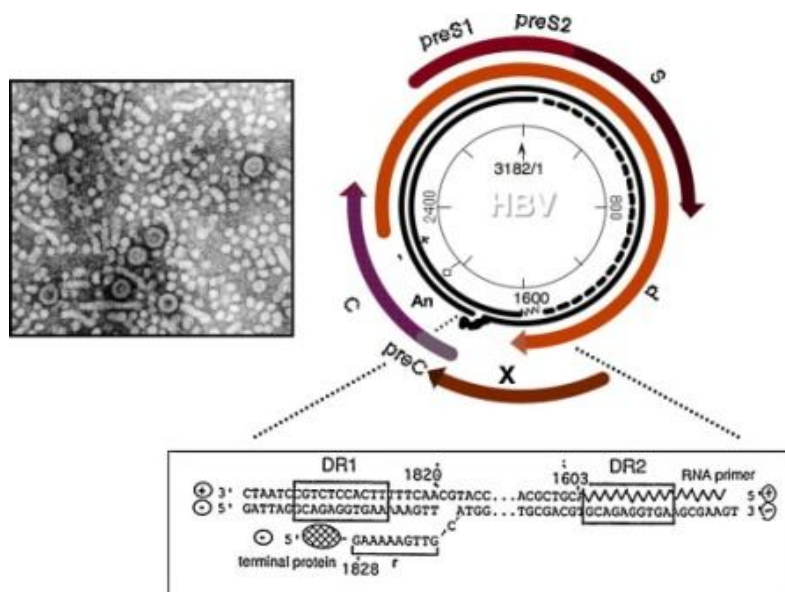


Figure 2 : organisation du génome du VHB [4]

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 capsidie (tels que les mutants du gène C codant la capsidie).

c-ADN polymérase :

De 90 kDa, c'est une protéine enzymatique intervenant dans la réplication de l'ADN lors de la multiplication virale. En effet Elle est associée à la particule virale et pénètre donc dans la cellule en même temps que le virus. Elle fonctionne comme ADN polymérase à la fois ADN-dépendante (sur matrice d'ADN) et ARN-dépendante (sur matrice d'ARN). C'est donc aussi une rétrotranscriptase (RT), avec des homologues de séquences avec la RT du VIH et une sensibilité commune à l'analogue nucléosidique qu'est la 3TC. Elle a également une activité ARNase H.

La particularité de cette enzyme est que la fonction retro transcriptase inverse ne possède pas une activité 3' 5' exonucléasique, et ne corrige donc pas ses erreurs de transcription.

Le taux d'erreur de cette enzyme, favorisé par l'important niveau de production du VHB (environ 10^{11} virions par jour), est estimé à 10^{10} paires de bases par jour.

I-2- Traitement de l'hépatite virale B :

-Contexte historique :

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

Les premiers essais thérapeutiques d'antiviraux ciblés spécifiques remontent à la fin des années 1970 avec l'usage de molécules issues de la recherche anti-herpétique, la vidarabine, le foscarnet, le ganciclovir et le famciclovir. Seule la vidarabine fut commercialisée transitoirement. Malgré sa toxicité limitant la durée de sa prescription, elle a permis d'observer des résultats remarquables, ne serait-ce que dans la périartérite noueuse associée au virus de l'hépatite B (VHB) où elle a permis, combinée aux échanges plasmatiques de sauver de nombreux patients et d'apporter la preuve du concept de la curabilité de l'hépatite B chronique.

Avec l'introduction de la lamivudine en 1999, une nouvelle étape a été franchie permettant d'entrevoir une perspective de guérison avec un traitement oral spécifique.

Les grandes études cliniques pivots ont fait évoluer d'abord les critères de jugement des essais, de l'histologie associée à la sérologie HBe pour la lamivudine, à la cinétique d'inhibition de l'ADN viral pour l'adéfovir, l'entécavir et le ténofovir, définie avec des seuils de plus en plus bas, grâce au développement de la PCR en temps réel.

Les stratégies thérapeutiques ont évolué parallèlement, d'un traitement initialement et empiriquement court de trois à six mois d'interféron vers une prescription plus prolongée, voire indéfinie, avec les analogues de nucléoside et nucléotide de nouvelle génération. [5]

A-Objectifs de traitement :

Les objectifs à court terme du traitement sont l'obtention d'une réponse biochimique (transaminases normales), virologique (ADN viral indétectable), sérologique (séroconversion HBe) et histologique (amélioration essentiellement des lésions nécrotico-inflammatoires). 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 3)

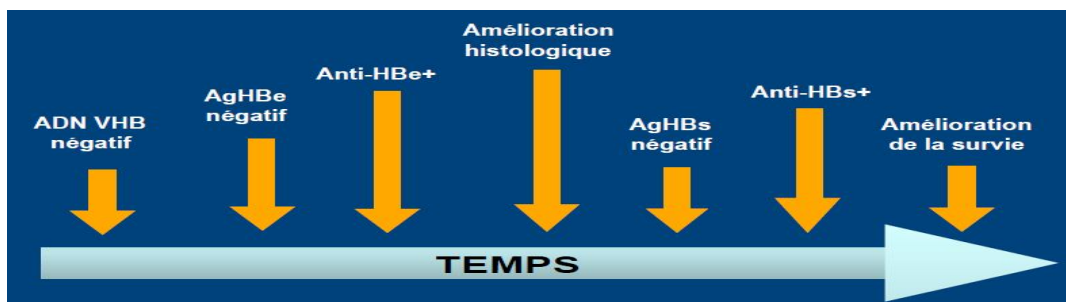


Figure 3 : objectifs de traitement de l'Hépatite virale B
chez les malades Ag HBe négatif

B-Moyens de traitement :

Nous disposons actuellement de deux groupes de molécules pour le traitement de l'HVB:

➤ Premier groupe : les interférons α standards et pégylés

- α 2a et α 2b [Il faut noter cependant que l'INF pégylé 2b n'a pas d'AMM]

➤ Deuxième groupe :

- les analogues nucléosidiques : la lamivudine, l'entécavir, la telbivudine, la clévidine.
- les analogues nucléotidiques : l'adéfovir, et le ténofovir. (Tableau I)

Tableau I : Traitements de l'hépatite chronique B : Molécule et nom commercial

Molécule	Nom commercial
Interféron alpha-2a	Introna
Interféron pégylé alpha-2a	Pegasys
Lamivudine	Zeffix
Adéfovir	Hepsera
Entécavir	Baraclude
Telbivudine	Sebivo
Ténofovir	Viread

a-Interféron standard :

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

- Possède 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) [6]. (Figure 4)

- Possède une activité immunostimulante qui améliore l'efficacité de la réponse immunitaire cellulaire vis-à-vis des hépatocytes infectés, en augmentant l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I et en stimulant l'activité des lymphocytes T auxiliaires et des cellules Natural Killer. [7]

- L'IFN induit également une réduction précoce de la réplication virale.

Schéma thérapeutique :

Le schéma thérapeutique recommandé est de 5 MU une fois par jour ou de 10 MU 3 fois par semaine, en sous-cutané, pour une durée de 24 semaines (hépatite chronique AgHBe+) ou 48 semaines (hépatite chronique AgHBe-). Cependant, des schémas thérapeutiques différents (5 ou 6 MU 3 fois par semaine) permettent d'avoir une meilleure tolérance avec une efficacité qui pourrait être voisine.

Effets secondaires : sont fréquents, nombreux, mais généralement peu graves et réversibles à l'arrêt du traitement et similaire à celui de l'interféron pégylé.

L'IFN standard n'est plus utilisé actuellement, il a été remplacé par l'interféron pégylé.

b-Interféron pégylé :

L'interféron pégylé est constitué de l'IFN standard conjugué à du polyéthylène glycol (PEG), diminuant ainsi la clairance rénale de l'IFN et aboutissant à une augmentation importante de sa demi-vie. Cela permet d'obtenir une concentration plasmatique d'IFN α 2a plus stable et prolongée permettant une injection par semaine. [8]

Schéma thérapeutique :

La posologie recommandée est de 180 µg/ semaine en sous cutané pendant 48 semaines.

Effets secondaires :

Le plus fréquent est le syndrome pseudo-grippal (fièvre, arthralgies, céphalées, frissons), habituellement modéré et bien contrôlé par le paracétamol. Les effets indésirables d'ordre hématologique ont été également décrits. Ils peuvent toucher les trois lignées réalisant un tableau d'anémie, de thrombopénie ou de neutropénie. Les autres effets secondaires possibles sont: l'asthénie, l'amaigrissement, la perte de cheveux, les troubles du sommeil, les difficultés de concentration, la sécheresse cutanée et des troubles de l'humeur pouvant avoir des répercussions sur la vie quotidienne.

Certains effets secondaires peuvent être graves et doivent être anticipés. Ainsi, parmi les troubles psychiatriques, une dépression peut survenir dans environ 10 % des cas; elle doit être dépistée et traitée car elle peut avoir des conséquences graves (tentative de suicide). Des décompensations de psychose préexistante peuvent survenir.[9]

- ✧ Il peut survenir une dysthyroïdie (hypo ou hyperthyroïdie).
- ✧ La grossesse est contre-indiquée pendant un traitement par IFN

c-Analogues nucléosidiques et nucléotidiques

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 4)
- ✧ 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.

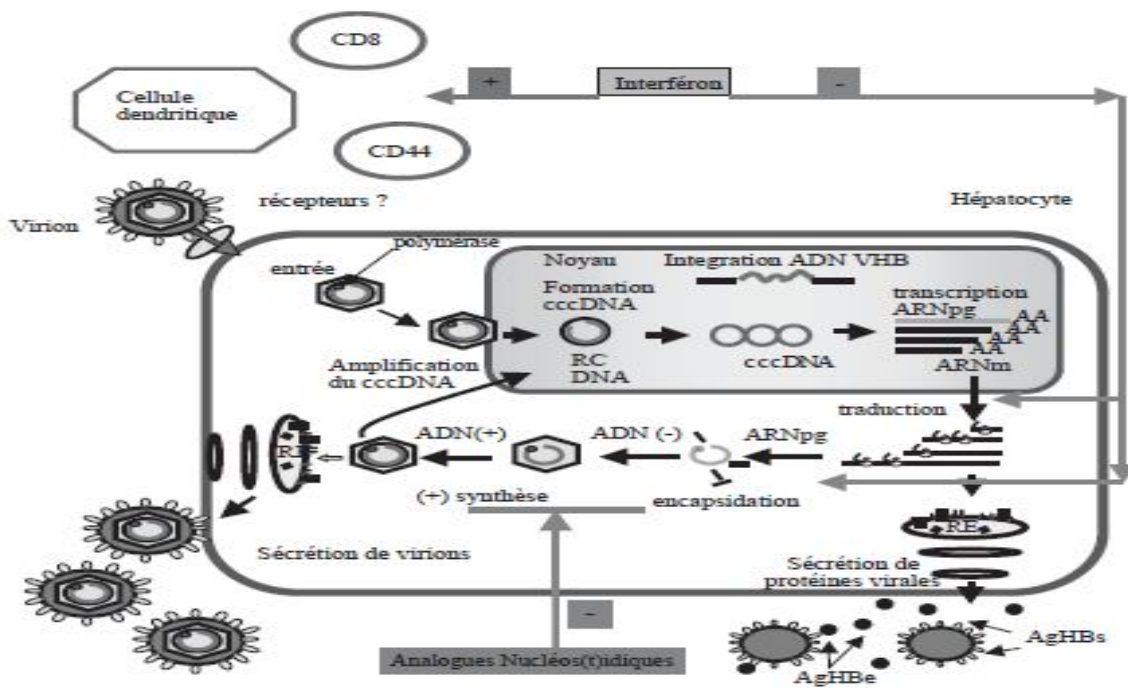


Figure 4: cycle de réplication et site d'action des médicaments [10]

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. [11]

c-1- Lamivudine :

La lamivudine (2,3_-didéoxy-3'thyacytine) inhibe l'activité de la polymérase du VHB par inhibition compétitive de l'incorporation des déoxycytidines dans la chaîne d'ADN virale naissante (figure 5). Son action est très spécifique du VHB.

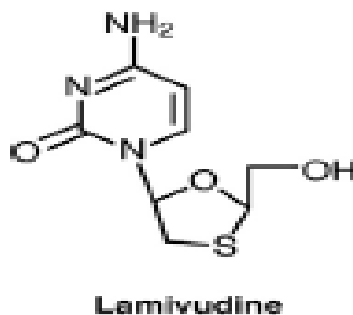


Figure 5 : structure biochimique de la lamivudine [12]

Schéma thérapeutique : La dose de lamivudine recommandée est de 100 mg/j chez les adultes sans insuffisance rénale. Cette dose doit être adaptée à la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale.

c-2-Telbivudine

La telbivudine est un L-nucléoside analogue de la thymidine qui possède une activité inhibitrice spécifique de la polymérase du VHB. (Figure 6)

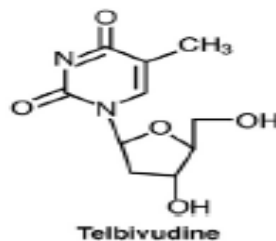


Figure 6 : structure biochimique de la telbivudine [13]

Schéma thérapeutique : la dose d'administration recommandée de la telbivudine est de 600 mg/jour par voie orale.

c-3-Adéfovir

Le PMEPA (9-[2-phosphonyl methoxypropyl] adénine) ou adéfovir, et sa prodrogue l'adéfovir dipivoxil, sont des analogues de type phosphonate de nucléoside acyclique (figure 7). Ces molécules sont déjà monophosphorylées. Cette molécule agit comme inhibiteur compétitif de l'incorporation des molécules de d'ATP et empêche l'élongation de la synthèse du brin d'ADN viral.

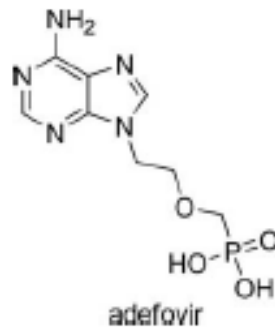


Figure 7 : structure biochimique de l'Adéfovir [14]

Schéma thérapeutique : La dose recommandée d'administration de l'adéfovir est de 10 mg/jour par voie orale chez l'adulte. L'intervalle d'administration de la dose doit être augmenté chez les patients ayant une insuffisance rénale.

c-4-Entécavir

L'entécavir est un L-analogue de cyclopentylguanosine qui inhibe de manière spécifique la polymérase du VHB. (figure 8)

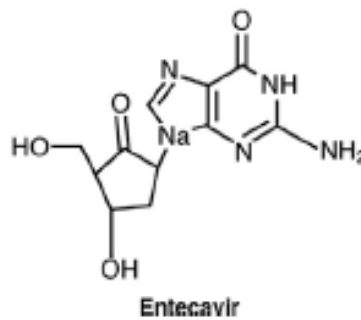


Figure 8 : Structure biochimique de l'Entécavir. [13]

Schéma thérapeutique : La dose d'administration recommandée d'entécavir est de 0,5 mg/jour pour les malades naïfs.

c-5- Ténofovir

Le ténofovir, comme l'adéfovir, est un analogue de la didéoxi-adénosine (figure 9), ayant des structures comparables et une activité à la fois anti-VHB et anti-VIH.

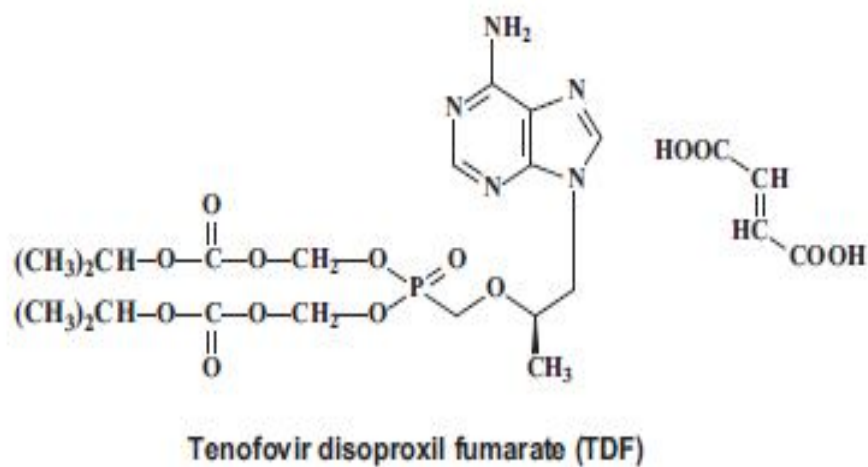


Figure 9 : structure biochimique du Tenofovir [15]

Schéma thérapeutique : la dose recommandée est de 245mg/j

c-6- Emtricitabine :

l'Emtricitabine (FTC) ou 5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxyméthyl)- 1,3-oxathiolan-5-yl] cytosine, est un anti VIH qui inhibe la transcriptase inverse Il est utilisé en association avec le ténofovir dans le traitement de VIH et actuellement dans le traitement de l'HVB. (Figure 10)

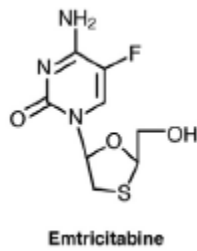


Figure 10 : structure biochimique de l'Emtricitabine [13]

c-7-Clévudine

La clévudine (L-FMAU) est un analogue nucléosidique de la thymidine qui est un puissant inhibiteur de l'activité ADN polymérase du VHB (figure 11). Sur les modèles expérimentaux, la clévudine est aussi un puissant inhibiteur de l'ADN superenroulé. L'essai concernant cette molécule a été arrêté.

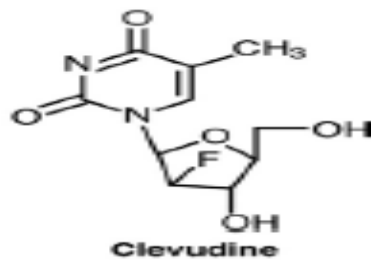


Figure 11 : structure biochimique de la clévudine [13]

Schéma thérapeutique : 10 à 30 mg/jour

Au Maroc, lamivudine, adéfovir, telbivudine et entécavir sont disponibles alors que le Ténofovir n'est pas encore commercialisé pour le traitement de l'HVB.

c-8-Tolérance aux analogues :

-Acidose lactique et entécavir : Tous les analogues peuvent être responsables de mitochondriopathies à l'origine d'acidose lactique [16,17]

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

-Tumorigénicité et entécavir : L'entécavir a été associé, dans les études toxicologiques pré-cliniques, à la survenue de tumeurs malignes rapportés 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.[16]

-Néphrotoxicité des analogues nucléotidiques

Les analogues nucléotidiques sont indiscutablement néphrotoxiques avec une toxicité in vitro vis-à-vis des cellules humaines du tube proximal en culture, principalement observée avec l'adéfovir plus qu'avec le ténofovir [16, 18] d'où l'intérêt de calculer la clairance de la créatinine avant et au cours du traitement.

-Atteinte osseuse et ténofovir : Des ostéopénies (voire d'exceptionnelles ostéomalacies) ont été rapportées lors des traitements au long cours par ténofovir.[16 ,19]

L'hypophosphorémie pré-existante associée à l'hépatopathie ou au traitement lui-même en l'absence de substitution phosphorée et l'hypovitaminose D fréquente dans la population générale rendent difficile l'attribution directe, en pratique clinique, de ces ostéopénies au ténofovir.[16]

-Myopathies et neuropathies associées aux analogues : L'arrêt du développement de la clévodine en 2009 a été dû à la description de cas de myopathies cliniques, biologiques (augmentation des CPK), électriques (EMG) et histologiquement prouvées [16, 20, 21] .Ces cas sont survenus assez tardivement (8 à 13 mois de traitement) et correspondaient vraisemblablement à une atteinte mitochondriale.

Des cas de myopathies et de neuropathies ont été décrits avec la telbivudine. [16]

C-Indications au traitement :

Les indications au traitement sont généralement les mêmes pour le malade antigène 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 hépatique.

Les patients doivent être traités si le bilan réalisé montre une charge virale supérieure à 2000 UI/ml (approximativement 10 000 copies/ml), et/ou une activité de l'ALAT supérieure à la normale et –à la biopsie hépatique- une

activité nécrotico-inflammatoire et/ou une fibrose modérée à sévère selon le score histologique utilisé (au moins un grade A2 ou un stade de fibrose F2 selon le score de METAVIR). Il faut cependant noter que les dernières recommandations de l'EASL 2012 mentionnent la possibilité de recourir aux marqueurs non invasifs de l'activité et de la fibrose s'ils sont validés pour les malades infectés par le VHB. [29]

➤ **cas particuliers :**

a. Les malades immunotolérants :

La plupart des malades âgés de moins de 30 ans avec une activité de l'ALAT normale persistante et un ADN du VHB élevé (habituellement supérieur à 10^7 UI/ml), avec un Ag HBe positif, sans aucun signe suspect de maladie hépatique et sans histoire familiale de carcinome hépatocellulaire ou de cirrhose ne nécessitent pas de biopsie hépatique ni de traitement dans l'immédiat mais le suivi reste indispensable .

b. Les malades avec hépatite chronique minime :

Les malades avec une élévation légère de l'ALAT (moins de 2x N) et des lésions histologiques minimales (< A2 F2 au score de METAVIR) ne nécessitent pas de traitement. Le suivi est indispensable.

c. Les malades avec une cirrhose compensée :

Les malades avec une cirrhose compensée et un ADN du VHB détectable doivent être traités même si le taux de l'ALAT est normal et/ou l'ADN du VHB inférieur à 2000 UI/ml.

d. Les malades avec une cirrhose décompensée :

Les malades avec une cirrhose décompensée requièrent un traitement antiviral urgent. Une virosuppression rapide et forte et une prévention efficace des résistances sont particulièrement nécessaires dans ce groupe de patients. Une amélioration clinique significative est associée à un contrôle de la réplication virale mais les patients avec une maladie hépatique très avancée peuvent ne pas tirer bénéfice s'ils sont traités à ce stade et doivent être proposés à une transplantation hépatique.

D-Facteurs prédictifs de réponse :

a-Traitement par interféron alpha :

➤ Facteurs pré-thérapeutiques :

*Chez les malades Ag HBe-positif : Les facteurs pré-thérapeutiques prédictifs de la séroconversion HBe sont une charge virale faible (ADN du VHB inférieur à 2×10^8 IU/ml), une activité élevée de l'ALAT (supérieure à 2-5 N), le génotype de l'HVB et un score élevé d'activité sur la biopsie hépatique (au moins A2) [22-25]. Sous interféron pégylé, les génotypes A et B sont associés chacun, respectivement, à un taux plus élevé de séroconversion HBe et de perte de l'Ag HBs que les génotypes D et C [22, 23, 26,27].

*Chez les malades Ag HBe-négatif : il n'a pas été établi de facteurs pré-thérapeutiques fortement prédictifs de la réponse au traitement.

➤ Durant le traitement :

Pour les malades Ag HBe-positif : une baisse de l'ADN du VHB de <20000 UI/ml à la 12^{ème} semaine est associée à une chance de 50 % de séroconversion HBe[28]. Des données récentes ont montré que la baisse du taux de l'Ag HBs moins de 1500UI/ml à la 12^{ème} semaine est un bon facteur de séroconversion HBe [30,31] alors qu'un taux de l'Ag HBs >20000UI/ml ou une non baisse de l'Ag HBs à la 12^{ème} semaine sont associées à une très faible probabilité de séroconversion HBe [30-32]. Le taux d'antigène HBe à la 24^{ème} semaine prédit la séroconversion HBe [28].

Chez les malades Ag HBe-négatif : la baisse de l'ADN VHB <20000UI/ml à la 12^{ème} semaine a été rapportée comme étant associée à 50% de probabilité d'obtenir une réponse virologique soutenue [33]. Une combinaison entre la non diminution de l'Ag HBs <2 log₁₀ UI/ml et la non diminution d'ADN VHB semble être un facteur prédictif de la non réponse chez les patients européens avec génotype D [34,35]. plusieurs études récentes ont montré que la baisse de l'Ag HBs est un facteur prédictif de la réponse virologique soutenue et de la perte de l'Ag HBs[36-38].

Cependant d'autres études sont nécessaires pour clarifier la façon d'optimiser l'utilisation de taux d'Ag HBs dans la gestion des patients dans les essais cliniques et pratiques.

b-Traitement par analogues nucléos(t)idiques

➤ Les facteurs préthérapeutiques :

Chez les malades Ag HBe-positif : les facteurs pré-thérapeutiques prédisposant à la séroconversion HBe sont une charge virale faible (ADN du VHB inférieur 2×10^8 UI/ml), un taux élevé des ALAT et un score élevé d'activité sur la biopsie hépatique [39,40,41,43]. Le génotype viral n'influence pas la réponse aux analogues nucléos (t) idiques [44].

➤ Durant le traitement :

Durant le traitement, la négativation de l'ADN viral à la 24^{ème} semaine sous lamivudine et sous telbivudine ou à la 48^{ème} semaine sous adéfovir (ADN du VHB indétectable) est associée à une plus faible incidence de résistance, c'est-à-dire une amélioration de la chance de maintenir une réponse virologique à la fois chez les patients Ag HBe positif et Ag HBe négatif avec des chances plus importante d'obtenir une séroconversion HBe chez les patients antigène HBe positif [41,42,45,46] .

La baisse de l'Ag HBs durant le traitement par analogues NUC chez les patients Ag HBe-positif peut prédire des cas de perte d'Ag HBe ou d'Ag HBs [47-49].

E-Stratégies thérapeutiques

Après avoir posé une indication thérapeutique, il est nécessaire de faire un choix entre un traitement de première intention par interféron ou par analogue nucléos(t)idique et dans ce second cas, un choix entre les différents médicaments disponibles. Ce choix va dépendre :

- ✧ Des critères sérologiques et virologiques,
- ✧ De la sévérité de l'atteinte hépatique,
- ✧ D'éventuels traitements antiviraux antérieurs,
- ✧ Mais aussi des critères médicaux ou sociaux qui pourraient éventuellement rendre difficile un traitement par interféron ou par analogue.

Une information complète concernant les avantages, les effets indésirables et les inconvénients de l'interféron pégylé alpha versus NUC doit être fournie au patient pour le faire participer à la décision et au choix de la stratégie thérapeutique. (Tableau II)

Tableau II : Principaux avantages et inconvénients de l'interféron pégylé et des analogues nucléos(t)idiques [50]

	Avantages	Inconvénients
Interféron pégylé	-Durée limitée -Absence de résistance -Taux élevé de séroconversion HBe et HBs	-Effet antiviral modéré -Tolérance médiocre -Injections sous cutanées
Analogues NUC	-Puissant effet antiviral -Bonne tolérance -Administration orale	-Durée illimitée -Risque de résistance -Faible taux de séroconversion Hbe et HBs

a-Hépatite chronique B avec Ag HBe négatif :

Dans cette situation, il est rare d'obtenir une séroconversion susceptible de stabiliser la situation virologique au long cours et l'histoire naturelle très fluctuante rend difficile la surveillance et l'interprétation des rémissions.[57,107]

Dans ces conditions, un traitement prolongé de plusieurs années paraît nécessaire et l'interféron pégylé n'apparaît pas comme une bonne option thérapeutique de première ligne.

Parmi les analogues de nucléoside, la lamivudine en monothérapie n'est pas conseillée, compte tenu de son fort taux de résistance.

Le traitement de première intention reposera donc sur la prescription des analogues de 2^{ème} génération : l'entécavir ou de ténofovir.

b-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 de réponse au traitement.

Dans cette situation, un traitement de durée limitée peut induire une séroconversion HBe et une rémission prolongée de l'infection virale.

Un traitement limité dans le temps peut être préférable si l'on craint des problèmes d'observance et il peut aussi permettre d'éviter les problèmes liés à des interruptions thérapeutiques, notamment lorsqu'il existe un désir de grossesse dans le couple.

Chez tous les autres patients présentant une charge virale élevée ou des transaminases modérément élevées (facteur prédictif de mauvaise réponse à l'interféron), chez les patients présentant des contre-indications à l'interféron ou ayant déjà mal toléré l'interféron, un traitement par analogue de nucléos(t)ide doit être envisagé en première intention.

Le choix de la molécule à prescrire en première intention va alors dépendre de sa puissance antivirale et de sa propension à sélectionner des mutants résistants.

Les taux de résistance à la lamivudine sont trop importants pour pouvoir utiliser cette molécule en monothérapie en première intention.

L'adéfovir a un profil de résistance très intéressant, mais la variabilité des profils de réponse observés peut faire craindre une efficacité antivirale trop lente

L'entécavir ou le ténofovir sont les meilleures options thérapeutiques en première intention chez ces patients.

F-Définition des réponses :

a-Traitement par l'INF alpha

- ✧ La non réponse primaire, longtemps évoquée, est considéré comme mal définie selon les dernières recommandations de l'EASL.
- ✧ La réponse virologique est définie par une charge virale d'ADN du VHB de moins de 2000 UI/ml. il est généralement évalué à 6 mois et à la fin de traitement ainsi qu'à 6 et 12 mois après la fin du traitement.
- ✧ La réponse virologique soutenue est définie par une charge virale inférieure à 2000UI/ml pendant au moins 12 mois après la fin du traitement selon les dernières recommandations de l'EASL [29]

b-Traitement par analogues nucléot(s)idiques:

- ✧ 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 6mois en fonction de la sévérité de la maladie hépatique et le type des NUCs.
- ✧ la réponse virologique partielle est définie par une diminution de plus de 1 log 10 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 complète est définie par une réponse virologique soutenue avec une perte de l'Ag HBs.

- ✧ La non réponse primaire est définie par une baisse de moins de un log₁₀ UI/mL de l'ADN du VHB entre le début et le troisième mois de traitement ;
- ✧ l'échappement virologique est défini par une augmentation vérifiée de l'ADN du VHB de un log 10 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 de l'ALAT.
- ✧ la résistance du VHB aux NUCs est caractérisée par une sélection des variants du VHB qui présentent des substitutions d'acides aminés leur conférant une diminution de la sensibilité aux NUC(s).

La séquence d'apparition de la résistance est habituellement la suivante : dans un premier temps l'apparition de mutations spécifiques (résistance génotypique), puis dans un deuxième temps, une augmentation de l'ADN VHB sérique (supérieure ou égale à 1 log) et dans un troisième temps, lorsque l'ADN VHB sérique est supérieur à 5 ou 6 log), les transaminases augmentent (réactivation de l'hépatite chronique) .[106]

La résistance peut résulter d'un échec du traitement ou d'un échappement virologique sous traitement (figure 12).

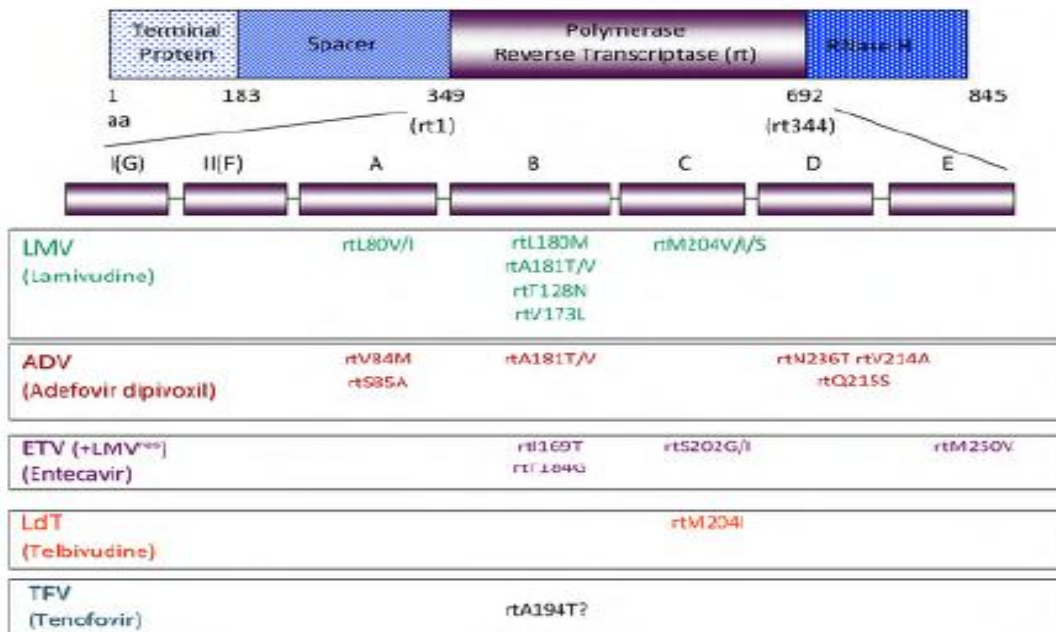


Figure 12 : Mutations identifiées dans la transcriptase inverse, associées à des résistances aux antiviraux.[51]

c-Conduite thérapeutique devant les échecs thérapeutiques :

c-1-Conduite à tenir devant une non réponse primaire

-Interféron pégylé :

Chez les malades Ag-HBe négatif : lorsqu'il n'y a pas une baisse de l'Ag HBs ni de l'ADN VHB sérique de <2 log à la semaine 12, il paraît légitime d'arrêter l'interféron pégylé et de le remplacer par un analogue de nucléoside ou de nucléotide, en monothérapie ou en bithérapie, selon la gravité de la maladie hépatique.

Chez les malades Ag HBe-positif : lorsque le taux de l'Ag HBs est <20000UI/ml à la 12^{ème} semaine, il faut arrêter le traitement par interféron pégylé.

-Analogues de nucléos(t)ides :

En cas de non réponse primaire, il faut associer un analogue de nucléotide si le premier traitement a été un analogue de nucléoside, soit changer de molécule.

En cas d'ADN VHB au-dessus du seuil de détectabilité à la semaine 24 pour les analogues de nucléoside (lamivudine, entécavir et telbivudine), il faut associer une seconde molécule et donc un analogue de nucléotide (adéfovir ou ténofovir). En ce qui concerne l'adéfovir et l'entécavir, il est préférable d'attendre la semaine 48 avant de modifier la thérapeutique et d'ajouter alors un analogue de nucléoside. Ces propositions sont toutefois à moduler selon le niveau de charge virale initiale et la pente de décroissance de la virémie.

c-2-Conduite à tenir devant une résistance secondaire :

La résistance aux antiviraux est aujourd'hui le facteur le plus important dans l'échec du traitement par analogues.

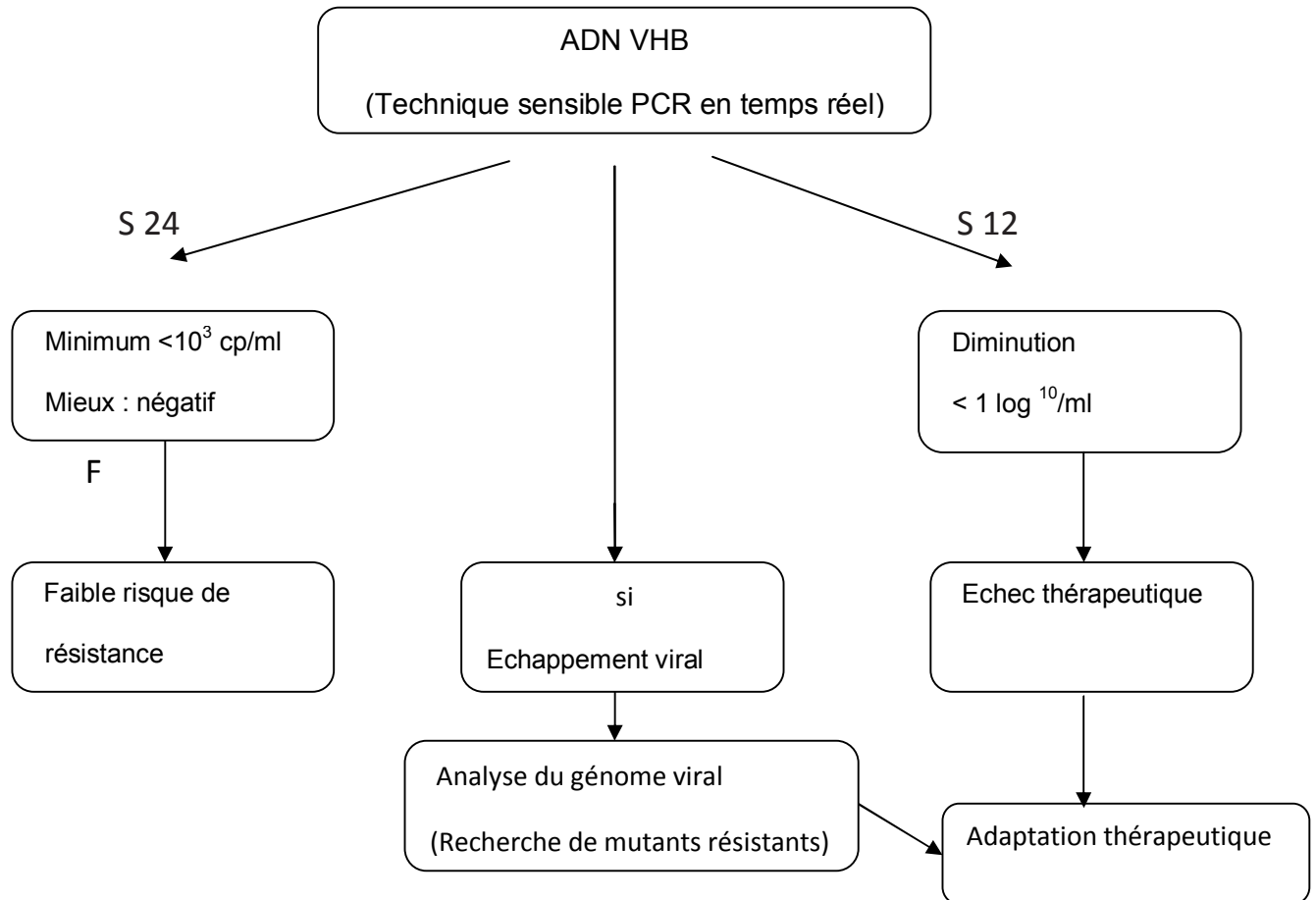


Figure 13 : surveillance virologique de traitement de l'hépatite chronique B [52]

G- Résistances aux analogues :

La lamivudine est un analogue nucléosidique de faible barrière génétique. L'un des problèmes majeurs liés à l'administration prolongée de la lamivudine est la sélection de virus mutants résistants. La résistance cumulée à la lamivudine est d'environ 23 % après un an de traitement et peut atteindre 80 % après cinq ans. (Tableau III)

L'adéfovir est un analogue nucléotidique. Son profil de résistance est meilleur que celui de la lamivudine. Des taux d'incidence de la résistance à l'adéfovir de 0, 3, 6, 18 et 29 % ont été observés après respectivement un, deux, trois, quatre et cinq ans de traitement (tableau III)

Plusieurs études ont montré que chez des patients porteurs de VHB résistants à la lamivudine, le changement de traitement par une monothérapie adéfovir était associé à une augmentation de l'incidence de la résistance à l'adéfovir, comparativement aux patients pour lesquels l'adéfovir était ajouté au traitement par lamivudine .

L'entécavir est un analogue de forte barrière génétique et faible taux de résistance, Les données cliniques portant sur la résistance à l'entécavir chez les patients naïfs sont très encourageantes car la prévalence de la résistance déterminée reste inférieure à 1 % après un, deux, trois et quatre ans de traitement (tableau III). L'incidence de la résistance à l'entécavir chez les patients résistants à la lamivudine montre des taux allant de 6% à 1 an jusqu'à 57% à 6ans. Du fait des résistances croisées partielles avec la lamivudine, le traitement par entécavir de patients résistants à la lamivudine n'est pas recommandé.

L'incidence de la résistance à la telbivudine est inférieure à celle observée sous lamivudine. (tableau III)

Le ténofovir est un analogue nucléotidique de forte barrière génétique. L'incidence des résistances est nulle dans les 4 ans.

Tableau III : Incidence cumulative des mutations de résistances au cours du temps pour les 5 analogues [53,54]

Traitement	1 an (%)	2 ans (%)	3 ans (%)	4 ans (%)	5 ans (%)	6 ans (%)
LAM	23	46	55	71	80	-
LdT Ag HBe+	4,4	21	-	-	-	-
LdT Ag HBe-	2,7	8,6	-	-	-	-
ADV Ag HBe-	0	3	6	18	29	-
ADV (résistance LAM)	< 20	-	-	-	-	-
TDF	0	0	-	-	-	-
ETV (naïfs)	0,2	0,5	1,2	1,2	1,2	1,2
ETV (résistance LAM)	6	15	36	46	51	57

- Résistances croisées :

Le choix des molécules antivirales pour les combinaisons thérapeutiques repose sur la connaissance du profil de résistance croisée de chacune des molécules. (Tableau IV)

Tableau IV : Analyse in vitro de la résistance croisée [55]

	VHB sauvage	VHB résistant à la lamivudine	VHB résistant à l'adéfovir
Analogues nucléosidiques			
Lamivudine			
Clévidine	+	-	+
Télbivudine	+	-	+
Entécavir	+	-	+
		+/-	+
Analogues nucléotidiques :			
Adéfovir	+	+	-
Ténofovir	+	+	+/-

Des études phénotypiques, qui ont été réalisées sur des mutants construits par mutagenèse dirigée ou clonés à partir d'isolats cliniques, ont permis d'analyser les capacités répliquatives de ces différents mutants, d'analyser leur degré de résistance aux molécules antivirales, et de déterminer leur profil de résistance croisée à d'autres médicaments antiviraux. Les données sont résumées dans le tableau V.

Tableau V : Profil de résistance croisée de chaque mutation en fonction des analogues utilisés[53,54]

Voie de résistance	Type de mutation	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
	Virus sauvage	S	S	S	S	S
L-nucléoside	M204I	R	R	I	S	S
L-nucléoside	L180M+M204V	R	R	I	S	S
Alkyl phosphonate	N236T	S	S	S	R	I
L-nucléoside+ alkyl phosphonate	A181T/V	I/R	R	S	R	I
D-cyclopentane (ETV)	L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M205V	R	R	R	S	S
D-cyclopentane (ETV)	L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

-En cas d'échappement virologique :

L'échappement virologique chez des malades compliants est lié à la résistance virale. Les taux de résistance jusqu'à cinq ans d'administration des différents NUC sont montrés dans le tableau V.

- ✧ Résistance à la lamivudine : ajout du ténofovir (ajout de l'adéfovir si ténofovir non disponible)
- ✧ Résistance à l'adéfovir : Il est recommandé de changer par le ténofovir s'il est disponible et d'ajouter un second médicament sans résistance croisée.
- ✧ Résistance à la telbivudine : ajout du ténofovir (ajout de l'adéfovir si ténofovir non disponible) .
- ✧ Résistance à l'entécavir : ajout du ténofovir (la tolérance de cette combinaison est inconnue) .
- ✧ Résistance au ténofovir : la résistance au ténofovir n'a pas encore été décrite. Il est recommandé que le génotypage et le phénotypage soient réalisés par un laboratoire expert pour déterminer le profil de résistance croisée. L'entécavir, la telbivudine, la lamivudine ou l'emtricitabine peuvent être ajoutés (la tolérance de ces combinaisons est inconnu (figure 14)

-En cas de réponse virologique partielle :

Chez les malades recevant la lamivudine, l'adéfovir ou la telbivudine avec une réponse virologique partielle à la 24^{ème} semaine, deux stratégies peuvent être utilisées : changement pour un médicament plus puissant (entécavir ou ténofovir) ou adjonction d'un médicament plus puissant qui n'a pas de résistance croisée .

Chez les malades recevant de l'entécavir ou le ténofovir avec une réponse virologique partielle à la 48^{ème} semaine certains experts suggèrent d'adjoindre l'autre médicament dans le but d'empêcher des résistances à long terme.

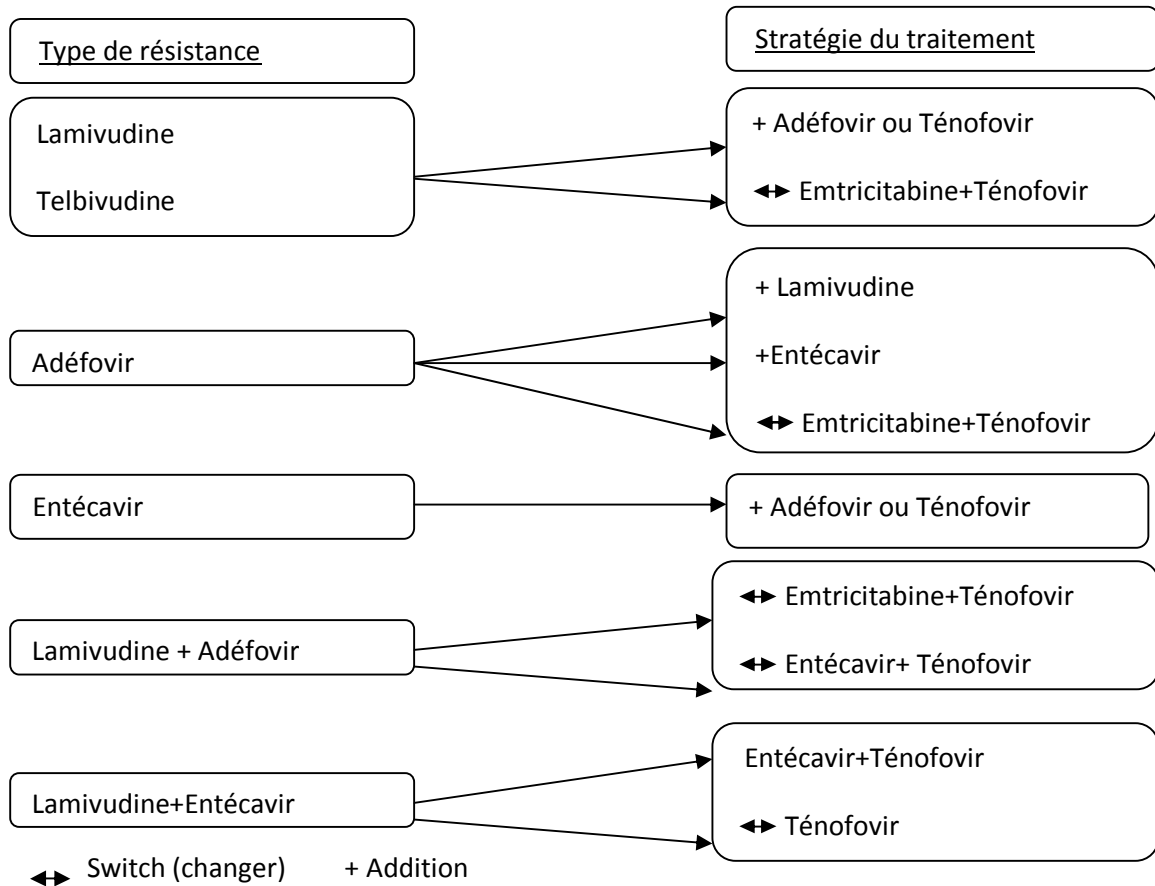


Figure 14 : Stratégie de traitement en cas de résistance aux analogues nucléosidiques ou nucléotidiques [56,57]

H-Traitement des patients avec maladie hépatique Sévère :

a- Traitement des patients atteints de cirrhose

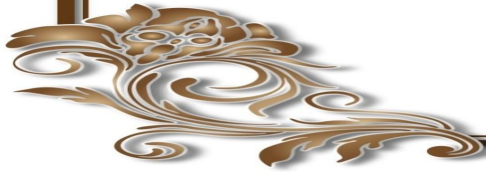
L'interféron peut être utilisé pour le traitement de malades atteints de cirrhose bien compensée . L'utilisation de puissants NUCs avec un faible risque de résistance comme le ténofovir ou l'entécavir est particulièrement pertinente pour ce groupe de patients. La résistance doit être prévenue par l'ajout d'un second médicament sans résistance croisée si l'ADN du VHB n'est pas indétectable à la 48e semaine de traitement.

b-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. Les NUCs puissants avec un bon profil de résistance (entécavir ou ténofovir) doivent être utilisés. Toutefois, il y a peu de données concernant la tolérance de ces médicaments en cas de cirrhose décompensée.

L'amélioration clinique peut être observée sur une période de trois à six mois.

Matériel et méthodes



II-MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétro-prospective, descriptive et analytique portant sur une période de 9ans, entre janvier 2001 et décembre 2011.

***Critères d'inclusion :** Ont été inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans ayant une hépatite chroniques virale B, suivis régulièrement en consultation d'hépatologie au service de Médecine « C » à l'hôpital Ibn Sina de Rabat 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). Pour l'interféron pégylé, ont été considérés les malades avec un recul minimum de 72 semaines après le début du traitement, les patients en échec thérapeutique et les patients chez qui l'interféron pégylé a été arrêté en raison d'une intolérance. Pour les analogues, ont été inclus les malades avec un recul minimum de 12 semaines de traitement.

***Critères d'exclusion :** Co- infection HVD, HVC et HIV.

-Les paramètres pré-thérapeutiques recueillis sont : l'âge au début du traitement, le sexe, l'IMC, les profils sérologique, biologique (Valeurs des ALAT), et virologique (Charge virale initiale par PCR en temps réel). Ont été aussi considérées les données évolutives (réponse à S72, S96, S120, S144, S168), pour l'interféron et la réponse à partir de S12 pour les analogues nucléos(t)idiques. Une fiche technique a été établie dans ce sens. (Figure 15)

Un bilan général est systématiquement demandé à tous les malades avant de démarrer le traitement :

- ✧ TP, albumine, facteur V, à la recherche d'une insuffisance hépatocellulaire.
- ✧ -ASAT, ALAT à la recherche d'une cytolysé
- ✧ -GGT,PAL ,bilirubine totale, bilirubine directe et indirecte à la recherche d'une cholestase.
- ✧ -une numération formule sanguine (NFS)
- ✧ -sérologies de l'hépatite virale C, de l'hépatite virale D et HIV.
- ✧ Dosage de TSH.
- ✧ Une échographie abdominale : Au stade de cirrhose, elle peut mettre en évidence des
- ✧ signes d'hépatopathie chronique et des signes d'hypertension portale.

***Critères d'évaluation :** Les critères d'évaluation de la réponse ont été préalablement définis selon qu'il s'agisse d'un traitement par interféron ou par analogues. Sous interféron, les critères de jugement considérés sont : la négativation de la l'ADN viral à partir de S72 ou l'obtention de charges virales inférieures à 2000UI/ml, le maintien de la réponse et la séroconversion HBs. La « réponse virologique soutenue » a été définie par le maintien chez un malade traité par interféron d'une charge virale inférieure à 2000 UI/ml à partir de 72 semaines du début du traitement. Le seuil de 2000UI/ml correspond au seuil d'ADN viral au-delà duquel l'indication à la réintroduction d'une nouvelle lignée thérapeutique est retenue.

Pour les analogues, les critères de jugement considérés sont : la réponse virologique par la négativation de l'ADN à partir de S12, la séroconversion HBs et la survenue d'un échec et d'un échappement thérapeutique considéré, à priori et dans un contexte de bonne observance, comme un signe de résistance au traitement (La recherche de profil de mutations de résistance n'a pas été toujours possible.)

Résultats



III-RESULTATS :

Soixante dix sept patients ont été colligés pour cette étude.

III-1-données épidémiologiques :

a-Age au début du traitement :

L'âge moyen des malades était de 41 ans [18 - 70] avec un pic d'âge entre 41ans et 50ans. (fig16)

b- Répartition selon le sexe :

A l'étude de la population considérée, on note une prédominance masculine de l'ordre de 73% (n= 56). Le sexe ratio hommes sur femmes est de 2,6.

Une prédominance féminine a été observée dans la tranche d'âge entre 21ans et 30ans. (figure 16)

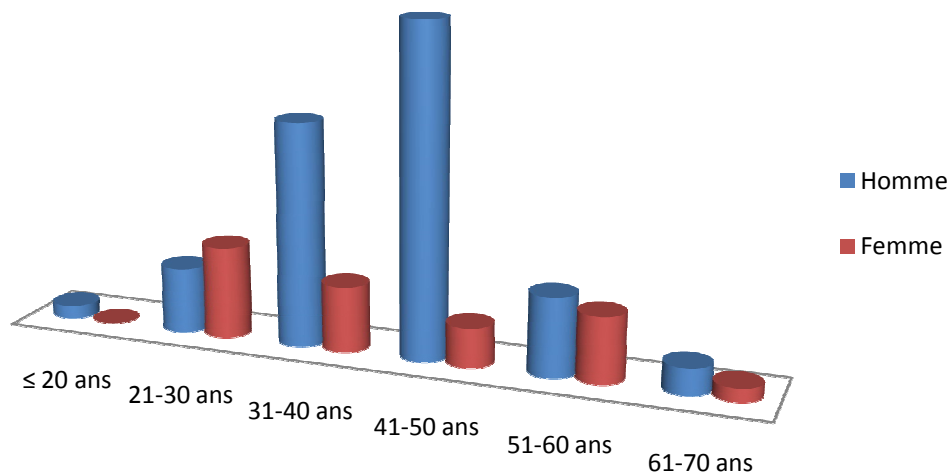


Figure 16 : Répartition des malades en fonction de l'âge et du sexe

c-Indice de masse corporelle:

L'IMC a été calculé pour 32 malades, l'IMC moyen était de 25 Kg/m² avec des extrêmes entre 17,5 Kg/m² et 32,5 Kg/m². Onze malades (34,5%) avaient un IMC normal entre 20-25 Kg/m², 4 malades (12,5%) étaient maigres avec un IMC < 20 Kg/m², 10 malades (31%) étaient en surpoids avec un IMC entre 25-30 Kg/m² et 7 malades (22%) étaient obèses avec un IMC entre 30-40 Kg/m².

d-Circonstances de découverte :

Soixante dix huit pourcent des patients étaient asymptomatiques. La découverte d'un portage chronique de l'AgHBs était découverte chez 39% de ces malades lors d'un don de sang et chez 39% lors d'un bilan diagnostique. (Grossesse, conjoint porteur d'une HVB, syndrome fébrile, bilan de fécondation in vitro, en préopératoire). La découverte en per opératoire d'un foie de cirrhose a été à l'origine du diagnostic chez un malade.

Seuls 22% des patients étaient symptomatiques, il s'agissait d'une asthénie chez 12% des malades, d'un ictère chez 5% des cas, de douleurs de l'hypochondre droit dans 3% des cas et d'un syndrome fébrile dans 2% des cas. (Figure 17)

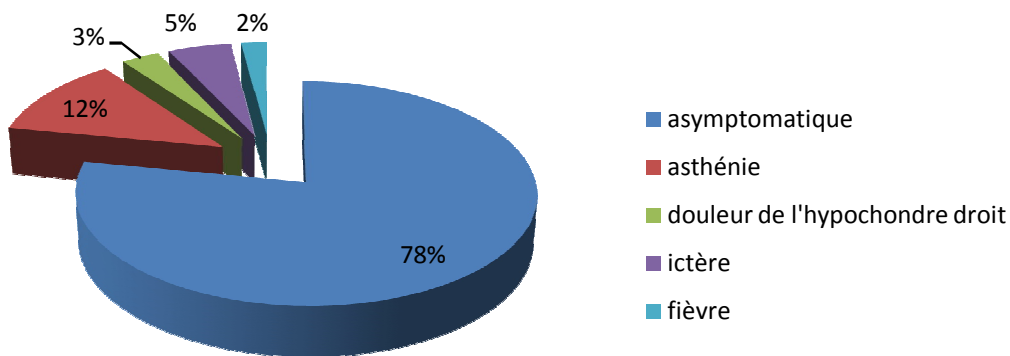


Figure 17: Circonstance de découverte de l'hépatite virale B

e-Mode probable de transmission :

Le mode de transmission de la maladie reste très difficile à préciser. Cependant, à la recherche des antécédents cliniques, 36% des malades ont été opérés (Figure 18). Une notion des soins dentaires a été rapportée chez 18% des consultants, une histoire de soins dentaires associés à des injections intramusculaires par des seringues en verres chez 16% des patients, des injections intramusculaires et intraveineuses dans 10% des cas, des rapports sexuels à risque dans 8% et un antécédent de tatouage dans 2% cas. (Figure 18)

Dix pour cent des malades avaient un ou plusieurs membres de famille (fratrie) atteints de l'HVB.

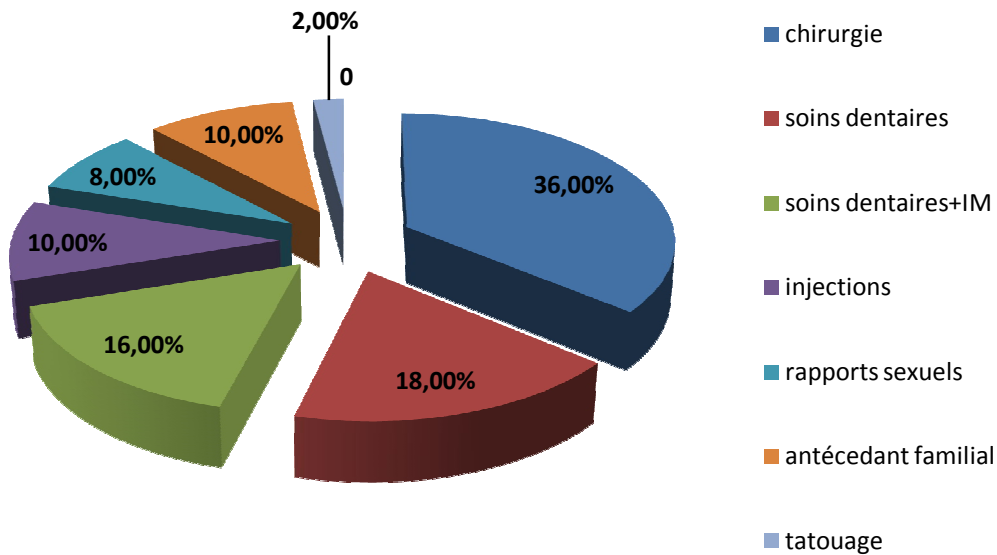


Figure 18 : Mode de transmission probable de l'HVB

III-2-Données pré- thérapeutiques :

a-profil sérologique :

Quatre vingt quinze malades avaient un profil mutant avec Ag Hbe négatif soit (n=71), alors que seuls 5% des malades avaient un profil sauvage (n=4). (figure 19)

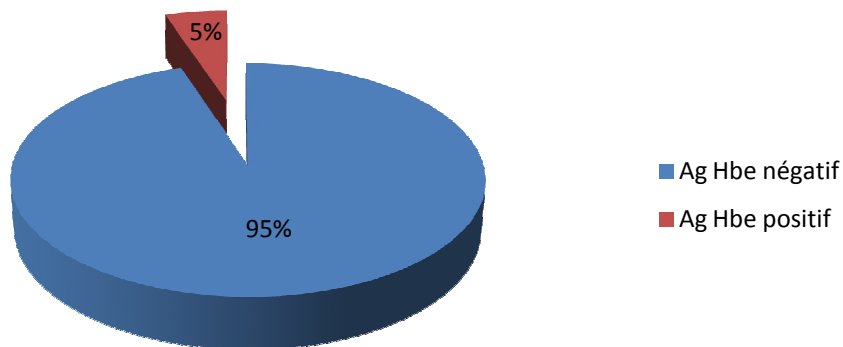


Figure 19 : Profil sérologique des malades

b-Profil biologique :

La cytolyse a été rapportée chez 55% des malades avec des valeurs maximales allant jusqu'à 11 fois la normale : 37% avait une cytolyse variant entre 1.5 et 4 fois la normale, et 18% avaient une cytolyse importante dépassant 4 fois la normale.(figure 20)

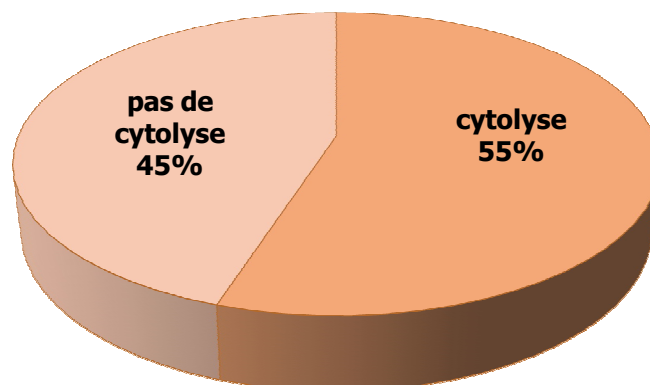


Figure 20 : Profil biologique des malades

c-Profil génotypique :

Le nombre de malades dont le génotype a été défini est 27 malades.

Deux génotypes ont été retrouvés : le génotype D, largement prédominant, a été trouvé chez 82% des malades génotypés (n=22). Seuls 18% avaient un génotype A (n=5). (figure 21)

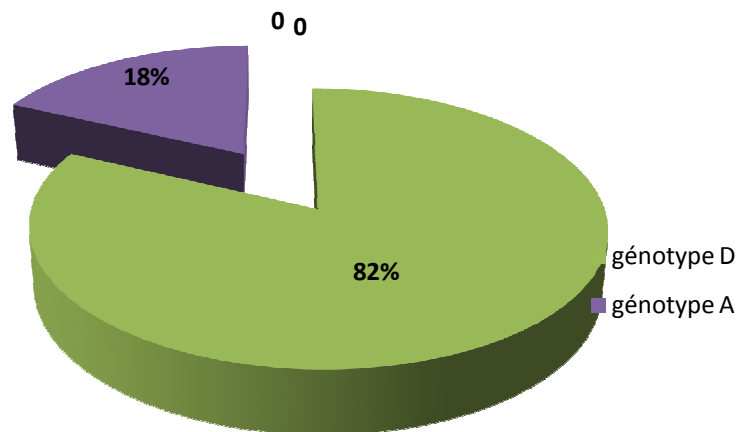


Figure 21 : Répartition des malades en fonction de génotype

d-Profil histologique :

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

La biopsie hépatique est aussi utile pour évaluer d'autres causes possibles de maladie hépatique comme la stéatose ou la stéatohépatite.

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

A0F2	A0F3	A1F0	A1F1	A1F2	A1F3	A2F1	A2F2	A2F3	A3F2	A3F3	F4
6%	1%	1%	3%	28%	3%	5%	22%	12%	1%	3%	15%

Quinze pourcent des patients étaient cirrhotiques.

e-Profil virologique :

La réplication virale a été estimée par la quantification du génome du VHB par PCR en temps réel. Quarante cinq pour cent des patients avaient une charge virale comprise entre 2000 et 10000000Ui/ml (7 log) ,13% avaient une forte charge virale supérieure à 10000000Ui/ml (>7 log) et un patient avait une charge virale inférieure à 2000Ui/ml mais il était cirrhotique. (Figure 22)

La charge virale médiane était de 198300 UI/ml (5.3 log)

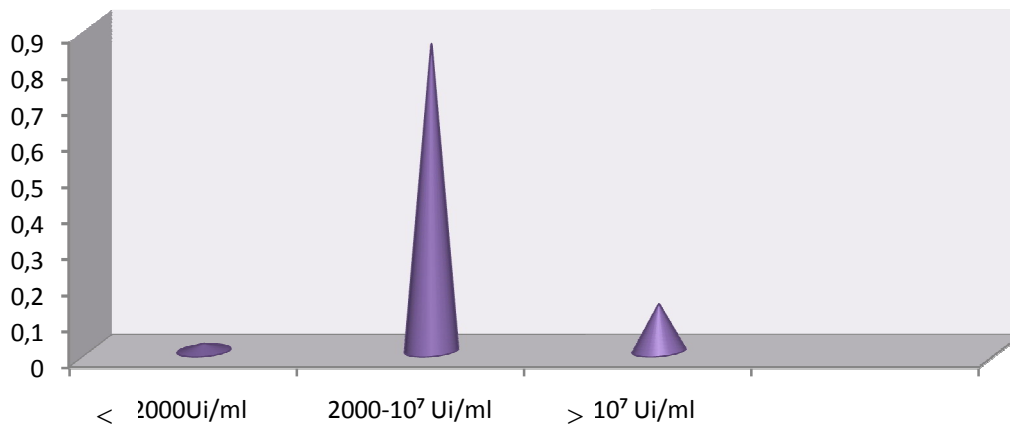


Figure 22 : Profil virologique des malades

III-3-Traitement et résultat :

A-traitements instaurés (Choix thérapeutiques):

a-Traitement de première intention :

Sur les 77 malades, 13 ont été initialement traités par Interféron standard avant 2002, date d'introduction de l'INF pégylé au Maroc.

Cinquante-trois malades ont été initialement traités par interféron pégylé et 11 mis d'emblée sous analogues nucléot(s)idiques dont : 5 sous Lamivudine, 03 sous Entécavir, 01 malade sous Adéfovir et 02 malades sous telbivudine .

b-Traitement de deuxième intention :

Le recours à un traitement de deuxième intention a été indiqué chez 39 malades pour échec thérapeutique (n= 37) et pour intolérance (n= 2), 02 ont été mis sous ADF, 15 malades sous entécavir, 13 malades sous lamivudine, 03 malades sous telbivudine , 04 sous association LAM/ADV , 01 malade sous INF/ADV et 01 malades sous LAM/TDF

c-Situations particulières :

-Cinq malades ont nécessité le recours à un traitement de troisième intention : 01 malade sous ETV après échec à l'interféron pégylé et résistance à la lamivudine, 02 patients sous LAM/ADF ,01 sous LAM/INF, et 01 sous EMT/TDF.

-Deux malades ont bénéficié d'un traitement de quatrième intention dans le cadre de protocoles thérapeutiques ou d'essais cliniques à l'étranger: le premier par association LAM/ADF et le deuxième par association INF/LAM/ETV avec passage secondairement à l'ETV/TDF puis au TDF seul.

B-Réponse au traitement :

a-Réponse à l'interféron :

-Réponse à l'Interféron standard :

Sur les 13 malades traités par interféron standard, un seul malade a répondu au traitement, avec négativation de son ADN pendant 5 ans et obtention d'une séroconversion HBs.

Quatre malades ont rechuté à 72 semaines après l'arrêt de traitement, Sept malades avaient un échec à l'interféron standard et un malade a été perdu de vue.

b-Réponse à l'interféron pégylé :

Sur les 53 malades traités par interféron pégylé, 17 malades ont répondu à l'interféron pégylé .

Le traitement a été arrêté chez deux malades à S4 et S 36 pour intolérance et un malade a été perdu de vue. Ces trois patients ont donc été exclus de l'étude.

Sur les 50 malades considérés, 46 ont eu une réponse primaire. (Tableau VI)

Tableau VI : la réponse à l'interféron pégylé à S12 de traitement

Type de réponse	Réponse primaire	Non réponse primaire
Nombre de malades	46	4

Sur les 46 malades ayant obtenu une réponse primaire, cinq ont présenté un échec thérapeutique à S24 et S 36 de traitement.

Sur les 50 malades, les résultats sont répartis comme suit : tableau VII

*A 48 semaines : (figure 23)

- la négativation a été obtenue chez **23/ 50** malades. (46%)
- **12/ 50** malades ont gardé une charge virale détectable mais <2000Ui/ml. (24%)

*A 72 semaines : (figure 24)

- La négativation a été obtenue chez **5** patients. (11%)
- **-Douze** malades ont gardé une charge virale détectable mais <2000Ui/ml. (27%)

*A 96 semaines : (figure 25)

- La négativation a été obtenue chez **3** malades. (11%)
- **Six** malades ont gardé une charge virale <2000Ui/ml.(23%)

Chez un patient, la négativation a été maintenue pendant 05 ans après traitement par INF pegylé mais la séroconversion HBs n'a pas encore été obtenue.

Tableau VII : Taux de réponse virologique, de négativation de l'ADN et de rechute sous interféron pegylé dans notre série à 48 semaines et de réponse virologique soutenue (RVS) à 72 et à 96 semaines du début du traitement

Recul	Nombre de malades considérés	Négativon de l'ADN (A)	CV <2000UI/ml (B)	RVS (A+B)	CV >2000UI/ml	Echec /Echappement
S 48	50	23 (46%)	12 (24%)	-	6 (12%)	9 (18%)
S 72	44	5 (11%)	12 (27%)	17 (38%)	18 (41%)	9 (21%)
S 96	26	3 (11%)	6 (23%)	9 (34%)	8 (30%)	9 (34%)

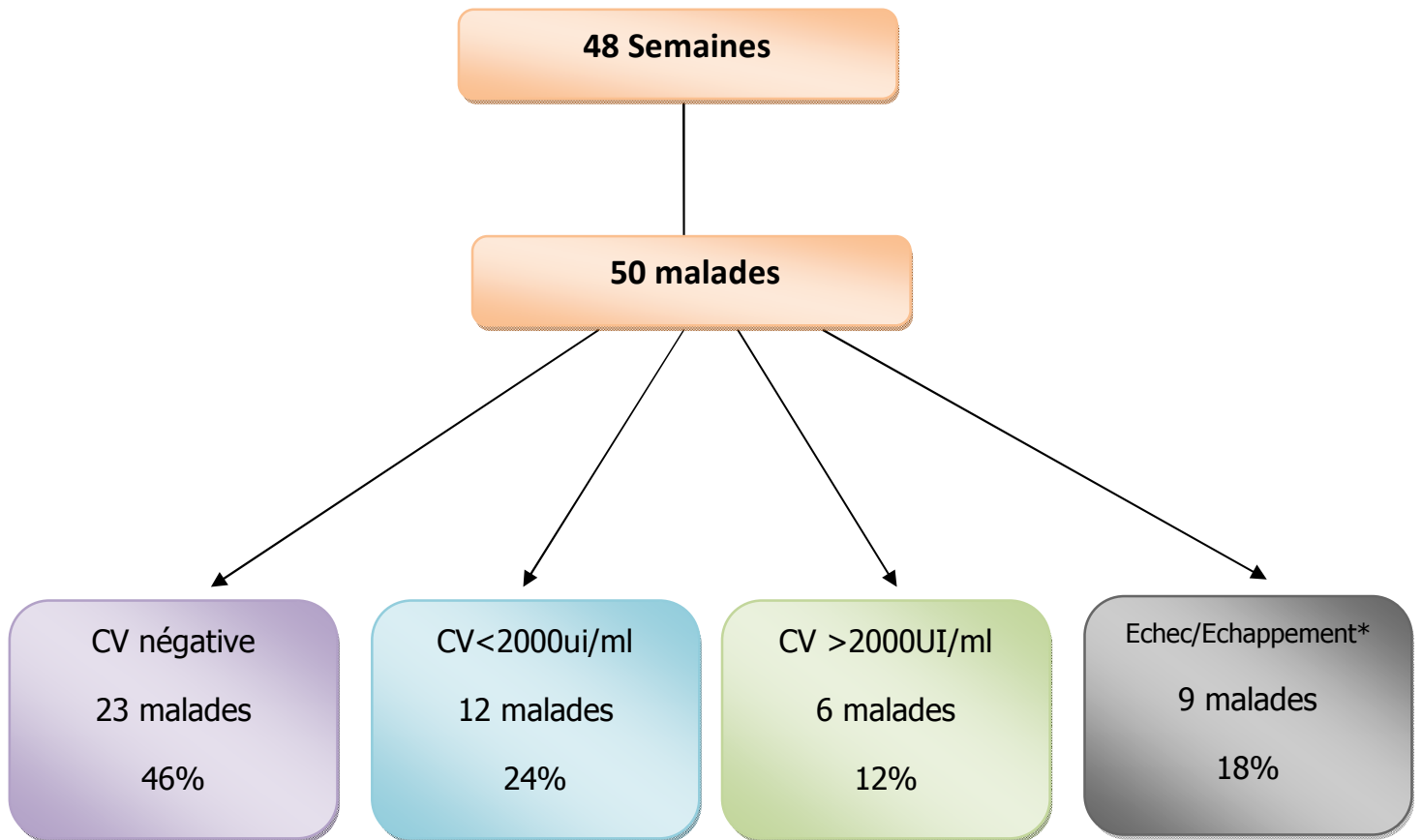


Figure 23 : Statut des malades de notre série après 48 semaines.

*sous traitement

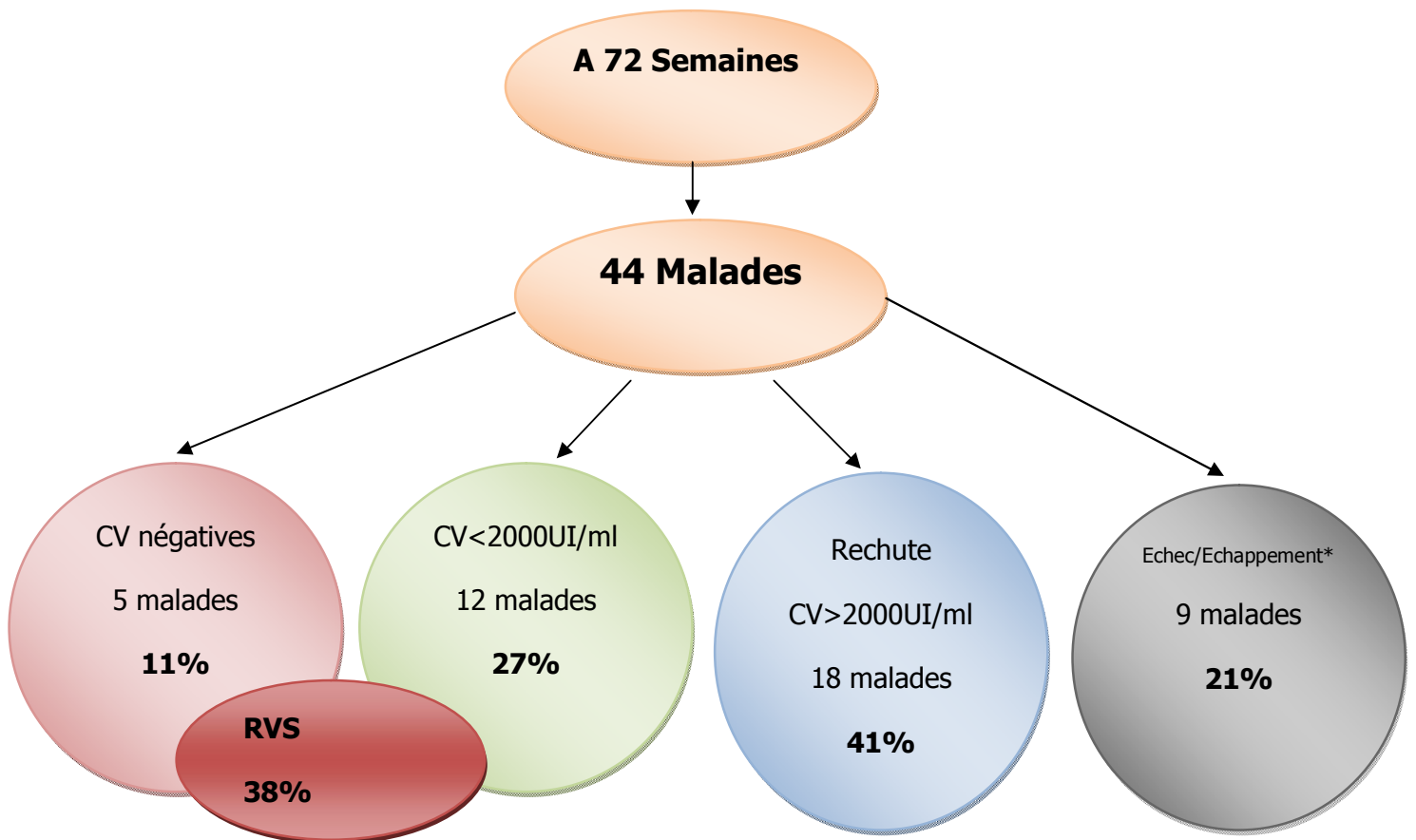


Figure 24 : Statut des malades de notre série après 72 semaines de recul.

* Sous traitement

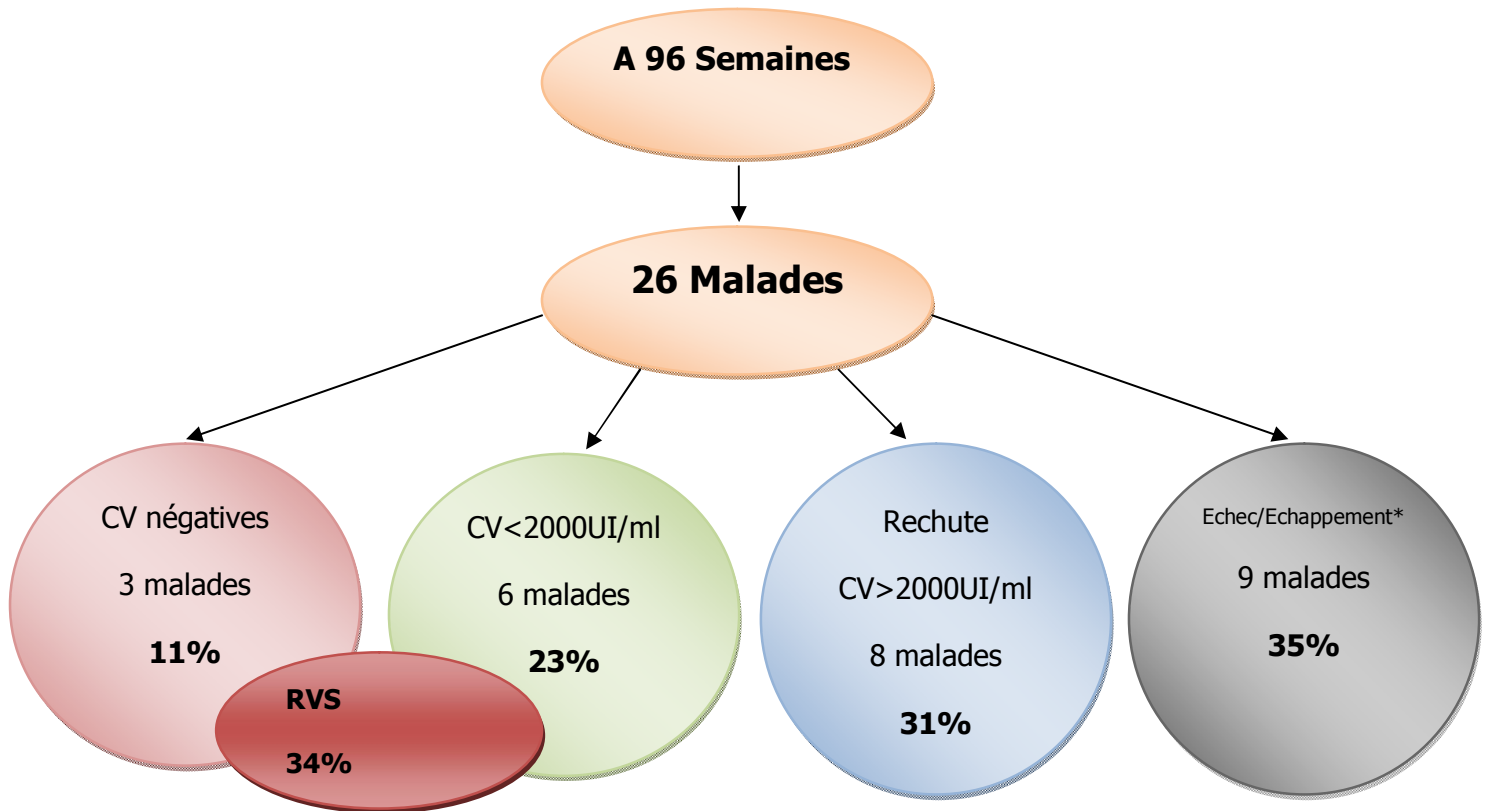


Figure 25: Statut des malades de notre série après 96 semaines de recul.

*sous traitement

***Facteurs prédictifs de réponse à l'interféron alpha pégylé**

L'analyse statistique des données de notre série a montré que seule la charge virale initiale basse était significativement prédictive de réponse virologique soutenue sous interféron pégylé à S72 et S96 (**p= 0,001**). Le sexe, l'âge au début du traitement, la fibrose, l'activité histologique et la cytolyse initiale n'étaient pas significativement corrélés à la réponse chez nos malades.

b-Réponse aux analogues :

b-1-Réponse à la lamivudine : (tableau VIII)

La lamivudine a été instaurée en première intention chez 5 malades et en seconde intention chez 13 malades après échec de l'interféron :

La négativation n'a pas été obtenue chez les malades traités en première intention par lamivudine : 3 malades ont gardé une charge virale faible moins de 2000ui/ml à S 12, S 32 et un malade pendant 2ans et demi.

- ✧ La négativation à S12 a été obtenue chez 5 sur 13 malades.
- ✧ L'échappement virologique a été rapporté chez 9 malades avec un recul moyen de 52 semaines [24-192].la recherche de mutation YMDD n'a été réalisée que chez un seul malade et est revenue positive.
- ✧ Un cas de séroconversion HBs a été obtenu sous lamivudine après 03 ans de monothérapie.

Tableau VIII : Réponse à la lamivudine : négativation à S12 et incidence des échappements.

	Nombre de malades	Pourcentage %
négativation à S12	5/18	28%
Echappement	9/18	50%

b-2-Adéfovir : (tableau IX)

Un seul malade a été traité en première intention par ADV avec un échappement après 24 semaines de traitement.

La négativation a été obtenue chez 2 malades traités en deuxième intention par ADV après rechute à l'interféron pégylé à partir de 36 semaines et de 60 semaines.

Tableau IX : Réponse à l'adéfovir : négativation à S12 et incidence des échappements.

	Nombre de malades	Pourcentage %
Négativation à S12	2/3	67%
Echappement	1/3	33%

b-3--Telbivudine : (tableau X)

La telbivudine a été récemment introduite au Maroc,

Deux malades ont été traités en première intention par LdT et trois malades en deuxième intention après rechute de l'INF pégylé

La négativation a été obtenue chez 2 malades à S12 et un malade à S24.

Deux malades n'ont pas encore atteint S12 de traitement.

Tableau X : Réponse à la telbivudine

	Nombre de malades	Pourcentage %
Négativisation à S12	3/5	60%
Echappement	0	0%

b-4- Entécavir : (tableau XI)

- ✧ Vingt malades ont été traités par l'Entécavir : 3 en première intention, 15 en deuxième intention et 2 en troisième intention.
- ✧ 18 malades ont été naïfs, deux malades ont été traité initialement par les analogues : un malade par l'ADV et un malade par LAM.

*A S12 :

- ✧ La négativisation a été obtenue chez 11/18 malades

*AS24 :

- ✧ -La négativisation a été obtenue chez 13/16 malades

*AS36 :

- ✧ La négativisation a été obtenue chez 12/ 14 malades

*AS48 :

- ✧ -Sept malades parmi 8 avaient une charge virale négative

*AS72 :

- ✧ La négativation a été obtenue chez 4/4 malades
- ✧ Deux malades ont atteint s108, et un malade a atteint s192 avec une charge virale qui est restée négative.

Tableau XI : Réponse à l'Entecavir en fonction du recul thérapeutique.

Recul de traitement	S12	S24	S36	S48	S72	S108	S192
Négativation	11/18	13/16	12/14	7/8	4/4	2/2	1/1
Pourcentage	61%	81%	86%	88%	100%	100%	100%

- ✧ Deux malades n'ont pas encore atteint S12.

b-5-Associations thérapeutiques :

1-LAM/ADV : (Tableau XII)

- ✧ Sept malades ont été traités par l'association LAM/ADV, 4 malades en deuxième intention.
- ✧ deux malades ont présenté un échappement à cette association thérapeutique.
- ✧ la négativation à S12 a été obtenue chez 4/7 malades à S12, 4/7 à S24, chez 4/6 à S36,et chez 3/5 à S48,chez 2/3 à S60,2/3 à S60,chez 2/2 à S72,chez 2/2 à S96 et chez 1/1 à S168.

Tableau XII : Réponse à la LAM/ADV en fonction de recul des patients

Recul	S12	S24	S36	S48	S60	S72	S98	S168
Négativation	4/7	4/7	4/6	3/5	2/3	2/2	2/2	1/1
Pourcentage	57%	57%	66%	60%	66%	100%	100%	100%

2- Autres associations :

- ✧ Un seul malade a été traité par INF/ADV en deuxième intention avec négativation de l'ADN pendant 48 semaines.
- ✧ Un malade a été traité par LAM/TDF après négativation de la charge virale passage à l'EMT/TDF.

C-Effets indésirables lié à l'interféron alpha :

Sur les 66 malades traités par interféron standard et interféron pégylé, 31 malades ont présenté des effets indésirables dont 03 rapportés sous interféron standard et 28 sous interféron pégylé. Cinq malades ont nécessité une adaptation posologique. L'arrêt de l'interféron pégylé a été décidé chez deux patients

Ces effets indésirables sont répartis comme suit : (figure 25)

➤ Troubles hématologiques :

-les troubles hématologiques sont retrouvés chez 29.5%

Thrombopénie : chez 4 malades, 2 malade a été mis sous demi dose jusqu'à l'ascension de taux des plaquettes

-Neutropénie : chez 3 malades avec recours aux GCSF (Granulocyte colony-stimulating factor) chez un malade et adaptation posologique chez 2 malades (sous demi dose d'INF jusqu'à l'ascension du taux de polynucléaires neutrophiles).

Thrombopénie+neutropénie : chez 2 malades

➤ Anomalies thyroïdiennes :

- les dysthyroïdies étaient retrouvées chez 19.5% des malades
- Hyperthyroïdie : chez 2 malades dont un a été traité par les antithyroïdiens de synthèse (néomercazole).
- Hypothyroïdie : chez 4 malades qui ont été mis sous hormonothérapie substitutive.

➤ Syndrome pseudo-grippal :

- Le Syndrome Grippal A Été Retrouvé Chez 22% De Nos Malades, représenté par une asthénie, arthralgies, myalgies et fièvre.
- Cinq malades avaient un syndrome grippal isolé, un malade avait un syndrome grippal associée a une neutropénie et un malade associé a une thrombopénie.

➤ Manifestations cutanées et phanériennes:

- Les manifestations cutanées étaient présentes sous forme de prurit intense chez 3 malades associée à une asthénie chez un malade (10%).
- Un malade a présenté une alopecie (3%).

➤ Trouble neuropsychique :

- Les troubles neuropsychiques ont survenu chez 10% des malades

Un malade avait présenté un trouble de mémoire, un malade avait présenté une irritabilité et une anxiété et un malade avait une nervosité et une irritabilité

➤ Autres effets indésirables :

- un malade a présenté une tuberculose neuroméningée nécessitant un arrêt définitif de l'interféron pégylé
- un malade a présenté un œdème palpébral bilatéral qui a été traité par la corticothérapie par voie orale.

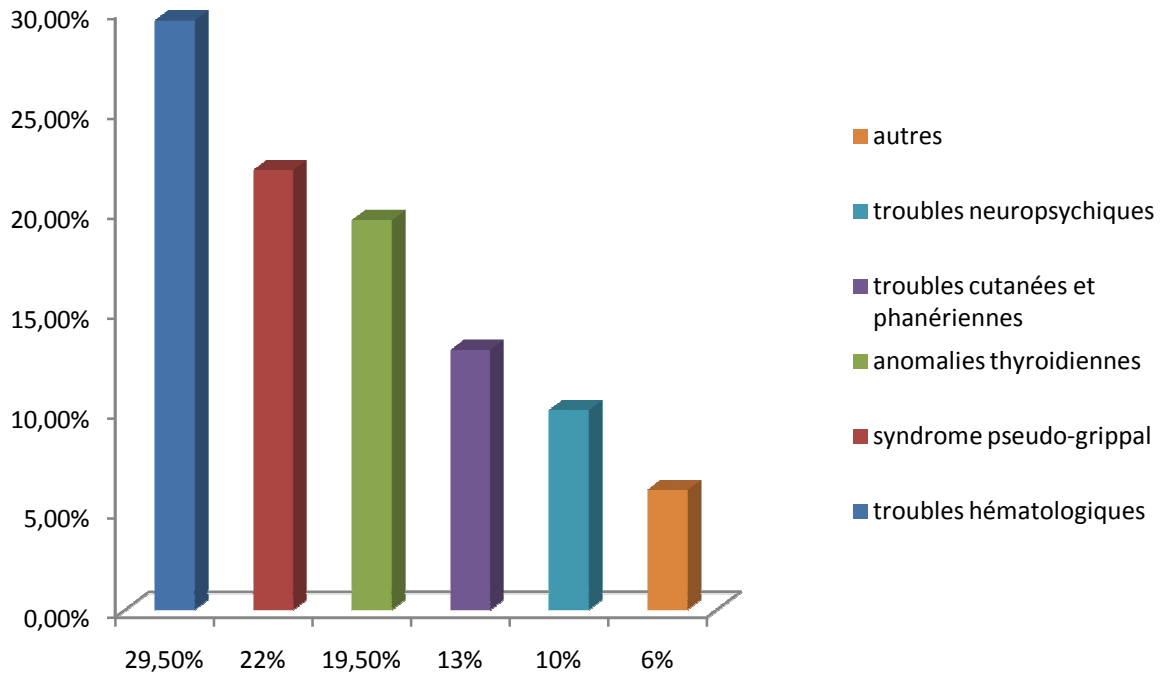


Figure 26 : Effets indésirables liés à l'interféron

D-les effets indésirables liés aux analogues nucléot(s)idiques :

-Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables sous analogues nucléot(s)idiques dans notre série.



Discussion

IV-DISCUSSION :

Au cours des dix dernières années, le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B a bénéficié des avancées diagnostiques et thérapeutiques. Toute indication thérapeutique dans l'hépatite virale B doit être posée en tenant compte des différents paramètres de l'infection : le statut biochimique, sérologique et virologique du patient et les lésions histologiques hépatiques. Le traitement par l'interféron alpha a prouvé son efficacité sur certains groupes de patients mais son usage était relativement limité par la fréquence et la gravité de ses effets secondaires, le faible taux de séroconversion Hbs notamment chez les patients HBe négatif, le grand nombre de contre-indications et son coût relativement élevé et inaccessible pour la majorité des populations des pays en développement qui restent les plus touchés par cette endémie. L'avènement des analogues nucléotidiques a relancé les essais thérapeutiques portant sur l'hépatite virale B dont le traitement reposait uniquement sur l'interféron alpha jusqu' à la fin des années quatre-vingts dix. La commercialisation de la lamivudine présentait plusieurs avantages : l'excellente tolérance, l'absence de contre-indications, l'administration orale, le coût accessible et surtout le large éventail d'indications étendu aux cirrhoses décompensées et aux terrains d'immunodépression. Cependant, l'efficacité de cette molécule s'est trouvée compromise par l'importance et la fréquence des phénomènes de rechute et de résistance qui lui sont attribuées. La mise sur le marché de l'adéfovir a permis de traiter des hépatopathies sévères dues aux mutants résistants à la lamivudine mais avec, toutefois, l'enregistrement de

nouveaux cas de résistance à cette nouvelle molécule. La telbivudine a montré également son efficacité dans la négativation de l'ADN du VHB, mais l'apparition des nouveaux cas de résistance a limité sa prescription. Les analogues de 2^{ème} génération, entécavir et ténofovir, plus puissants avec un profil de résistance très favorable, ont amélioré la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique B. Seul l'entécavir est commercialisé au Maroc, le ténofovir n'est disponible que pour le traitement de l'HIV.

Sur les 608 malades ayant un Ag HBs positif et suivis en consultation d'hépatologie à la Clinique Médicale «C», 515 ont une hépatite virale B inactive ne posant pas l'indication à un traitement anti-viral. Quatre-vingt-treize patients ont pu bénéficier d'un traitement mais seuls 77 ont été retenus pour ce travail conformément aux critères d'inclusion et exclusion (12.6%). Ce nombre réduit de patients inclus, en comparaison avec les séries internationales, est expliqué par la fréquence dans notre consultation des formes inactives ne relevant pas de traitement et par l'exclusion de cette étude des patients en cours de traitement et de ceux n'ayant pas un recul de 6 mois après traitement par interféron et d'au moins 3mois sous analogues. L'absence de couverture sociale généralisée et le cout élevé de l'ensemble des thérapies commercialisées restent un obstacle majeur à la prise en charge de l'hépatite B dans notre pays et limitent considérablement le nombre de malades traités.

Les caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée étaient un âge moyen de 41 ans avec un sexe masculin prédominant en concordance avec les données de la littérature [2, 33,57]. La découverte du portage de l'Ag Hbs

était le plus souvent fortuite ; la plupart de nos malades (78%) étaient des porteurs asymptomatiques ou avaient une hépatite chronique. Quinze pour cent des malades étaient cirrhotiques. Ceci reflète l'histoire naturelle de l'infection [58,59].

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 l'aire méditerranéenne, le moyen Orient et l'Asie [60-62] où la prévalence est de l'ordre de 30%-80% comparée à l'Europe du nord et aux états unis où elle est seulement de 10%-40% [60-62].

Au Maroc, les études épidémiologiques réalisées ont démontré la prédominance du virus de l'hépatite B mutant et du génotype D [63,64]. Ces données sont en harmonie avec le profil recueilli chez les malades de notre série hospitalière où 95% des malades étaient des mutants pré-C et 82% des patients ayant bénéficiés d'un génotypage du virus étaient porteurs de génotype D.

A la lumière de ces données, la discussion et la comparaison des données de notre série ne porteront que sur les séries incluant des patients Ag HBe négatif.

Tous les malades ont bénéficiés d'une ponction biopsie hépatique, le degré de l'activité et de la fibrose ont été apprécié par le score de Métavir, plusieurs séries de la littérature sont basées sur le score d'Ishak dans l'évaluation de l'activité et de la fibrose [65].

L'indication du traitement de l'Hépatite virale B était posée en conformité avec les recommandations internationales [29, 50,66].

L'objectif de traitement était essentiellement la suppression de la réplication virale et l'obtention de la séroconversion AgHBs qui est le but optimal de traitement chez nos malades parce qu'il est le seul moyen pour prédire la guérison surtout que la majorité de nos malades ont un profil mutant pré-C.

Le traitement par Interféron standard était le traitement de choix avant l'arrivée de l'interféron pégylé, à raison de 3 injections par semaines. Son avantage est la durée limitée du traitement, cependant le mauvais profil de tolérance et les effets indésirables fréquents risquent de diminuer l'observance des patients et donc l'efficacité thérapeutique. Ce traitement présente dans notre étude, sur les 13 malades traités par interféron standard, un malade a obtenu une séroconversion HBs à 5 ans mais la majorité de nos malades (91%) ont rechuté après 48 semaines de traitement.

Le taux de réponse à l'interféron standard à 6 mois après l'arrêt du traitement chez nos malades était faible (8%), seul un malade a gardé une charge virale négative pendant 5 ans avec une séroconversion HBs. Plusieurs études ont montré une réponse virologique à l'interféron standard chez 38 à 90% des patients traités par interféron versus 0 à 37% chez des malades non traités [67-70], cependant une perte de la réponse virologique s'observe chez la moitié des patients après l'arrêt du traitement [11,71]

Les effets indésirables décrits sous interféron standard étaient retrouvés chez 23% de nos malades. Les effets indésirables liés à l'interféron standard sont les mêmes que ceux rapportés dans la littérature avec l'interféron pégylé [9,55].

L'introduction au Maroc de l'interféron pégylé alpha 2a à la dose de 180 µg/semaine a permis l'optimisation du traitement de l'HVB. Le passage à une injection en sous cutané par semaine a permis l'amélioration de l'observance thérapeutique des malades. Les principaux avantages théoriques de l'interféron pégylé sont l'absence de résistance, la composante immunitaire de ce traitement et la possibilité d'obtenir une réponse virologique soutenue après l'arrêt du traitement. La séroconversion HBs peut être obtenue chez 4 % au bout d'un suivi de 72 semaines des malades qui maintiennent une négativation de l'ADN du VHB [57].

Dans notre série, les résultats au traitement obtenus par l'interféron pégylé étaient meilleurs que celles obtenues par l'interféron standard ce qui concorde avec les données de la littérature [55].

Chez les 53 malades traités dans notre série par interféron pégylé, le sexe masculin était prédominant, l'âge moyen était de 41 ans et la charge virale initiale médiane était de 5.3 log ; le génotype D était largement prédominant chez les patients génotypés. La comparaison de ces données avec les autres séries de patients Ag HBe négatif montre des profils similaires (Tableau XIII).

Tableau XIII : Données épidémiologiques, virologiques et génotype des patients Ag HBe-négatifs traités par interféron pégylé alpha 2a 180 ug/semaine.

Auteurs	Nombre de patients	Sexe masculin	Age moyen	Génotype Prédominant	CV médiane initiale
Marcelin et al 2004 [57]	177	85%	41 ans	--	6.99 log
Bonino et al 2007[33]	139	82%	37.9ans	C	7.1 log
Moucari et al 2009[37]	48	83%	44ans	A et D	7 log
Lampertico et al 2010 [72]	51	65%	45 ans	D	6 log
Rijckborst et al 2010[34]	53	77%	42 ans	D	6.8 log
Notre étude	53	73%	41ans	D	5.3log

Le taux de réponse virologique soutenue (ADN VHB <2000UI/ml 6 mois après l'arrêt du traitement S72) était de 38%. Ce taux s'approche de celui rapporté dans la série de Marcellin et collaborateurs (43%) et Bonino et collaborateurs (47%) [33,57]. Cette différence peut être expliquée par le fait que les critères de jugement de la réponse virologique soutenue étaient moins stricts dans les séries de Bonino et Marcellin que dans la notre (respectivement : ADN viral <4000UI/ml [$<20000\text{cp/ml}$] versus <2000UI/ml) et que dans la série de Bonino, le génotype C était dominant sachant que ce dernier répond mieux au traitement par interféron pégylé que le génotype D prédominant dans notre série.

Nos résultats étaient bien plus importants que ceux rapportés dans la série de Lampertico et Rijckborst qui variaient entre 24% et 22% [34, 72]. On note que la charge virale initiale médiane dans notre série était plus basse ce qui expliquerait peut être le taux de réponse virologique soutenue plus important. La charge virale au début du traitement est rapportée dans la littérature comme facteur pré-thérapeutique prédictif de réponse à l'interféron ; cette donnée a été confirmée d'ailleurs à l'étude statistique de notre série où seule la charge virale initiale est ressortie comme facteur significativement prédictif de réponse virologique soutenue (S72, S96). (Tableau XIV).

Il reste aussi important de signaler l'importance des rechutes rapportées à 6 mois après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron pégylé. Le taux de réponse passe de 70% à 48 semaines à un taux de 38% à 72 semaines de suivi et de 34% à 96 semaines.

Tableau IVX : patients ayant une hépatite virale B, Ag HBe-négatifs traités par interféron pégylé : la réponse au traitement

Auteurs	Critères de jugement	Date d'évaluation De réponse au traitement	Résultats
Marcelin et al 2004 [57]	ADN<20000cp/ml	S 72	43%
Bonino et al 2007[33]	ADN<20000cp/ml	S 72	47%
Moucari et al 2009[37]	ADN<70cp/ml	S 72	25%
Lampertico et al 2010 [72]	ADN<2000UI/ml	S 72	24%
Rijckborst et al 2010 [34]	ADN<2000UI/ml	S 72	22%
Notre étude	ADN<2000UI/ml	S 72	34%

L'interféron pégylé a pour inconvénient majeur la fréquence des effets indésirables qui peuvent constituer une entrave à la réussite du traitement. En effet, Il a été interrompu chez 2 malades et pris de manière discontinue chez un troisième en raison de la sévérité des effets rapportés.

L'étude du profil de tolérance de nos patients a montré une prédominance des troubles hématologiques (29.5%) suivis par le syndrome pseudo-grippal (22%) puis par les anomalies thyroïdiennes (19.5%). Les troubles neuropsychiques et cutanés ont été moins fréquents (10%).

Les troubles hématologiques sont dominés essentiellement par la thrombopénie dans notre étude (13%), ce qui est proche des données de la littérature qui décrit une incidence de la thrombopénie de l'ordre de 10% à 50 %, plus importante que les autres troubles hématologiques [73- 75].

Alors qu'il est rapporté dans la littérature comme étant le plus fréquent des effets indésirables [76], le syndrome pseudo-grippal viennent chez nos malades en 2^{ème} position après les troubles hématologiques. Ceci peut être expliqué par le fait que la majorité de nos malades ne rapportent pas cet effet lors des consultations. Avant les premières injections, la prise de paracétamol est cependant vivement conseillée à tous nos malades. Ce constat reste limité par le nombre réduit de nos malades.

Les anomalies thyroïdiennes dans notre série étaient fréquentes (19.5%) et sont dominées par l'hypothyroïdie (13%). Comparativement à 2 autres études, ces anomalies n'étaient présentes que chez 7.1% des malades [77,78]. D'autres séries ont montré que chez les malades traités par interféron pégylé, les hypothyroïdies sont plus décrites que les hyperthyroïdies [79] ce qui est concordant avec nos résultats.

Les manifestations cutanées à type de prurit ; lié à la sécheresse cutanée et non pas à la cholestase ; étaient rapportées chez 10% de nos patients. L'alopecie incomplète était observé chez un malade soit 3% versus 21 % dans la littérature. L'alopecie complète est rarement trouvée [80].

Les troubles neuropsychiatriques ont été retrouvés chez 10% des malades. Aucun cas de dépression n'a été diagnostiqué chez nos malades alors que l'incidence est de 3 à 4% dans la littérature [57]. Ce constat va dans le sens des travaux ayant montré que le taux de dépression était moins fréquent chez les malades suivis pour HVB que ceux porteurs d'une HVC (16%-20%) durant le traitement par interféron alpha pégylé [81,82].

La raison reste mal définie, cependant, des facteurs spécifiques au virus (par ex : l'infection par VHC du système nerveux central) ou des facteurs de susceptibilité de l'hôte (par ex : présence des troubles psychiatriques préexistants) peut influencer le taux de dépression [83,84].

Les effets indésirables ophtalmologiques liés à l'interféron pégylé ont été décrits chez un seul malade à type d'œdème palpébral bilatéral ayant nécessité un arrêt définitif du traitement. Ce type d'effet indésirable ophtalmologique lié à l'interféron pégylé n'a pas été trouvé dans la littérature ; les effets indésirables ophtalmologiques décrits étaient essentiellement les lésions de rétinopathie [85,86].

Une malade a présenté une tuberculose neuro-méningée sous traitement, ce qui soulève l'éventualité d'une réactivation d'une tuberculose. Dans la littérature, la survenue d'une tuberculose pulmonaire sévère au septième mois de traitement a été rapporté chez un patient traité pour hépatite virale C ; le traitement antiviral a été maintenu avec instauration d'un traitement anti tuberculeux ayant permis une évolution favorable [87] . Un second cas de tuberculose pulmonaire sous bithérapie pour hépatite C a été aussi rapporté [88].

L'arrivée des analogues nucléot(s)idiques a beaucoup amélioré la prise en charge thérapeutique de l'HVB. Leurs principaux avantages sont la prise orale et l'excellente tolérance et leur inconvénients sont la nécessité d'une durée indéfinie du traitement chez la plupart des patients et le risque de résistance à long terme.

Pendant les premières années et jusqu'en 2007, la lamivudine est resté l'analogue de choix dans la prise en charge de l'HVB dans notre formation du fait de son prix abordable et de sa disponibilité sur le marché national. Cinq malades en ont bénéficié comme traitement de première intention et 13 en relai après rechute ou échec à l'interféron.

La lamivudine a été indiquée en monothérapie chez 18 malades et en association thérapeutique notamment avec l'adéfovir chez 7 malades. Actuellement, la lamivudine est remplacée par les nouvelles générations de NUCs progressivement disponibles au Maroc et présentant un risque de résistance moins important.

Nous nous sommes intéressés dans ce travail au taux de réponse à la lamivudine mais surtout à l'incidence des résistances.

Le taux de réponse à la lamivudine dans notre étude a été de l'ordre de 48 % à 1 an et 28% à 2 ans. Ce taux est faible et semble loin des résultats dans les autres séries : 68% à 88%. [57, 89, 90,91]

Dans notre série, seuls 5 malades ont obtenu la négativation de la charge virale à S12 qui est un facteur prédictif important de l'évaluation de réponse à long terme pour la lamivudine ceci peut expliquer l'obtention d'un faible taux de réponse. (Tableau VX)

Tableau VX : Réponse au traitement par la lamivudine chez les patients ayant un profil mutant pré-c Ag Hbe négatif : données de la littérature

Auteurs	Nombre de malades	Critère de jugement	1 an	2 ans
Hadziyiannis et al 2000 [89]	25	ADN <400cp/ml	68%	
Marcellin et al 2004 [57]	181	ADN <400cp/ml	73%	
Fung et al 2004[90]	50	ADN <200cp/ml	88%	66%
Lai CL et al 2006 [91]	313	ADN <300cp/ml	72%	65%
Notre étude	18	ADN <12UI/ml	48%	28%

Malgré que la lamivudine soit un puissant traitement antiviral, son incidence de résistance augmente significativement chaque an avec des paliers de 25%. Ceci est du au développement de mutation de résistance YMDD. Au sein de notre formation, seulement un malade a pu bénéficier d'une recherche de mutation YMDD qui est revenue positive.

Les malades qui ont développé un échappement virologique qui est défini par une augmentation de plus de 1 log de la charge virale par rapport au nadir, et en prenant en considération que les malades n'ont pas assez de moyens pour réaliser la recherche de la mutation YMDD, ils ont été considérés comme des malades ayant développé une résistance à la lamivudine.

Le taux de résistance à la lamivudine dans notre série était de 50% avec un recul moyen de 52 semaines. Différentes études cliniques ont rapporté une prévalence moyenne de la résistance à la lamivudine d'environ 20% après un an de traitement et jusqu'à 60 à 70% à 5 ans. [92-96]

L'entécavir est un analogue nucléosidique à forte barrière génétique et faible taux de résistance voire nulle pour les malades naïfs. Sa commercialisation au Maroc (Baraclude* 0.5 mg et 1mg) a permis de réaliser un grand progrès en matière de traitement de l'hépatite virale B.

Vingt malades ont été traités par l'entécavir. A l'exception de deux patients traités initialement par adéfovir et par lamivudine, tous les autres étaient naïfs. Le taux de réponse était important et la négativation de l'ADN de VHB à 1 an était de 88% dans notre série et rejoint les valeurs obtenues dans les autres séries qui allaient de 84% à 91% [91,97-101]. (Tableau XVI)

Plus de la moitié de nos patients ont obtenu la négativation à S12 de traitement (61%) qui semble être un bon marqueur de maintien d'une négativation d'ADN au long cours.

Concernant le taux de réponse à 2 ans et à 3ans, il est de 100% dans notre série, tous les patients ont gardé un ADN négatif à 2 et 3ans de traitement par entécavir, mais on ne dispose pas d'assez de malades ayant ce recul pour comparer nos résultats avec la littérature vu que c'est une molécule qui vient d'être commercialisé chez nous.

Tableau XVI : Patients ayant une hépatite virale B naïfs, Ag HBe-négatifs, traités par Entécavir : réponse au traitement

Auteurs	Nombre de patients	Taux d'ADN VHB	S48	S96	S144
Ching lung lai et al 2006 [91]	325	<300cp/ml	90%		
Lampertico et al 2009 [97]	199	<12UI/ml	89%		
Lampertico et al 2010 [98]	311	<12UI/ml	91%	97%	
Rijckborst et al 2011 [100]	37	<70cp/ml	84%		
Vincent G et al 2011 [101]	107	<100UI/ml	91%	96%	99%
Lampertico et al 2012 [99]	418	<100UI/ml	85%	95%	96%
Notre étude	18	<12UI/ml	88%	100%	100%

A signaler qu'un seul malade naïf n'a pas répondu à l'entécavir. Il avait une forte charge virale initiale $>7\log$ et un profil sauvage avec un AgHbe positif. Dans plusieurs études, il a été établi que le taux de réponse à l'entecavir chez les patients ayant un profil sauvage est moins important que ceux ayant un profil mutant. [55]

L'adéfovir est un analogue nucléotidique actif sur les virus à ADN, il est utilisé à la dose de 10 mg/j. Dans notre série, 3 malades ont été traité par adéfovir .

La résistance à l'adéfovir est survenue chez un malade. L'absence de mutation de résistance pendant 48 semaines est un avantage potentiellement important puisque les malades Ag HBe-négatifs ont besoin d'un traitement au long cours.

La telbivudine est un analogue nucléosidique récemment introduit au Maroc. 5 malades ont été traités par telbivudine, aucun malade n'a présenté une résistance à la telbivudine.

Les associations thérapeutiques dans notre étude étaient essentiellement celle de la lamivudine et de l'adéfovir. Quatre malades ont été d'emblée traités par cette association, 3 malades ont été initialement traités par la lamivudine.

En cas de résistance à la lamivudine, le changement du traitement par une monothérapie adéfovir était associé à une augmentation de l'incidence de résistance à l'adéfovir, comparativement aux patients pour lesquels l'adéfovir était ajouté au traitement par la lamivudine .[55,102-105]

A noter qu'il y avait d'autres associations thérapeutiques, INF / LAM et INF /ADV.

A signaler qu'un seul malade a été traité par Ténofovir dans notre série avec négativation de son ADN.

En conclusion (Tableau XVII), Les résultats du traitement de l'hépatite virale B dans notre série rejoignent en général ceux de la littérature (Tableau XVIII). Le taux de réponse à l'Interféron pégylé reste faible du fait de la prédominance du profil mutant et du génotype D. Il est d'ailleurs recommandé de traiter par interféron pégylé alpha -2a les patients ayant une maladie hépatique compensée, un génotype A et une charge virale peu élevée (<7log).

La lamivudine n'a pas montré beaucoup d'efficacité dans notre série puisque la moitié de nos malades ont présenté un échappement thérapeutique. Il faut noter cependant, que sur les 02 malades ayant obtenus une séroconversion HBs dans notre série, un seul était sous lamivudine en monothérapie pour une durée de 03 ans. L'entécavir semble être un excellent traitement antiviral chez nos malades, il a permis un taux de négativation de l'ADN de 88% à 1 an, 100% à 2ans et à 3 ans.

Pour la telbivudine et l'adéfovir on n'a pas pu tirer de conclusions vu le nombre limité des malades.

L'association thérapeutique LAM /ADF a montré également son efficacité en matière de suppression virale et de négativation de l'ADN.

Tableau XVII : Résultats de traitement chez des patients Ag HBe négatifs, de la réponse virologique : notre expérience

Type de traitement	Nombre de patients	Critères de de jugement	Durée d'évaluation du traitement	Résultats du traitement
Interféron standard	13	ADN<2000UI/ml	S 72	8%
Interféron pégylé	53	ADN<2000UI/ml	S 72	38%
Lamivudine	18	ADN<12UI/ml	S 48	48%
Entécavir	18	ADN<12UI/ml	S 48	88%
Adéfovir	3	ADN<12UI/ml	S 12	67%
Telbivudine	5	ADN<12UI/ml	S 12	60%
LAM/ADF	7	ADN<12UI/ml	S 48	60%

Tableau XVIII: Résultats des différentes études concernant le traitement des patients AgHBe négatif à 6 mois après 48 semaines d'interféron pégylé et à 12 mois sous analogues. [29]

	PEG-IFN	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[91]	[68, 90-92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
ALT normalisation# (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg loss (%)	4	0	0	0	0	0

Du fait de leur activité antivirale plus puissante et de leur meilleur profil de résistance, l'avènement des analogues nucléot(s)idiques de nouvelles génération - notamment l'entécavir et le ténofovir- a permis un grand progrès en matière de traitement de l'HVB grâce à une virosuppression efficace avec une amélioration histologique et, à moyen et à long terme, une baisse de la morbi-mortalité. Cependant, l'évaluation à long terme de l'échappement à ces traitements doit encore être évaluée. Lors de l'initiation d'un traitement prolongé par un analogue nucléotidique ou nucléosidique, un suivi régulier et fréquent du patient doit être établi pour adapter au mieux la stratégie thérapeutique. En effet, la mesure de l'ADN du VHB dès la 12^{ème} semaine de traitement, permet d'évaluer la réponse primaire au traitement.

L'évaluation de stratégies thérapeutiques permettant de combiner l'IFN-PEG aux nouveaux analogues disponibles semble également très intéressante. En effet, cette stratégie permettrait de combiner l'effet antiviral et immunomodulateur de l'IFN-PEG à l'effet antiviral puissant associé à un meilleur profil de résistance des nouvelles molécules comme l'entécavir ou le ténofovir. Le but de cette stratégie serait d'améliorer l'effet antiviral, de diminuer la survenue de résistance et d'augmenter le taux de séroconversion HBs.

Fiche d'exploitation

Nom+Prénom : _____ NO= _____ ville= _____

Sexe M F

âge _____

IMC Maigre Normal Surpoids Obésité

Obésité morbide _____

Mode de transmission :

Chirurgie SDNM Tatouage Transfusion Injections ATCD familiaux HVC

RSNP _____

Circonstances de découverte

Asymptomatiques symptomatique

Don de sang bilan asthénie ictère douleurs

autre _____

Bilans préthérapeutique :

Cytolyse pas de cytolyse cholestase

ASAT= _____ ALAT= _____ GGT= _____ PAL= _____ BILT= _____

TP= _____

Score Métavir : Activité= _____ Fibrose= _____

Génotype: A B C D

Bilan thyroïdien TSH= _____ anti TPO _____

Echo abdominale foie de cirrhose CHC ascite

Traitement antivirale :

Intérféron standard :

Effets indésirables hématologique

dysthyroïdie

neuropsychiatrique

cutanée

autre _____

Réponse à l'interféron standard

Charge virale S12 S24 S36 S48 S72 S96 S196

Réponse à l'interféron pégylé

Charge virale S12 S24 S36 S48 S72 S96 S196

Effets indésirables hématologique
dysthyroïdie
neuropsychiatrique
cutanée
autre

Analogues :

Lamivudine

Charge virale S12 S24 S36 S48 S60 S72 S84 S96
S108 S120 S132 S144

Entécavir

Charge virale S12 S24 S36 S48 S60 S72 S84 S96
S108 S120 S132 S144

Adéfovir

Charge virale S12 S24 S36 S48 S60 S72 S84 S96
S108 S120 S132 S144

Telvivudine

Charge virale S12 S24 S36 S48 S60 S72 S84 S96
S108 S120 S132 S144



Résumés

Résumé

Titre Traitement de l'hépatite virale B

Auteur : HADDOUCH MOUNA

Mots-clés : analogues nucléos(t)idiques-hépatite virale B-interféron alpha- réponse virologique

La prise en charge et le traitement de l'hépatite virale B chronique ont considérablement évolué au cours des dix dernières années. Notre travail consiste en une étude rétrospective, dont le but est d'évaluer les résultats thérapeutiques obtenus en fonction des différents traitements en corrélation avec les données sérologiques, virologiques et génotypiques afin d'en déduire les principaux facteurs prédictifs de la réponse virologique prolongée.

Ont été colligés 77 patients suivis en consultation d'hépatologie au service de Médecine « C » à l'hôpital Ibn Sina de Rabat durant une période de 9 ans, l'âge moyen des patients était de 41 ans avec une nette prédominance masculine. Soixante dix huit pourcent des patients étaient asymptomatiques, le mode probable de transmission était difficile à apprécier, 36% des patients ont été opérés. Le profil mutant pré C était prédominant. L'étude de génotype chez certains malades avait objectivé une fréquence de génotype D, 15% des malades étaient cirrhotiques Quatre vingt cinq pour cent des patients avaient une charge virale comprise entre 2000Ui/l et 10000000 Ui/ml. Sur le plan thérapeutique, le taux de réponse virologique à l'interféron pégylé était de 32% à S72 avec une efficacité supérieure que celle de l'interféron standard. La réponse virologique à la lamivudine notamment la négativation de l'ADN était de 48% à S48, l'entécavir était plus efficace avec un taux de réponse virologique à 88% à 1 an avec un maintien de la réponse virologique pendant 3 ans. Concernant les autres analogues la telbivudine et l'adéfovir ont été utilisés chez un nombre limité de malades.

En conclusion, l'avènement des analogues nucléot(s)idiques de 2ème génération entécavir a permis un grand progrès en matière de traitement de l'HVB.

Abstract

Title : Treatment of hepatitis B virus

Author: HADDOUCH MOUNA

Keywords: analogues nucleos(t)idiques-hepatitis B virus-interferon alpha-virologic response

The management and treatment of hepatitis B virus have considerably evolved during the last decade. Our work was a retrospective study which aims to evaluate the therapeutic results obtained in different treatments correlate with serological, virological and genotypic data to deduce the main predictors of sustained virological response.

Were compiled in consultation 77 patients followed at the hepatology service of medicine C at the Ibn Sina hospital in Rabat during a period of 9 years, the average age of patients was 41 years with a male predominance. Seventy-eight percent of patients were asymptomatic, the probable mode of transmission was difficult to assess; 36% of patients were operated, the profile C mutant was predominant. The study of genotype objectified in some patients had frequency of genotype D;15% of patients were cirrhotic. On the therapeutic level;the virologic response to pegylated interferon was 32% at week 72 with a higher efficiency than standard interferon. Virologic response to lamivudine including the negativity of the DNA was 48% for S48,entecavir was more effective with maintenance of virologic response for 3 years, regarding other similar telbivudine and adefovir have been used in a limited number of patients.

In conclusion; the advent of similar nucleos(t)idiques of the second generation that entecavir is enabled to a great advance in the treatment of hepatitis B virus.

ملخص

علاج الالتهاب الكبدي الفيروسي (ب)

حدوش
الكاتب: منى

كلمات البحث: نظائر نيكليوزيدية و نيكليوتيدية- التهاب كبدي فيروسي (ب)

مضاد للفيروسات ألفا- استجابة فيروسية

لقد تطورت رعاية و علاج للالتهاب الكبدي المزمن الفيروسي (ب) كثيرا على مدى العقد الماضي عملنا هو دراسة رجعية تهدف الى تقييم النتائج التي تم الحصول عليها في معالجات مختلفة ترتبط مع والمصلية البيانات الفيروسية النمط الجيني لاستخلاص العوامل الرئيسية للاستجابة الفيروسية المستمرة. لقد تم تجميع 77 مريضا يتابعون في الاستشارة الطبية الكبدية لمصلحة الطب(س) بمستشفى ابن سينا بالرباط خلال فترة 9 سنوات. لقد كان العمر المتوسط للمرضى هو 41 سنة مع هيمنة الذكور، ثمانية و سبعين في المئة من كانوا المرضى عديمي الأعراض و كان من الصعب تقييم الطريقة المحتملة للإنتقال , 36% المرضى قد كانوا خضعوا لعملية جراحية، الطافرة C هي التي كانت المهيمنة، و النمط الجيني D هو المتردد، 15% من المرضى كانوا في طور التشمع الكبدي، 85% من المرضى تتراوح شحنة الفيروس لديهم من 2000 إلى 10000000 وحدة دولية في المليلتر، على المستوى العلاجي، كانت الإستجابة الفيروسية لمضاد الفيروسات بنسبة 32% في الأسبوع 72. لقد كانت فعالية للموفيدين فيما يخص سلبية الحمض النووي بنسبة 48% في الأسبوع 48، الأنتكفير كان أكثر فعالية في الإستجابة الفيروسية بنسبة 88% لمدة سنة واحدة مع الحفاظ على هذه الإستجابة لمدة 3 سنوات. فيما يخص النظائر الأخرى التيليفيدين و الأديفوفير قد إستعملت في عدد محدود من المرضى. في الختام، حققت النظائر النيكليوزيدية و النيكليوتيدية من الجيل الثاني التي هي الأنتكفير تقدما كبيرا في علاج الإلتهاب الكبدي الفيروسي المزمن(ب).



Bibliographie

- [1] **Lai CL ;Yuen MF.**The natural history and treatment of chronic hépatitis 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 , A. 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,article en presse.
- [3] **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
- [4] **Y. Wei, C. Neuveut, P. Tiollais, M.-A. Buendia** Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene ,Pathologie Biologie 2010;58 (4) :267-272
Clinique et Biologique 2009 ;33(8-9):811-817
- [5] **C. Trépo, F. Zoulim,**Traitement de l'hépatite B : progrès attendus ,Gastroentérologie Clinique et Biologique 2009 ;33(8-9):811-817
- [6] **Thomas H, Foster G, Platis D.** Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. J Hepatol 2003;39(1):S93—8.
- [7] **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.

- [8] **Boyer N, Marcellin P.** L'interféron pegylé: nouveau progrès dans le traitement de l'hépatite chronique virale C. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000; 24: 767-9.
- [9] **Tarik Asselah, Corinne Castelnau, Patrick Marcellin,** traitement de l'hépatite chronique B, *La Presse Médicale* 2006 ;35(2) :327-334
- [10] **N. Ben Slama, S. N. Si Ahmed F.** Zoulim, Quantification de l'antigène HBs : signification virologique, *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2010, 34 ; S112—S118
- [11] **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
- [12] **Yazen Alnouti, Catherine A. White, Michael G. Bartlett,** Determination of lamivudine in plasma, amniotic fluid, and rat tissues by liquid chromatography, *Journal of Chromatography* 2004 B, 803, 279–284
- [13] **Marc Ghany and T. Jake Liang,** Drug Targets and Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Chronic Hepatitis B, *Gastroenterology* 2007;132:1574–1585
- [14] **Katerina Vavrova, Katerina Lorencova, Jakub Novotny, Antonin Holy, Alexandr Hrabalek,** Permeation enhancer dodecyl 6-(dimethylamino)hexanoate increases transdermal and topical delivery of adefovir: Influence of pH, ion-pairing and skin species, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008;70:901–907

- [15] **Erik De Clercq**, The clinical potential of the acyclic (and cyclic) nucleoside phosphonates. The magic of the phosphonate bond, *Biochemical Pharmacology* 2011 ;82 : 99–109
- [16] **S. Pol, P. Sogni**, Traitement de l'hépatite chronique B : observance et tolérance, *Gastroentérologie Clinique et Biologique* ,2010 ;34 :S142—S148
- [17] **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.
- [18] **Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS**. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001; 20: 641-8.
- [19] **Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, Caillat-Vigneron N, Le Jeune C**. Bone pain due to fractures revealing osteomalacia related to tenofovir-induced proximal renal tubular dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 72-4.
- [20] **Seok JI, Lee DK, Lee CH, Park MS, Kim SY, Kim HS, et al**. Long-term therapy with clevudine for chronic hepatitis B can be associated with myopathy characterized by depletion of mitochondrial DNA. *Hepatology* 2009; 49: 2080-6.

- [21] **Kim BK, Oh J, Kwon BK, Choe WH, Ko SY, Rhee KH, et al.** Clevudine myopathy in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 51: 829-34.
- [22] **Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al.** Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–2695.
- [23] **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 HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123–129.
- [24] **Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne J, et al.** A randomized, controlled trial of interferon alfa-2B alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis-B. *N Engl J Med* 1990;323:295–301.
- [25] **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.
- [26] **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.

- [27] **Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al.** Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigenpositive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology* 2009;137:2002–2009.
- [28] **Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al.** HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:428–434.
- [29] **EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection**, *Journal of Hepatology* 2012 .article in press.
- [30] **Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM.** Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int* 2011. PMID: 21701902 [Epub ahead of print].
- [31] **Gane E, Jia J, Han K, Tanwandee T, Chuang WL, Chuang WL, et al.** Neptune study: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive patients. *J Hepatol* 2011;54:S31.
- [32] **Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL.** Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigenpositive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010;52:1251–1257.

- [33] **Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al.** Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699–705.
- [34] **Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al.** Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010;52:454–461.
- [35] **Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al.** Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012;56:1006–1011.
- [36] **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 peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141–1150.
- [37] **Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al.** Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151–1157.

- [38] **Moucari R, Martinot-Peignoux M, Mackiewicz V, Boyer N, Ripault MP, Castelnau C, et al.** Influence of genotype on hepatitis B surface antigen kinetics in hepatitis B e antigen-negative patients treated with pegylated interferon-alpha2a. *Antivir Ther* 2009;14:1183–1188.
- [39] **Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al.** Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–816.
- [40] **Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al.** Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442–2455
- [41] **Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al.** 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486–495.
- [42] **Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al.** Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743–1751.
- [43] **Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al.** Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186–194.

- [44] **Wiegand J, Hasenclever 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: 211–220.
- [45] **Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL.** Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785–791.
- [46] **Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al.** Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11–20.
- [47] **Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al.** Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52: 1611–1620.
- [48] **Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, Kim DY, et al.** Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology* 2011;53:1486–1493.
- [49] **Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Krastev Z, Jacobson I, de Man RA, et al.** HBsAg kinetics in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 4 years. *J Hepatol* 2011;54:S297.

- [50] **EASL** clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B, European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2009;50(2):227—242
- [51] **P. Dény, F. Zoulim**, Hepatitis B virus: From diagnosis to treatment, *Pathologie Biologie* 2010,58:245–253
- [52] **J.-P. Zarski, V. Leroy**, Le patient atteint d'hépatite chronique B non contrôlé, *Gastroentérologie clinique et biologique* 2008 ;32 :S7–S11
- [53] **A. Kahloun, M. Bourlière, F. Zoulim**, Bithérapie par analogues dans le traitement de l'hépatite chronique B : de novo ou en cas d'échec, *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2010 ;34 :S126—S135
- [54] **Zoulim F, Locarnini S**. Hepatitis B virus resistance to nucleos (t) ide analogues. *Gastroenterol* 2009; 137: 1593-608 e1-2
- [55] **T. Asselah , O. Lada, P. Marcellin**, Résultats des essais thérapeutiques dans l'hépatite chronique B, *Antibiotiques*,2010, 12, 42—54
- [56] **Lok AS, McMahon BJ**. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507—39.
- [57] **Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R et al.**
Peginterferon alfa-2a
alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1206-17.

- [58] **Stanislas Pol** ,Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B,La Presse Médicale 2006 ;35(2):308-316
- [59] **Stephanos J. Hadziyannis** ,Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries,Journal of Hepatology 2011, vol. 55 j 183–191
- [60] **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
- [61] **Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH**. Management of hepatitis B:2000 – summary of a workshop. Gastroenterology 2001;120:1828–1853.
- [62] **Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D**. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2001;34:617–624.
- [63] **Derdabi Omar**.Génotype de l'HVB au maroc :répartition géographiques et différents aspects de corrélation , thèse N:110 /2010
- [64] **Bouchra Kitab, Abdellah Essaid El Feydi, Rajaa Afifi, Omar Derdabi, Younes Cherradi, Mustapha Benazzouz, Khadija Rebbani, Brahim Ikram, Hanane Salih Alj, Fabien Zoulim, Christian Trepo, Isabelle Chemin, Sayeh Ezzikouri, Soumaya Benjelloun**, Hepatitis B genotypes/subgenotypes and MHR variants among Moroccan chronic carriers, Journal of Infection,2011 ;63(1):66-75
- [65] **Ischak k,Baptisa A,Bianchi L et al**,Histological grading and staging of chronic hepatitis,J Hepatol ,1995;22:696-699

- [66] **Easl** international consensus conference on hepatitis b ; 2002,Geneva, Switzerland, *Journal of Hepatology*; 39: S3–S252003
- [67] **Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, Donato MF, Rumi MG, Lunghi G, et al.** A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997;26:1621–5.
- [68] **Fattovich G, Farci P, Rugge M, Brollo L, Mandas A, Pontisso P, et al.** A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992;15:584–9.
- [69] **Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, Moussoulis G, Zignego L, Papaioannou C.** Interferon alfa-2b treatment of HBeAg negative/ serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. *J Hepatol* 1990;11(Suppl. 1):S133–6.
- [70] **Pastore G, Santantonio T, Milella M, Monno L, Mariano N, Moschetta R, et al.** Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 1992;14:221–5.
- [71] **Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ.** The longterm outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;34:306–13

- [72] **Lampertico P, Vigano M, Di Costanzo G, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, et al.** Extended (2 years) treatment with peginterferon alfa-2a [40kD] improves sustained response rates in genotype D patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2010;52:S45
- [73] **Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, et al.** Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
- [74] **Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al.** Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82
- [75] **Russo MW and Fried M.** Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:1711-9
- [76] **P.Arnaud,**les différents interférons :pharmacologie,mécanismes d'action,tolérance et effets indésirables.Revue de médecine interne,2002 ;23(4) S449-S485
- [77] **Kountouras J, Boura P, Tsapas G.** In vivo effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon combination on monocyte- macrophage and T-lymphocyte functions in chronic hepatitis B leukocytopenic patients. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2295-302.
- [78] **Dominique Larrey , patrice Couzigou , jacques Denis .**hépatite chronique c : gestion des effets indésirables du traitement gastroenterologie clinique biologique 2007;31:4S20-4S28

- [79] **J.R .Jourdain,N.Colas-Linhart,P .Marcellin,B Bok.** Exploration biologique des dysthyroïdies survenant sous interféron : intérêt du suivi des concentrations plasmatiques de TSH et des auto anticorps anti-TPO et anti-Tg .Immuno-analyse et biologie spécialisée,1997,12(6) :325-330.
- [80] **Taliani G, Billiotti E, Capanni M, Tozzi A, Bresci S, Pimpinelli N.** Reversible alopecia universalis during treatment with PEG-interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. J Chemother 2005;17:212-4.
- [81] **Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al.** Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 2000;343: 1666-72.
- [82] **Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al.** Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975-82.
- [83] **Koskinas J, Merkouraki P, Manesis E, Hadziyannis SJ.** Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment. Dig Dis 2002;20: 284-8.
- [84] **Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC.** Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection. J Viral Hepat 2003;10: 81-6.
- [85] **L.d'Alteroche , S Majzoub , Al Lecuyer ,MP Delplace , Y Bacq .**Effets indésirables ophtalmologiques au cours du traitement des hépatites virales par interféron alpha : étude prospective de 156 malades,Gastroentérologie clinique et biologiques,2004 ;28(8-9) :767

- [86] **A. Sauer (1), P. Lenoble (2), P. Bader (3), C. Speeg-Schatz (1), T. Bourcier (1), X. Nasica (2)** .Complications ophtalmologiques du traitement de l'hépatite C, *Journal français d'Ophtalmologie*, 2007, 30(7) ; 746 .e1-746e.5
- [87] **Sabbatani S, Manfred R, Marinacci G, Pavoni M, Cristoni L, Chiodo F.** Reactivation of severe acute pulmonary tuberculosis during treatment with pegylated interferon-alpha and ribavirin for chronic HCV Hepatitis. *Scand J Infect Dis* 2005;38:205–8.
- [88] **Farah R, Award J.** The association of interferon with the development of pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45:598–600
- [89] **Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C.** Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32:847–851
- [90] **S. K. Fung, F. Wong, M. Hussain, A. S. F. Lok** Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B, *Journal of Viral Hepatitis*, 2004;11(5): 432–438
- [91] **Ching-Lung Lai, M.D., Daniel Shouval, M.D., Anna S. Lok, M.D., Ting-Tsung Chang, M.D., Hugo Cheinquer, M.D., Zachary Goodman, M.D., Ph.D., Deborah DeHertogh, et al M, and Lori Fernandes, M.D.,** Entecavir versus Lamivudine for Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.

- [92] **Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al.** Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection:a randomised trial. *Gut* 2000;46:562—8.
- [93] **Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al.** A 1-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61—8.
- [94] **Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, et al.** Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1276—82.
- [95] **Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al.** Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256—63.
- [96] **Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al.** Longterm safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714—22.
- [97] **P. Lampertico, M. Viganò, F. Facchetti, E. Minola, F. Suter, M. Puoti, M. Brunetto, B. Coco, S. Fargion, E. Fatta, P. Del Poggio, M. Pozzi, M. Milanese, G. Colloredo, S. Faggioli, L. Pasulo, M. Iavarone, M. Colombo,** effectiveness of entecavir for the treatment of nuc-naïve chronic hepatitis b patients: a large multicenter cohort study in clinical practice,*Digestive and Liver Disease*,2009;41(1):S50

- [98] 1009 P. Lampertico¹, M. Vigano, F. Facchetti, E. Minola, O. Fracassetti, F. Suter, S. Zaltron, M. Puoti, G. Carosi, G. Gubertini, C. Magni, G. Rizzardini, A. Testa, G. Antonucci, E. Fatta, S. Fargio, P. Del Poggio, B. Coco, M. Brunetto, M. Andreoletti et al. Effectiveness of entecavir for nuc-naïve HBe Ag -negative chronic hepatitis B patients in clinical practice : A 2 years multicenter cohort study in 311 patients, *Journal of hepatology* ,2010;52(1):S389 S390
- [99] 522 P. Lampertico, R. Soffredini, F. Invernizzi, M. Viganò, F. Facchetti, E. Minola, O. Fracassetti, F. Suter, S. Zaltron, A. Vavassori, G. Carosi, E. Angeli, G. Gubertini, C. Magni, A. Testa, G. Antonucci, M. Vinci, G. Pinzello, E. Fatta, S. Fargion, 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
- [100] Vincent Rijckborst, Jurriën G.P. Reijnders, Milan J. Sonneveld, Sandra M.J. Scherbeijn, Charles A.B. Boucher, Bettina E. Hansen and Harry L.A. Janssen. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir, *J Hepatol.* 2011;54(3):449-454

- [101] **Vincent G. Nguyen, Nghiem B. Ha, Nghi B. Ha, Huy N. Trinh, Huy A. Nguyen, Khanh K. Nguyen, Ruel T. Garcia, Brian S. Levitt, Mindie H. Nguyen.** Long-Term Treatment Response to Entecavir and Adefovir in Treatment-Naïve Chronic Hepatitis B E Antigen Negative Patients in a Community Setting, *Gastroentérology*, 2011, 140(5):S933
- [102] **Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al.** Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44:283—90.
- [103] **Fung SK, Andreone P, Han SH, Rajender Reddy K, Regev A, Keeffe EB, et al.** Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol* 2005;43:937—43.
- [104] **Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM, Lee HC, et al.** Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006;43:1385—91.
- [105] **Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M.** Low resistance to adefovir combined with lamivudine: A 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445—51.
- [106] **Cadranel JF.** Clinical consequences of resistance to analogue antiviral drugs in the treatment of chronic hepatitis B. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;10:3S12.
- [107] **F. Bailly , F. Zoulim.** Traitement de l'hépatite B. Conduite thérapeutique, *Gastroentérologie Clinique et Biologique* ,2008, 32, S172—S178

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

**علاج الإلتهاب الكبدي الفيروسي "ب"
مظهره في المغرب**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: هني حدوش

المولدة في: 28 شتنبر 1985 بطجة

طبية داخلية بالمرکز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: نظائر نيكليوتيدية ونيكليوزيدية – إلتهاب كبدي فيروسي ب –
مضاد الفيروسات ألفا – استجابة فيروسية.

تحت إشراف اللجنة التكوينة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عبد الله السعيد الفايد
أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي
السيدة: رجاء عطيفي
أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي
السيد: مصطفى بنعزوز
أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي
السيدة: إيمان بنليغداداي
أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي
السيد: أحمد علوي السعيد
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة