



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE

PHARMACIE RABAT



ANNEE : 2020

THESE N°: 278

**LA RÉACTIVATION DU VIRUS DE L'HÉPATITE
B À PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE
LITTÉRATURE.
THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle DAOUAJI Hajar
Née le 04/05/1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

MOTS CLES : Virus de l'hépatite B - réactivation - diagnostic - prévention.

Mr Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr Rachid ABI

Professeur Agrégé de Microbiologie

Mr Hicham EL ANNAZ

Professeur de biologie

Mr Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr AATIF Taoufik

Professeur Agrégé de Néphrologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION:

- Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines : Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération : Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie : Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1. ENSEIGNANTS.-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne -Doyen de l a FMPR
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPQ
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUIAYMANI Rachida	Pharmacologie -Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELIAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de l a FMFA



Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed¹
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - Directeur du C HIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed Y

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie



¹ Enseignants Militaires

Pr. I.AHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de I a FMP Abu/cassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr .Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoub_ida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH. CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed²
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

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

² Enseignants Militaires

Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. IAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Sournia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laïla
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL AIAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALIADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloïhab³
 Pr. KRIOUÏLE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUIJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SLAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUIAADAS Malik

Anesthésie- Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie • Directeur Hôp. D'Enfants Rabat
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé AH Acad Est.
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

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

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale



³ Enseignants Militaires

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

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUI.AADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah^{3h}*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKA.T Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Ota-Rhine-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardia-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie Directeur Hôp. Al Avachi Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie · Pédiatrique

Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi ⁶
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhousain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan ⁷

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardia vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie



⁶ Enseignants Militaires

⁷ Enseignants Militaires

Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan ⁶
 Pr. TABERKANET Mustafa **
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen •
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufû.< *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawa
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. IAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie



⁶ Enseignants Militaires

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BEIAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser⁷
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne Directeur ERSSM
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie, Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique



Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUEWAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATIABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BEIAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSNGHIR Mustapha *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation

⁷ Enseignants Militaires

Pr.BENYAHIA Mohammed *
 Pr.BOUATIA Mustapha
 Pr.BOUABID Ahmed Salim*
 Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali ⁸
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr.DINI Nouzha *
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Mohamed
 Ali
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUDI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUAL! Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryern
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQ!Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMAN! Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI 'X'afa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan ⁹

Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation

 Radiologie
 Neure-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie



⁸ Enseignants Militaires

Pr.ZERHOUNI Hicham

Chirurgie Pédiatrique

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr.ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed T
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira "
Pr.HARDIZI Houyam
Pr. HASSAN! Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah •
Pr. JEA.IDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OUIAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie-Embryologie.Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécoologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr.ABILKACEM Rachid*
Pr.AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELIAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUB! EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. IAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie



PROFESSEURS AGREGES 1
JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid¹⁰
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O. R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique



NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid*
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham¹¹
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie

*Enseignants Militaires

Pr. HAMAMA Jalal
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. AIAMI OUHABI Naima
 Pr. AIAOUI KATIM
 Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BARKIYOU Malika
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
 Pr. IBRAHIMI Azeddine
 Pr. KHANFRI Jamal Eddine
 Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med
 Pr. REDHA Ahlam
 Pr. TOUATI Driss
 Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
 Biochimie-chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Histologie-Embryologie
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Biochimie-chimie
 Physiologie
 Pharmacologie
 Biologie moléculaire/Biotechnologie
 Biologie
 Chimie Organique
 Chimie
 Pharmacognosie
 Pharmacologie



Mise à jour le 11/06/2020
 Khaled Abdellah
 Chef du Service des Ressources Humaines
 FMPR

Dédicace



À ma très chère mère

À la source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice.

À la personne qui m'a tout donné sans compter.

*Sans toi, j'aurais certainement manqué de repères, je n'aurais pas su sur
qui m'appuyer lorsque tout allait de travers, je n'aurais pas eu la
certitude que quelqu'un m'aimerait quoi que je fasse,
inconditionnellement.*

*Ton altruisme, ton dévouement, tes encouragements et tes prières m'ont
été d'un grand soutien. Merci d'être celle que tu es.*

*Merci pour ce que tu as fait pour ma réussite, mon instruction et mon
bien être.*

*Merci de faire de moi ta priorité absolue. Je te dois ce que je suis
aujourd'hui et ce que je serai demain.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés, le
fruit de tes innombrables sacrifices.*

Puisse Dieu, le Très Haut, t'accorder santé, bonheur et longue vie.

Je t'aime Maman.

A mon très cher père

Malgré les aléas de la vie, tu as su rester un homme comme on n'en fait plus, avec des principes et des valeurs. Des valeurs que tu as su m'inculquer afin que je devienne une adulte optimiste, indépendante et responsable.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Ton écoute, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

J'espère rester toujours digne de ton estime. Ma réussite est la tienne !

Qu'Allah te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude d'esprit et longue vie.

Papa, je t'aime.

Remerciements



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant
aimablement la présidence de notre jury.

Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués
mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie.

Votre enseignement restera pour nous un acquis de grande valeur.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères
remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE :

Monsieur Rachid ABI

Professeur Agrégé de Microbiologie

Je tenais à vous exprimer notre profonde reconnaissance
pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant
de diriger ce travail.

Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.

Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité
et votre rigueur sont pour nous le meilleur exemple à suivre.

Nous avons bénéficié, au cours de nos études,
de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités
humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence.

Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous
prions de trouver, dans ce travail, l'expression
de notre gratitude infinie.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

Monsieur EL ANNAZ Hicham

Professeur de

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.
Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur
nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre
profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

Monsieur Taoufik AATIF

Professeur Agrégé de Néphrologie

Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer ma gratitude
et mon respect les plus sincères.

TABLE DES MATIERES

I-INTRODUCTION	1
A-virus de l'hépatite B.....	2
1-caractères virologiques.....	2
1.1. Historique: la découverte du virus de l'hépatite B	2
1.2. Classification du VHB	3
1.3. Structure du VHB	4
1.4. Génome du VHB	5
1.5. Protéines du VHB	8
1.6 Génotypes du VHB :.....	14
1.7 Tropisme du VHB:	15
1.8. Cycle de réplication du VHB.....	17
1.9. Viabilité, résistance physico-chimique.....	24
2-Epidémiologie du VHB.....	25
2.1. Réservoir.....	25
2.2. Transmission.....	25
2.3. Réceptivité	29
2.4. Aspects épidémiologiques	30
2.5. Situation au Maroc :	34
3. Histoire naturelle de l'infection par le VHB	35
3.1. Incubation	35
3.2. Infection aigue	35
3.3. Infection chronique.....	36
3.4. Complications.....	42
B-Diagnostic au laboratoire d'une infection par le VHB	46
1. Circonstances de diagnostic :.....	46

2. prélèvements à réaliser pour le diagnostic au laboratoire d'une infection par le VHB	46
.....	46
2.1. Prélèvement sanguin: par ponction veineuse, en général au pli du coude. À la recherche de :.....	46
2.2. Ponction biopsie hépatique :.....	47
3. Diagnostic biologique non spécifique :.....	48
4. Diagnostic virologique spécifique:.....	49
4.1. Marqueurs immunologiques.....	49
4.2. Marqueurs moléculaires.....	51
4.3. Diagnostic d'une infection aiguë résolutive par le virus de l'hépatite B.....	52
4.4. Diagnostic d'une infection chronique au VHB.....	53
4.5. Sujet vacciné.....	56
4.6. Interprétation des résultats.....	57
5. Bilan de gravité:.....	57
5.1. Evaluer le degré de fibrose:.....	57
5.2. Recherche de d'autres comorbidités:.....	58
A-Définition de la réactivation du VHB.....	61
B-physiopathologie.....	61
C-Épidémiologie.....	63
1. Facteurs de risque:.....	63
1.1. Le statut sérologique de l'hôte.....	63
1.2. Les traitements utilisés.....	66
1.3. Transplantation d'organe:.....	68
D-Prise en charge pratique.....	69
1. Qui dépister ?.....	71
2. Pourquoi traiter ?.....	71
3. Qui traiter ?.....	72
4. Comment traiter ?.....	74
E. conclusion.....	76
RESUME :.....	77

I-INTRODUCTION

L'hépatite B demeure un problème de santé publique majeur. Selon l'OMS, le virus de l'hépatite B (VHB) est 50 à 100 fois plus contaminant que le virus de l'Immunodéficiência Humaine (VIH). En 2015, l'OMS estimait que' environ 2 milliards de personnes sont infectées par le VHB, soit 20 % de la population mondiale. Parmi eux, au moins 350 millions sont des porteurs chroniques, essentiellement sur les continents Asiatiques et Africains. Cette hépatite est causée par le virus de l'hépatite B dont l'organe cible principal est le foie. L'histoire naturelle du virus de l'hépatite B varie du portage asymptomatique à l'hépatite fulminante.

L'interaction entre le virus et les réponses immunitaires de l'hôte détermine l'évolution clinique de l'infection. Ainsi, toute situation diminuant l'immunité de l'hôte, est à risque de mener à une réactivation du VHB. Les répercussions cliniques de cette réactivation virale sont parfois nulles, mais peuvent également mener à une hépatite virale aiguë sévère, compliquée d'insuffisance hépatocellulaire, voire de décès.

Il est maintenant établi que toute infection par le VHB résulte en la persistance d'une forme virale au sein des hépatocytes, quelle que soit l'issue de l'infection. Cette forme virale ou ADN circulaire clos de façon covalente (ADNccc) peut persister toute la vie et être la source de réactivations virales, même chez des personnes qui ne présentent pas d'AgHBs détectable. Ces réactivations, exceptionnelles chez l'individu immuno-compétent, sont favorisées par tout événement altérant le statut immunitaire. Chez les patients porteurs chroniques de l'AgHBs ou ayant été en contact avec le VHB (anticorps

anti-HBc positifs, quel que soit le statut pour l'anticorps anti-HBs), l'initiation d'un traitement immunosuppresseur dans le cadre d'une maladie de système ou dans les suites d'une transplantation d'organes, peut être associée à la survenue d'une réactivation virale B [1], situation la plus fréquemment rencontrée en pratique clinique courante.

II-RAPPELS

A-virus de l'hépatite B

1-caractères virologiques

1.1. Historique: la découverte du virus de l'hépatite B

Ce n'est qu'avec le développement des techniques médicales telles que la vaccination ou la transfusion (de la fin du 18ème siècle au milieu du 19ème siècle) que le concept d'hépatite sérique, suivi de celui d'hépatite B fit son apparition. L'origine virale de cette hépatite n'a été pressentie qu'en 1969 quand Blumberg et son équipe découvrirent, dans le sérum d'un aborigène australien, un marqueur antigénique qu'ils nommèrent antigène Australia. Par la suite en 1970, Dane et al. ont identifié la particule virale agglutinable par les anticorps spécifiques de l'antigène Australia [2, 3]. Cette particule virale, de 42 nm, appelée particule de Dane, est la particule infectieuse du VHB. Les particules virales identifiées dans le sérum d'un patient infecté sont de deux types : des particules infectieuses dont le titre peut aller jusqu'à 10^{11} particules par millilitre de sang et des particules vides de 22 nm, non infectieuses et présentes en large excès.

Dans la décennie suivante des travaux aboutissant à l'identification de la structure du génome virale (Summers et al., 1975) puis à son séquençage

complet (Galibert et al., 1979) furent réalisés. Enfin, en 1976, l'équipe de Maupas publie les premiers essais mondiaux d'un vaccin préparé à partir d'antigène HBs (AgHBs) extrait de plasma humain (4). Au premier vaccin, d'origine plasmatisque, ont rapidement succédé les vaccins recombinants, produits par génie génétique, seuls autorisés aujourd'hui.

1.2. Classification du VHB

La famille des *Hepadnaviridae* [5] (pour « hépatotropic DNA virus ») rassemble des petits virus sphériques, essentiellement hépatotropes, enveloppés, à ADN partiellement bicaténaire présentant une étroite spécificité d'hôte. Ces virus sont les seuls virus à ADN (avec les Spumaviridae et les Caulimoviridae) qui répliquent leur génome par une étape de transcription inverse à partir de leur ARN viral. Cette famille se scinde en deux genres différents selon l'espèce hôte du virus (tableau I) les Avihepadnavirus et les Orthohepadnavirus.

virus	genre	hôte naturel	infection chronique	carcinome hépatocellulaire
VHB	orthohepadnavirus	Homme	oui	oui
WHV	orthohepadnavirus	Marmotte américaine	oui	oui
GSHV	orthohepadnavirus	Ecureuil fouisseur	oui	oui
DHBV	avihepadnavirus	Canard de Pékin	oui	non
HHBV	avihepadnavirus	Héron cendré	oui	non

Tableau I : Les principaux virus de la famille des Hepadnaviridae

Beaucoup de nos connaissances sur le VHB ont été obtenues en utilisant les modèles animaux de la marmotte ou du canard associés à leurs virus spécifiques.

1.3. Structure du VHB (source : EMC Virologie hépatite B)

Trois types de particules virales sont observés en microscopie électronique dans le sérum de patients infectés (Dane et al., 1970): (Figure 1) :

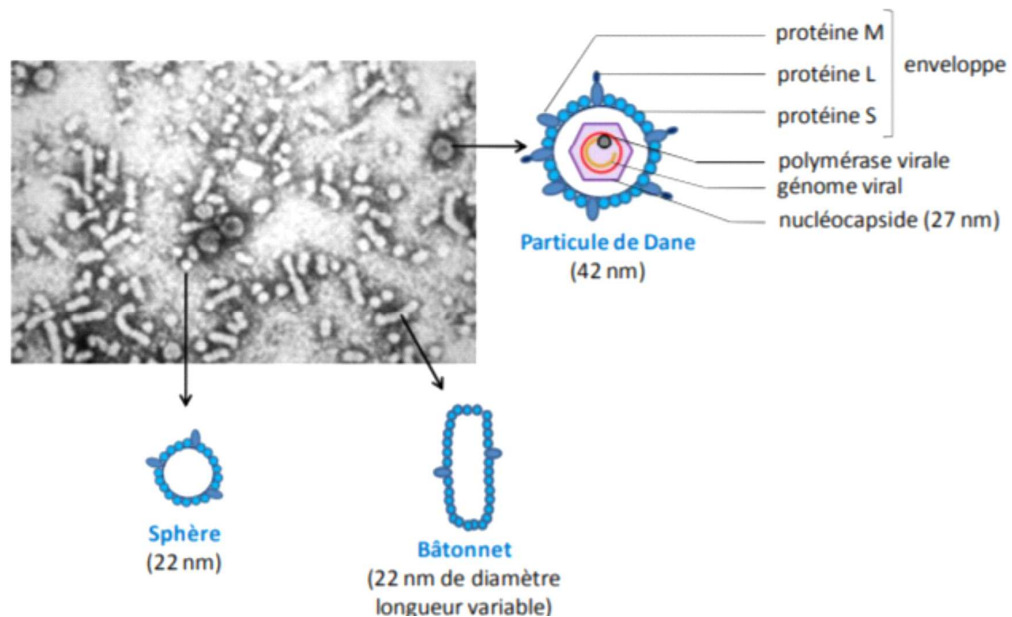


Figure 1: structure des particules virales du VHB. Source : EMC Virologie hépatite B

• Les particules de Dane sont des structures sphériques ayant un diamètre externe d'environ 42 nm. Elles correspondent aux virions complets infectieux et se composent :

- d'une enveloppe lipoprotéique acquise lors du bourgeonnement à partir du réticulum endoplasmique et contenant trois protéines virales de surface : L

(pour « large »), M (pour « middle ») et S (pour « small »). Ces protéines L, M et S sont présentes dans l'enveloppe du virus selon un ratio 1:1:4 (Heermann et al., 1984).

- d'une nucléocapside icosaédrique de 27 nm environ formée par l'assemblage de 120 dimères d'une protéine nommée Core (ou AgHBc).

- d'une copie unique du génome viral associée de façon covalente à la polymérase virale. Des études montrent également la présence de protéines cellulaires telles que des protéines sérines kinases dans ces virions complets (Albin & Robinson, 1980).

- Des particules non infectieuses de 22nm de diamètre, de forme sphérique ou filamenteuse, Ces particules sont vides et composées uniquement d'une enveloppe lipidique dans laquelle sont insérées les protéines virales de surface (L et M uniquement) .Elles sont produites en large excès dans le sérum des malades infectés (10³ à 10⁶ fois plus nombreuses que les virions) et pourraient jouer le rôle de leurre pour le système immunitaire de l'hôte infecté (Seeger C., 2006).

1.4. Génome du VHB

Le génome du VHB est un ADN partiellement double brin et non fermé de manière covalente [6,7] (figure 2). Il est composé d'un brin complet (L [long]) négatif (-) et d'un brin incomplet (S [*short*]) positif (+). L'extrémité 5' du brin (+) chevauche les deux extrémités du brin (-), assurant ainsi la circularisation du génome. Cet ADN circulaire mais relâché est appelé ADNrc . Le brin (-) contient non seulement la totalité du patrimoine génétique du virus mais également une courte redondance terminale. La polymérase (Pol) virale est

attachée de manière covalente à son extrémité 5'. Le brin (+) possède à son extrémité 5' un court oligoribonucléotide. Parmi les virus animaux, cette structure physique du génome est unique. Cette structure est le résultat de la stratégie de réplication virale, qui passe par une étape de transcription inverse. Une autre particularité du HBV est que le génome viral possède quatre cadres de lecture ouverts chevauchants (S, C, P, X), tous situés sur le brin (+) [8](Figure1):

Le gène PrÉS/S chevauche dans une autre phase ouverte de lecture le gène de la polymérase. Cette famille de gènes code pour trois glycoprotéines de surface, retrouvées associées à la double couche phospholipidique du réticulum endoplasmique après leur synthèse. Ces trois glycoprotéines, la grande (PrÉS1-PrÉS2-S), la moyenne (PrÉS2-S) et la petite (S ou Ag HBs) sont retrouvées à la surface de l'enveloppe du VHB. Ces glycoprotéines participent à la formation de la particule virale et permettent la reconnaissance de l'hépatocyte par le virus. Elles jouent également un rôle important dans la réponse immunitaire de l'hôte.

Le gène préC/C chevauche en partie la région 5' du gène de la polymérase. Ce gène possède deux sites d'initiation de la traduction. il code pour la protéine core (l'Ag HBe et l'Ag Hbc). La protéine, codée à partir du premier site d'initiation de la traduction, possède à son extrémité N terminale une séquence peptide-signal. Cette séquence est responsable de l'adressage de cette protéine (p25 ou PréC-C) vers le réticulum endoplasmique. Cette préprotéine va subir une maturation post traductionnelle, par clivage protéolytique (en N et C-terminal), avant sa sécrétion sous forme d'une protéine de 16 kDa, l'AgHBe.

Le génome HBV est un acide désoxyribonucléique (ADN) de 3200 nucléotides comportant quatre phases de lecture ouverte codant pour les principales protéines virales : protéine C (AgHBc), protéine pré-C/C (AgHBe), protéines d'enveloppe (AgHBs, préS2, préS1), polymérase virale (Pol) à activité transcriptase inverse, protéine X (AgHBx). La position des éléments de régulation est indiquée. GRE : glucocorticoid responsive element ou élément de réponse aux glucocorticoïdes ; Enh : enhancer ou amplificateur d'expression ; DR : direct repeat ou répétition directe ; TATAA : boîte « TATA ». Le déterminant « a » code pour les anticorps neutralisants anti-HBs induits par la vaccination. Le motif YMDD est situé au niveau du site actif de la Pol. Source : EMC Virologie Hépatite B

1.5. Protéines du VHB

Polymérase virale

La Pol, codée par le cadre de lecture P, est une protéine d'environ 850 acides aminés (dont la taille est variable selon l'isolat). C'est à la fois une polymérase ARN-dépendante ,(transcriptase inverse) et ADN-dépendante (ADN polymérase). On peut distinguer quatre domaines protéiques [10, 11]:

- le domaine de la protéine terminale (TP) importante dans la réplication.
- la région espace non essentielle, mais donnant une certaine flexibilité conformationnelle à la protéine.
- un domaine transcriptase inverse qui possède également une activité ADN polymérase ADN dépendante .

- et un domaine RNase H dégradant les ARN des hybrides ADN/ARN après transcription inverse.

Protéines HBc et HBe

Ces deux protéines sont codées par le cadre de lecture C [12, 13].

La protéine HBc constitutive de la capsid virale codée par la région C est une protéine de 183 à 185 acides aminés, avec un poids moléculaire apparent de 22 kilodaltons (kDa). Elle possède une partie C-terminale basique, composée de quatre motifs de plusieurs résidus arginine à la suite. Ce domaine basique permet des interactions entre la capsid et l'ARN ou

l'ADN viral encapsidé. Elle contient plusieurs sites de phosphorylation, et son état de phosphorylation régule les interactions avec les acides nucléiques. Elle contient également des sites de localisation nucléaire, ce qui permet de diriger l'ADN viral vers le noyau lors de l'infection d'un hépatocyte. L'AgHBc (capsid virale) est très immunogène, et l'apparition d'anticorps anti-HBc est le premier marqueur de l'infection virale B aiguë. Les anti-HBc persistent très longtemps, plus longtemps que les anti-HBs et même après résolution de l'infection. Cependant, ces anticorps ne sont pas neutralisants, et leur présence peut donc être le signe d'une infection ancienne résolue, d'une infection aiguë en cours ou d'une infection chronique.

La protéine pré-C/C, précurseur de l'AgHBe, est une protéine de 25 kDa codée par la région pré-C/C, comprenant en N-terminal 29 acides aminés supplémentaires correspondant à la région pré-C qui est très hydrophobe [14].

Cette région constitue un peptide signal permettant de cibler l'AgHBe naissant vers le réticulum endoplasmique et les voies de sécrétion. La protéine pré-C/C de 25 kDa subit alors une maturation par élimination de la partie N-terminale basique de la protéine HBc, clivage du signal peptide et sécrétion de l'AgHBe sous forme d'une protéine de 17 kDa.

L'antigénicité HBe est distincte de l'antigénicité HBc. L'AgHBe n'est pas essentiel pour le cycle répliatif du VHB [15]. Des souches mutantes du VHB défectives pour la production d' AgHBe ont, d'ailleurs, été retrouvées chez de nombreux patients atteints de façon chronique (virus mutant pré-C).

Comme ces souches mutantes sont fréquemment associées à des hépatites fulminantes, l'AgHBe pourrait avoir un rôle dans la répression de la réplication du virus (Scaglioni et al. 1997). L'AgHBe a aussi un rôle dans la modulation du système immunitaire comme nous le verrons par la suite (Seeger C., 2006). La séroconversion vers un état anti-HBe marque en général la fin de la réplication du virus et le début de la résolution de l'hépatite.

Protéines Prés1, Prés2 et HBs

Ces trois protéines sont codées par le cadre de lecture S et elles forment, avec une bicouche lipidique d'origine cellulaire, l'enveloppe des particules virales [16, 17, 18].

Protéine HBs

La petite protéine HBs codée par la région S est le constituant majeur de l'enveloppe du VHB. Elle est constituée de 226 acides aminés. Lors d'une infection virale B aiguë, la persistance de l'AgHBs circulant pendant plus de six

mois est le signe d'une évolution vers la chronicité. Les anti-HBs sont des anticorps neutralisants. L'AgHBs est donc à la base des vaccins existants. Malgré son importance médicale et vaccinale, sa structure secondaire et surtout tertiaire n'est toujours pas connue avec exactitude. L'AgHBs possède entre deux et quatre régions transmembranaires et la région hydrophile majeure (RHM, résidus 103 à 173 environ) qui se trouve à la surface des particules virales est structurée par des ponts disulfures. Le résidu cystéine (Cys) à la position 124 dans cette région formerait des ponts disulfures alternativement avec la Cys 121 ou la Cys 137. Le déterminant « a » (résidus 124-147), qui est la cible majeure des anti-HBs neutralisants induits par la vaccination ou lors de l'infection aiguë résolutive, se trouve situé dans cette région. Au moins une partie de la RHM participe à la reconnaissance des hépatocytes par les virions. Une propriété intéressante de la protéine HBs est que seule, in vivo ou en culture cellulaire, elle s'assemble pour former des particules qui sont sécrétées, d'où l'excès de particules d'enveloppes vides retrouvé chez les patients. La stabilité des particules virales ou des enveloppes vides pourrait être assurée par des liaisons hydrophobes entre les régions transmembranaires des sous-unités protéiques HBs.

Protéine PréS2

La protéine PréS2 codée par les régions préS2/S contient la séquence de la protéine majeure HBs avec en N-terminale 55 acides aminés supplémentaires correspondant à la région préS2. Elle n'est pas essentielle pour la morphogénèse des particules virales. Elle se trouve majoritairement sur les particules d'enveloppes vides sphériques d'un diamètre de 25nm présentes dans les sérums infectieux.

Protéine Prés1

La protéine Prés1 codée par les régions prés1/prés2/S est de longueur variable. Elle contient 100 à 120 acides aminés supplémentaires par rapport à la protéine Prés2. La protéine Prés1 migre en SDS-PAGE sous forme d'un doublet de 39 et 41 kDa. Le site de glycosylation de la région prés2 n'étant pas utilisé, ce doublet correspond à la forme non glycosylée ou glycosylée dans sa partie C-terminale HBs. Elle possède également un site de myristylation à son extrémité N-terminale. La myristylation n'est pas nécessaire pour la formation des virions, mais pour l'infectiosité du HBV. En effet, la protéine Prés1 myristylée est essentielle pour la reconnaissance et l'entrée des virions dans sa cellule cible, l'hépatocyte humain. Le résidu myristate (un acide gras saturé) sert vraisemblablement à l'ancrage de la partie N-terminale de la protéine Prés1 dans la membrane cellulaire qui interagit avec le récepteur cellulaire via sa partie N-terminale. La protéine Prés1 est majoritairement exprimée sur les virions complets infectieux. La détection de l'antigénicité prés1 dans les sérums de patients reflète donc la présence de particules infectieuses circulantes et corrèle avec la réplication virale (ADN viral). La protéine Prés1 possède deux topologies transmembranaires distinctes. Dans sa topologie initiale, pendant la synthèse et la maturation des virions dans le réticulum endoplasmique, les régions prés1, prés2 et la première région transmembranaire (TM1) de la protéine HBs se trouvent du côté cytosolique. Après migration vers la membrane plasmique, les protéines d'enveloppe vont interagir avec la nucléocapside, via les séquences prés1 qui sont toujours présentes dans le cytoplasme. Pendant la sécrétion des virions, au moins une partie des protéines Prés1 présentes dans la particule vont adopter une deuxième conformation topologique où maintenant la

régionTM1 redevient transmembranaire et les régions préS1 et préS2 de la grande protéine d'enveloppe se retrouvent exprimées à la surface des particules. En effet, cela est nécessaire pour permettre à la protéine PréS1 de participer à la reconnaissance des virions par les hépatocytes lors de l'infection VHB. À noter que la région préS1 chevauchant la région « espaceur » de la Pol, des délétions ou des insertions ne peuvent pas affecter la viabilité du virus.

Protéine HBx

C'est une petite protéine de 154 acides aminés, sans caractéristique biochimique particulière. La protéine HBx est codée par le cadre de lecture X [19]. L'Ag HBx est instable avec un temps de demi-vie très court et il est difficile de le mettre en évidence lors des infections virales B. La réalité de son existence a été démontrée par le fait qu'un grand nombre de patients ont des anti-HBx [20]. Aujourd'hui, son rôle n'est toujours pas très clairement compris. HBx n'est pas nécessaire pour la réplication in vitro mais est nécessaire pour la réplication virale in vivo [21]. Sa présence dans les particules virales est soupçonnée mais pas démontrée. La protéine X jouerait un rôle dans le développement du carcinome hépatocellulaire chez les patients chroniquement infectés. En effet, la protéine HBx possède des propriétés transactivatrices de la transcription de gènes cellulaires et viraux [22]. Son implication dans plusieurs processus cellulaires pouvant mener à la cancérisation a été décrite.

1.6 Génotypes du VHB :

Avant le développement de la biologie moléculaire, le VHB était caractérisé en se basant sur l'hétérogénéité de l'Ag HBs. Aujourd'hui, le génotypage du VHB est le plus souvent réalisé pour caractériser le VHB, soit par séquençage direct du génome viral, soit par des tests commerciaux fondés sur l'hybridation moléculaire [23].

Le manque de fiabilité de la polymérase du VHB permet l'incorporation de mutations nucléotidiques au cours de la réplication virale et favorise l'émergence de 8 génotypes HBV différents (A–H) [24]. Le génotype A est communément trouvé en Amérique du Sud, en Europe du Nord et en Afrique. Les génotypes B et C prédominent en Asie. Le génotype D est trouvé principalement dans les pays méditerranéens, le Moyen-Orient et l'Inde. La distribution des autres génotypes est plus restreinte. Le génotype E se localise en Afrique de l'Ouest ; le génotype F en Amérique centrale et du Sud ; le génotype G aux États-Unis, en Allemagne et en France ; et le génotype H en Amérique centrale (figure 3). Chaque génotype viral peut être classé en sous-génotypes, qui présentent des caractéristiques virologiques et une distribution géographique différentes.



figure3: *Distribution des génotypes du virus de l'hépatite B dans le monde. Les génotypes prédominants dans les différentes régions du monde sont représentés par des lettres de plus grande taille.*[25]

Le génotype viral peut avoir un impact sur la progression de la maladie et la réponse aux traitements antiviraux [26]. En Asie, les études semblent montrer que le génotype B serait plus sensible au traitement par interféron. Au contraire, le génotype C est plus souvent associé à une progression de la maladie vers une cirrhose ou un cancer du foie. En Europe, le génotype D est majoritaire, il serait associé à un tableau clinique plus sévère et à une moins bonne réponse au traitement par interféron que le génotype A.

1.7 Tropisme du VHB:

1.7.1. Les hépatocytes : cibles de l'infection par le VHB

Chez l'homme, les hépatocytes sont les seules cellules où une démonstration convaincante de la réplication du virus a été faite (Seeger C., 2006). Ce sont des cellules ayant une longue demi-vie (environ 6 mois) et un taux de prolifération bas en conditions normales.

Elles expriment des facteurs nucléaires spécifiques du foie qui sont essentiels à la réplication du VHB et qui déterminent donc la permissivité d'une cellule à la réplication du VHB (Chang et al., 1989, Ott et al., 1999). Il a notamment été montré qu'une action concertée de HNF4 α et HNF1 α , qui atteste de la différenciation des hépatocytes d'un point de vue morphologique et fonctionnel, joue un rôle dans la réplication du VHB. Ceci établit un lien entre l'état de différenciation de la cellule hépatique et la réplication du VHB (Quasdorff et al., 2008).

En cas de lésion du foie, il existe des cellules dites « ovales » situées dans le canal de Hering qui après migration dans le lobule, possèdent la capacité de se différencier en hépatocytes et en cellules biliaires (Sell & Dunsford, 1989). Chez le canard, il semble que le DHBV soit également capable de se répliquer dans les cellules des canaux biliaires (Seeger C., 2006).

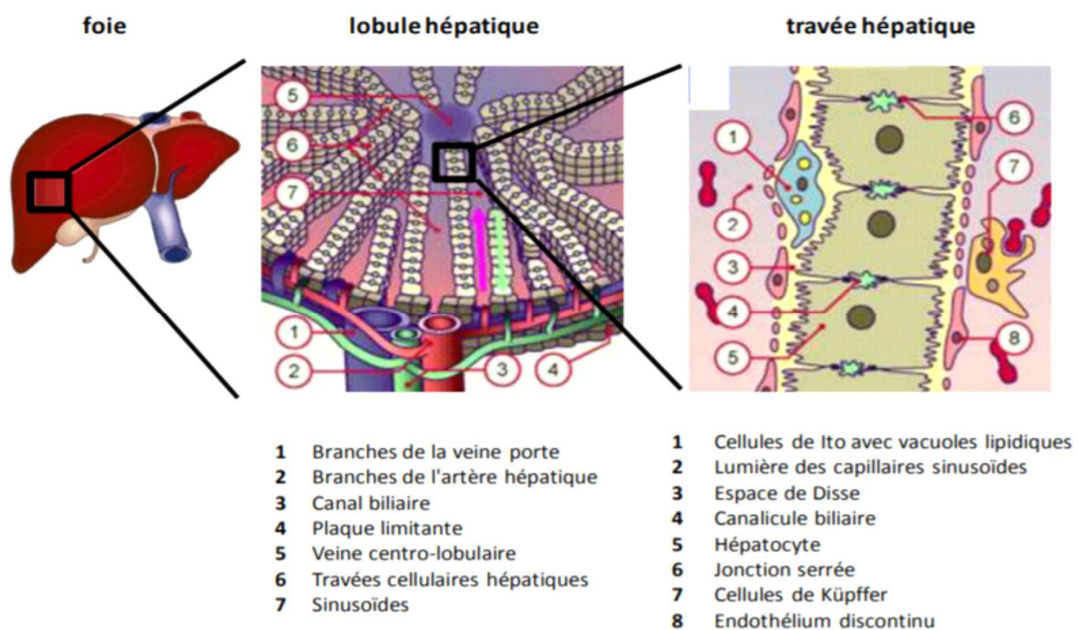


Figure 4: structure du foie

1.7.2. Réservoirs extra-hépatiques du VHB

Des travaux ont également montré la présence d'ADN et d'ARN du VHB dans d'autres types cellulaires que les hépatocytes. Des « traces » de VHB ont ainsi été détectées dans la moelle osseuse, le pancréas, les reins, la rate, le cœur, la peau ou encore les ovaires mais aucune démonstration claire d'une réplication active du virus hors du foie n'a été faite jusqu'à présent. Cependant, ces réservoirs extra-hépatiques ont probablement une importance dans la biologie de l'infection par le VHB puisque l'ADN du VHB peut y persister pendant des mois et ce même après guérison de la maladie (Seeger C., 2006).

1.8. Cycle de réplication du VHB

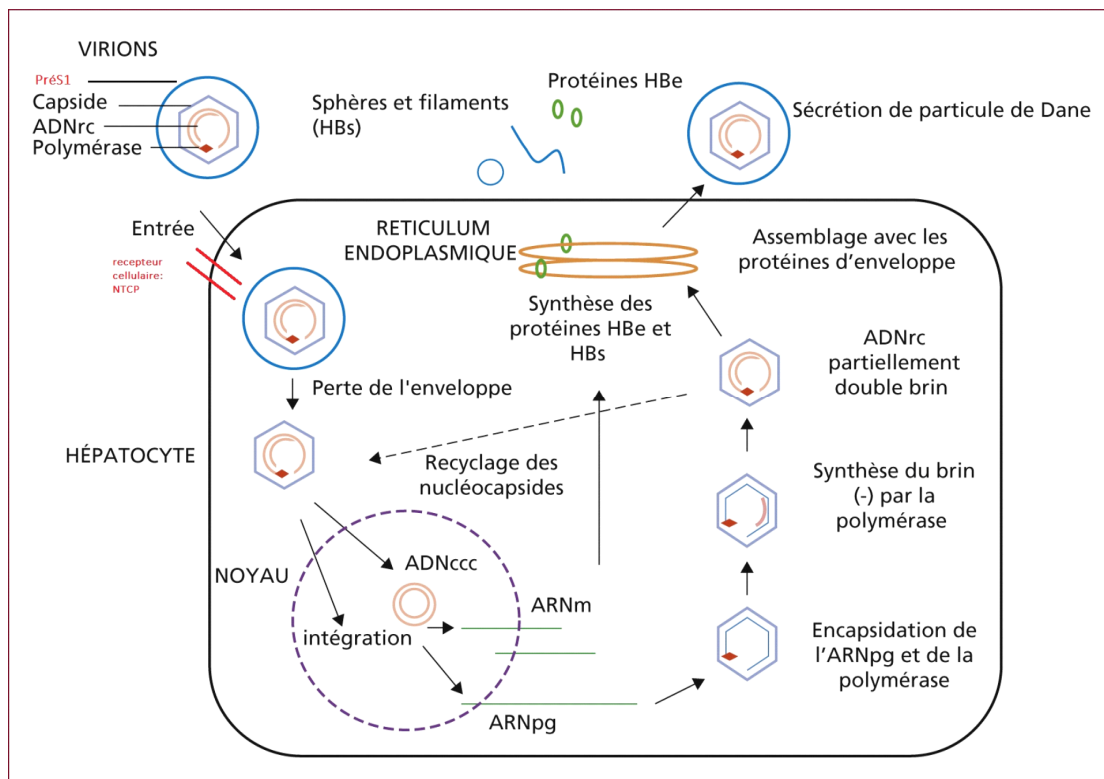


Figure 5 : Cycle de réplication du virus de l'hépatite B (HBV). Source : EMC

Virologie Hépatite B

1.8.1 Entrée du virus et transport intracellulaire

L'étape initiale du cycle de réplication (figure 5) consiste en l'attachement non spécifique du type cellulaire suivi par une fixation irréversible du virion via un récepteur spécifique exprimé à la membrane des hépatocytes. L'entrée du virus est médiée par les protéines d'enveloppe du HBV, en particulier le domaine pré-S1 de la grande protéine d'enveloppe qui joue un rôle déterminant à cette étape. Après l'identification de nombreux corécepteurs cellulaires [27], capables d'interagir avec cette région, le polypeptide cotransporteur du sodium taurocholate (*sodium taurocholate cotransporting polypeptide* [NTCP]) a été récemment reconnu comme le récepteur fonctionnel du VHB dans les hépatocytes humains [28]. Les résidus 84 à 87 du NTCP ont été montrés critiques pour l'infection HBV et spécifique du NTCP humain [28]. Après interaction avec la membrane, le virus pénètre dans la cellule par un mécanisme d'endocytose pH indépendant (Kock et al., 1996). De plus, il a été récemment montré qu'un clivage des protéines de surface a lieu à l'intérieur de l'endosome et ceci a pour conséquence de démasquer des motifs peptidiques nommés TLM (pour « membrane translocation motif ») présents dans ces protéines de surface. L'exposition des TLM permet ensuite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de l'endosome et donc le transfert de la nucléocapside vers le cytoplasme (Figure 5) (Stoeckl et al., 2006). La nucléocapside est alors transportée vers le noyau cellulaire grâce aux séquences NLS présentes en C-terminal des protéines core (Mabit et al., 2001). Puis, arrivée au pore nucléaire, elle est désassemblée et l'ADN viral est libéré dans le noyau sous forme d'ADN-RC (ADN viral circulaire relâché) (Kann et al., 1999).

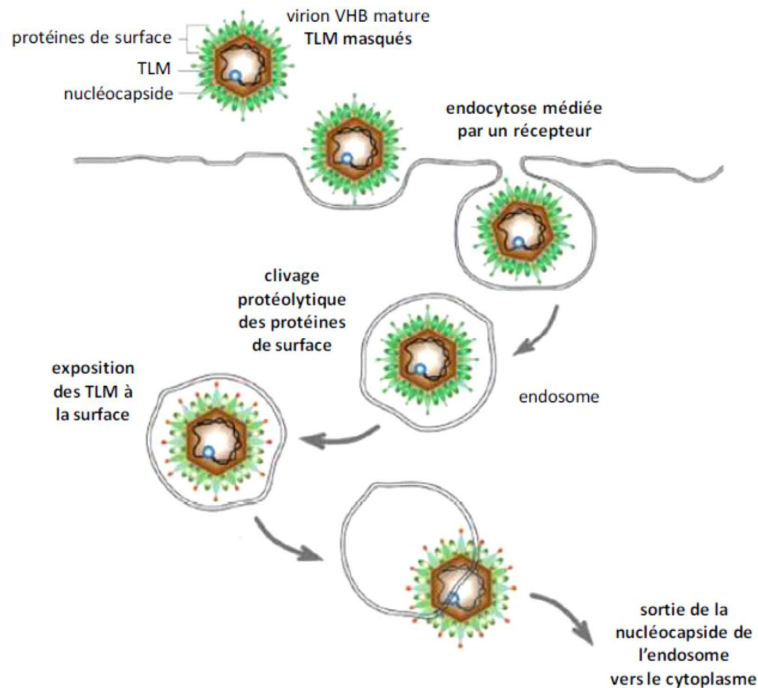


Figure 6 : Endocytose des virions lors des étapes précoces de l'infection par le VHB (Stoeckl et al., 2006), les TLM sont figurés en rouge.

1.8.2. Formation de l'ADNccc

Dans le noyau, l'ADN-RC est convertit en un ADN circulaire covalent clos super enroulé nommé ADNccc, et contrairement au provirus ADN des rétrovirus, il n'est pas intégrée dans le génome cellulaire.

Différentes tâches sont effectuées lors de cette étape du cycle viral :

- l'achèvement de la synthèse du brin (+)
- la dégradation de l'oligoribonucléotide dérivé de l'ARNpg et fixé en 5' du brin (+)

- le décrochage de la polymérase virale lié au brin (-) de façon covalente
- la dégradation de la partie redondante du brin (-)
- la ligation des extrémités du brin (+)

Les mécanismes et les acteurs viraux et/ou cellulaires impliqués dans ces phénomènes ne sont pas encore très bien définis à l'heure actuelle. Il semblerait que la polymérase virale interviendrait dans la complémentation du brin (+) alors que les autres étapes seraient plutôt réalisées par des enzymes cellulaires (Beck & Nassal, 2007). Grâce à l'association avec des histones et probablement avec l'intervention de topoisomérases cellulaires, cet ADN circulaire clos subit un super enroulement et persiste dans la cellule sous forme d'un minichromosome viral (Bock et al., 2001, Newbold et al., 1995).

1.8.3. Synthèse des ARN viraux et encapsidation de l'ARN_{pg}

L'ADN_{ccc} sert de matrice à l'ARN polymérase II cellulaire pour la transcription des ARN viraux. Il a été récemment montré que cette étape est régulée par des phénomènes épigénétiques tels que le statu d'acétylation des histones H3 et H4 lié à l'ADN_{ccc} et l'inhibition du recrutement d'histone déacétylase (Belloni, 2007, Pollicino et al., 2006). Les ARN viraux sont ensuite transportés vers le cytoplasme où sont traduites les diverses protéines virales. Outre son rôle d'ARN_m pour la synthèse de la protéine core et de la polymérase virale, l'ARN_{pg} est aussi la matrice nucléotidique utilisée pour former une nouvelle copie d'ADN viral par transcription inverse. Il contient la séquence virale entière plus une redondance de 120 nucléotides qui inclue la région DR1 et le signal d'encapsidation (ϵ) en épingle à cheveux (Figure 5). L'ARN_{pg} est encapsidé avec la polymérase virale, des protéines chaperons telles que Hsp90,

Hsp60 ou p23 (qui interviendront dans le repliement de la polymérase virale) et des kinases cellulaires (Beck & Nassal, 2007).

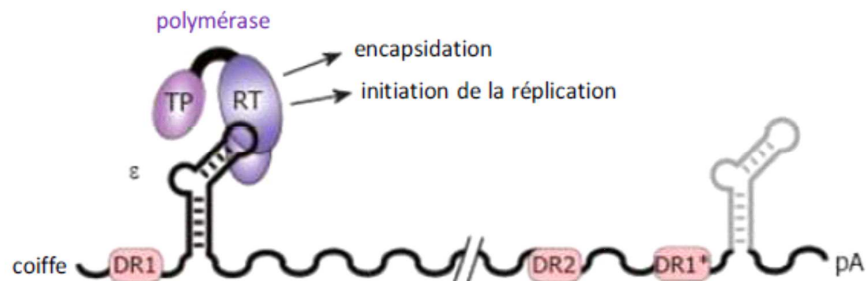


Figure 7: Structure de l'ARNpg et recrutement de la polymérase virale

Figure adaptée de (Beck & Nassal, 2007)

1.8.4. Synthèse du brin d'ADN (-)

La transcription inverse débute par la création d'une liaison phosphodiester entre un résidu tyrosine du domaine TP de la polymérase virale et une courte amorce d'ADN complémentaire (4bases) située au sommet de la boucle centrale de la structure ε et synthétisée par la polymérase virale elle-même (Figure 6).

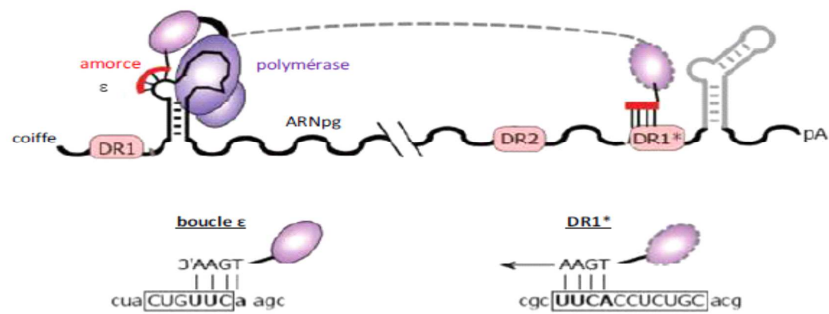


Figure 8 : Initiation de la transcription inverse

Figure adaptée de (Beck & Nassal, 2007)

Le complexe polymérase/amorce (qui contient aussi des protéines cellulaires telles que Hsp90, Hsp60 et p23 le stabilisant) est ensuite transféré au niveau de la région DR1 en 3' de l'ARNpg qui a une séquence identique à celle de la région ϵ et à partir d'où a lieu l'élongation du brin d'ADN (-) (Figure 6, Figure 7). L'ARNpg est dégradé simultanément grâce à l'activité RNase H de la polymérase virale (Beck & Nassal, 2007).

1.8.5. Synthèse du brin d'ADN (+)

Une séquence de l'ARNpg de 20 nucléotides de long lié à la coiffe est épargné par l'activité RNase H et va servir d'amorce à la synthèse du brin d'ADN (+). En effet, cet oligonucléotide est transféré vers la région 5' du brin d'ADN (-) où les régions DR1 et DR2 (qui présentent de fortes homologies) s'apparient (Figure 7). De plus, il y a circularisation du brin (-) par appariement des régions DR1 qui permet à la polymérase de synthétiser le brin (+) pour aboutir, in fine, à de l'ADN-RC (Figure 7). Par ailleurs, des observations ont

également montré la présence minoritaire d'ADN double brin linéaire qui résulte probablement d'un échec lors du transfert de l'amorce ARN (Beck & Nassal, 2007).

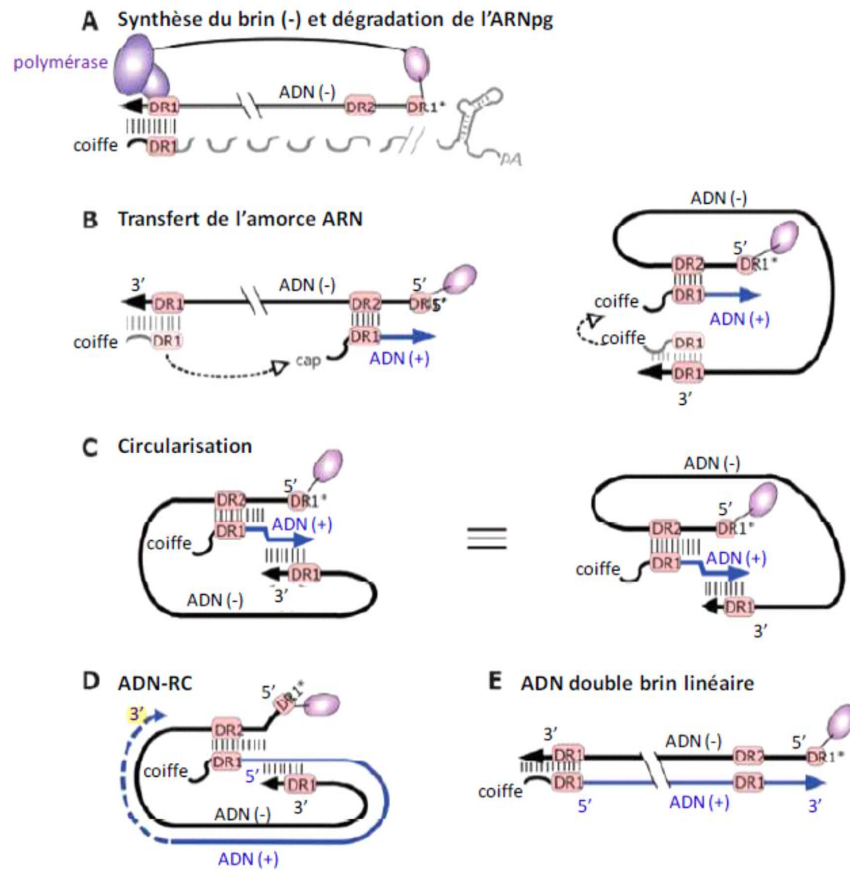


Figure 9 : Réplication du génome viral

Figure adaptée de (Beck & Nassal, 2007)

1.8.6. Sécrétion des virions ou recyclage des nucléocapsides néoformées

Les nucléocapsides matures ont deux devenir distincts. D'une part, elles peuvent être recyclées vers le noyau de la cellule afin d'amplifier le nombre de copies d'ADNccc dans le noyau (Tuttleman et al., 1986). D'autre part, elles peuvent interagir avec les protéines de surface situées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique pour conduire à la formation de virions infectieux. Et même en absence de nucléocapside la membrane contenant les protéines de surface bourgeonne spontanément pour des former des particules sub-virales (les bâtonnets et les sphères). Toutes les particules formées, virales et sub-virales, seront secrétées de la cellule par exocytose.

Dans le modèle du VHB, il a été montré que ces deux devenir sont régulés par le taux de production de la grande protéine de surface (L) puisque l'absence de cette dernière entraîne une accumulation d'ADNccc dans le noyau des cellules infectées (Lenhoff & Summers, 1994).

L'amplification de l'ADNccc permet de maintenir un taux d'ADNccc constant pouvant atteindre 50 copies par cellule.

1.9. Viabilité, résistance physico-chimique

- A l'extérieur de l'hôte, le VHB survit dans le sang pendant plusieurs semaines, et sur les surfaces au moins 7 jours à 25°C.
- Sensible à de nombreux désinfectants : hypochlorite de sodium à 0,5%, éthanol à 70%, glutaraldéhyde à 2%, formaldéhyde.
- Stable à 37°C pendant 60 minutes et à 56°C pendant 30 minutes. Il est détruit à une température supérieure à 60°C.

- L'Ag HBs n'est pas détruit par l'exposition des produits du sang aux UV.
- Stable pendant des années à -70°C.

2-Epidémiologie du VHB

2.1. Réservoir

Le réservoir du VHB est strictement humain [29]

2.2. Transmission

Le VHB est 10 fois plus infectieux que le VHC et 100 fois plus que le VIH. C'est donc une Maladie virale très contagieuse.

La contamination s'explique par la présence du VHB dans la plupart des liquides biologiques comme le sang, le sperme et les sécrétions vaginales, mais également dans la salive, et à une plus faible concentration dans le lait maternel, l'urine, la sueur et les larmes à un titre encore plus faible [30]. Le VHB se transmet lors d'une exposition percutanée ou muqueuse à un liquide organique infecté. [29,31,32,33]

Il existe 3 voies classiques de transmission de la maladie [34] :

- **Transmission périnatale** (ou encore appelée voie verticale),
- **Transmission sexuelle,**
- **Transmission parentérale.**

2.2.1 Transmission verticale

Le terme de transmission verticale désigne la transmission d'une maladie infectieuse de la mère à son enfant pendant l'accouchement. Selon l'OMS, dans les zones de forte endémie, surtout en Asie, c'est le mode de transmission le plus important. [1]

La majorité des infections mère-enfant (95%) sont acquises au moment de l'accouchement [35]. Elle peut se faire par voie transplacentaire, au décours d'une excoriation cutanée, par contact ou ingestion des sécrétions vaginales ou du sang contaminé, ou bien par une contamination sanguine lors d'une césarienne.

D'après une étude américaine en 2002 réalisée chez les mères porteuses chroniques de l'hépatite B, le risque de transmission de la maladie à leur enfant par le biais du lait maternel est nul [36]. La transmission *in utero* est rare. Elle représente moins de 5% des infections mère-enfant. Le risque de transmission de la maladie varie selon la date de début de l'infection pendant la grossesse et selon la présence de l'Ag HBe chez la mère.

Si une hépatite aiguë se déclare pendant la grossesse, le risque de transmission est [37] :

- Faible au cours du premier trimestre de la grossesse, sauf si la mère devient porteuse chronique,- D'environ 6% au cours du deuxième trimestre,
- D'environ 67% au cours du troisième trimestre.

Pour les femmes porteuses chroniques de l'Ag HBs, le risque de transmission à l'enfant est d'environ [35] :

- 70 à 90% si la sérologie Ag HBe est positive (70 à 90% des nouveau-nés infectés deviendront eux-mêmes porteurs chroniques),

- 10 à 20% si la sérologie HBe est négative.

La prévalence de l'Ag HBe chez les femmes enceintes est plus importante en Asie qu'en Afrique (40% vs 15%). La transmission verticale est alors plus importante [31]. Elle a une conséquence importante sur la pérennisation du réservoir du VHB sur ce continent.

2.2.2 Transmission sexuelle

L'hépatite B est une maladie sexuellement transmissible. Elle se transmet au cours de Pratiques sexuelles non protégées, si l'une des deux personnes est infectée [38]. C'est l'une des principales voies d'infection dans les pays de faible endémie. On estime qu'elle est à l'origine d'environ 50% des nouveaux cas d'infection chez les adultes dans ces pays [34].

Les personnes à haut risque de transmission sexuelle sont [34] :

- Hétérosexuels avec de multiples partenaires sexuels,
- Hommes qui ont des relations avec des hommes (rapports anaux réceptifs),
- Personnes ayant déjà d'autres infections sexuellement transmissibles (IST),
- Travailleurs et travailleuses du sexe.

2.2.3 Transmission parentérale

La transmission parentérale est la transmission par voie sanguine (transfusion de sang, par injection ou piqûre accidentelle avec du matériel mal stérilisé). La transmission par voie parentérale existe dans toutes les zones d'endémie.

Les usagers de drogues sont largement exposés aux hépatites B. Par voie intraveineuse ou par voie nasale, le virus se transmet lors des échanges des seringues ou de pailles entre personnes contaminées [39].

L'hépatite B est considérée comme l'une des infections professionnelles les plus importantes dans le monde médical et paramédical. Le risque de contracter l'hépatite B est 2 à 5 fois supérieur à celui de la population générale [40]. Le risque augmente avec la fréquence d'exposition au sang ou aux dérivés sanguins, et la durée de l'exercice professionnel [41].

Le VHB peut également être transmis lors des soins [42], notamment suite à :

- Un acte chirurgical ou un soin dentaire avec du matériel souillé,
- Des injections réalisées avec les aiguilles réutilisées,
- Une hémodialyse réalisée avec du matériel souillé,
- Une transfusion sanguine utilisant du sang contaminé,
- Un contact des muqueuses avec du matériel mal désinfecté,
- Une séance d'acupuncture réalisée avec des aiguilles réutilisées non stérilisées.

En cas de non-respect des règles d'hygiène et de décontamination des matériels souillés, le tatouage et le piercing (perçage d'oreille ou d'autres) constituent également un facteur de risque dans la transmission du virus, mais ceux-ci restent des facteurs mineurs [42].

2.2.4 Cas particulier des transmissions intrafamiliales

La transmission horizontale résulte d'une transmission au sein d'une famille ou des collectivités. Il se produit souvent suite au contact de la peau lésée ou des muqueuses avec des larmes, de la salive, des sécrétions biologiques ou bien du sang contaminé [43]. La transmission *via* le partage d'objets tels que brosse à dents, rasoir, linge de toilette reste possible [44]. Ce mode de transmission est souvent rencontré chez les jeunes enfants, mais peut exister à tout âge [37]. Il est souvent rencontré en Afrique [34], [35].

Les modes de transmission du VHB sont particulièrement influencés par sa très grande résistance et sa très forte concentration sérique (10^7 à 10^{12} copies/ml), favorisant ainsi les contaminations sexuelles, périnatales, et nosocomiales. Malgré la mise au point de vaccins efficaces, l'infection par le VHB reste un problème planétaire.

2.3. Réceptivité

Tout le monde est susceptible de contracter le VHB, sauf les personnes immunes.

Les personnes adéquatement vaccinées selon le calendrier recommandé ainsi que les Personnes qui ne sont pas restées porteuses chroniques à la suite d'une hépatite B aiguë sont Considérées comme protégées.

2.4. Aspects épidémiologiques

2.4.1. Prévalence mondiale de l'infection par le VHB

La prévalence renseigne sur le nombre de personnes atteintes par une maladie au sein d'une population à un moment donné. Elle comptabilise à la fois les nouveaux cas et ceux diagnostiqués plus anciennement à un instant précis. L'hépatite B est un problème de santé publique majeur dans le monde [32]. En 2012, l'OMS estime à deux milliards le nombre de personnes ayant été exposé à ce virus, soit une personne sur trois. Avec un nombre de porteurs chronique est estimé à plus de 350 millions [45,46]. La prévalence du VHB est donc de 5,4 % à l'échelle mondiale, contre 1 % pour celle du VIH et 3 % pour celle du virus de l'hépatite C [47].

Pourtant, la répartition géographique de l'infection par le VHB est très inégale. De manière générale, l'incidence et la prévalence de la maladie sont liées au développement économique.

L'OMS **distingue 3 zones** en fonction de la prévalence de l'AgHBs au sein de la population :

Les zones de forte, de moyenne et de faible endémie (Figure 4).

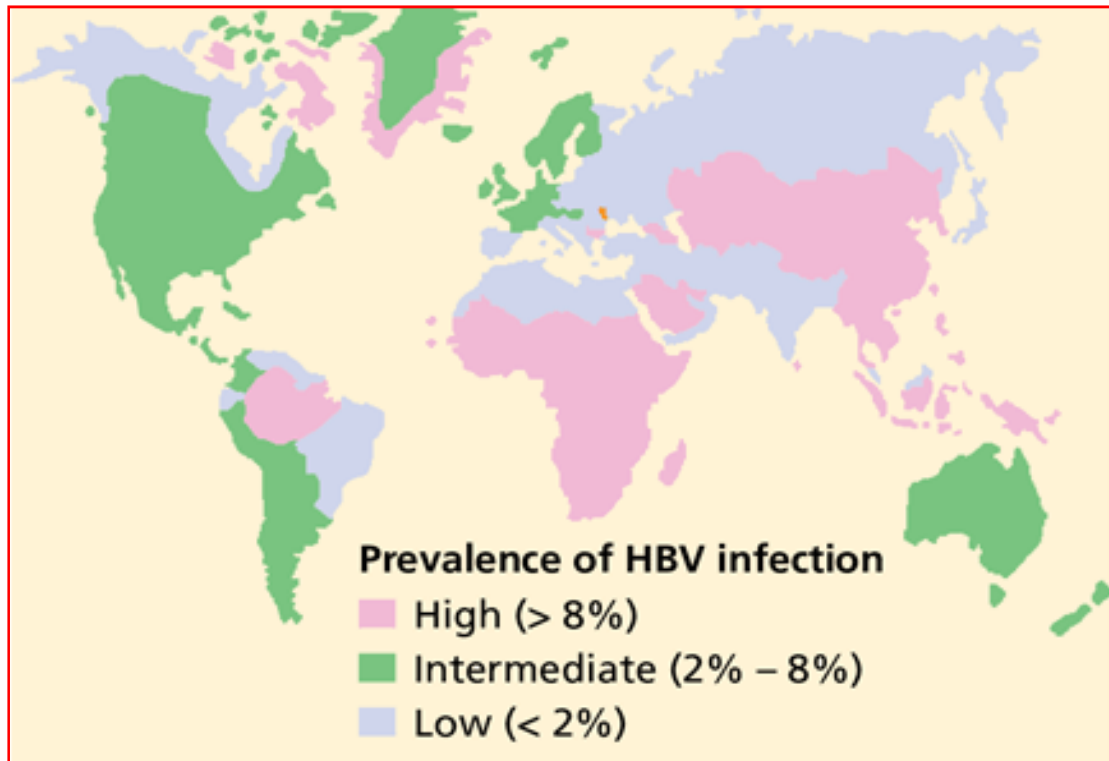


Figure 4 : Prévalence de l'infection chronique par le VHB- Centers for Diseases Control and Prevention, CDC 2010.

• *Zones de forte endémie*

Les régions classées dans cette première catégorie sont celles où plus de 8% de la population présente une infection chronique à VHB. Ce sont [48] :

- La plupart des îles Pacifiques (excepté l'Australie, la Nouvelle-Zélande et le Japon),
- L'Asie du Sud-est,
- La Chine,

- Le Moyen Orient,
- L'Afrique subsaharienne,
- Le bassin amazonien en Amérique du Sud,
- Le Groenland.

Dans ces régions, la plupart des gens sont infectées par le VHB avant l'âge de 40 ans (70 à 90%) [49]. Plus de 75% des porteurs chroniques se trouvent sur le continent Asiatique, soit 300 millions de personnes environ [50]. En plus, la prévalence varie selon les pays [51]. Les pays asiatiques les plus touchés sont le Vietnam, la Chine, le Taiwan et les Philippines [51].

• *Zones de moyenne endémie*

Les régions classées dans cette deuxième catégorie sont celles où 2 à 8% de la population présente une infection chronique à VHB. Ces zones sont [48] :

- L'ex-URSS et l'Europe de L'Est,
- L'Inde,
- Le Proche Orient,
- L'Afrique du Nord,
- Certains pays d'Amérique centrale et du sud : le Honduras, le Nicaragua, le Venezuela, le Guyana, le Surinam, les Guyanes et une partie du Brésil,
- Le nord du Canada,
- L'Alaska.

Environ 20 à 55% de la population de ces régions a été en contact avec le virus dans le passé.

• ***Zones de faible endémie***

Les régions classées dans cette troisième catégorie sont celles où moins de 2 % de la Population présente une infection chronique. Ces zones sont [48] :

- L'Australie,
- L'Europe du Nord et de l'Ouest,
- L'Amérique du Nord,
- Une partie de l'Amérique du Sud : l'Argentine, le Chili, l'Uruguay.

Dans ces pays, moins de 20% de la population a été en contact avec le virus.

En conclusion, la prévalence de la maladie est souvent inversement proportionnelle au niveau socio-économique des pays touchés. Approximativement, 45% de la population mondiale vivrait dans des zones de forte endémie et 43% dans des régions de moyenne endémie [52].

2.4.2 Incidence mondiale de l'infection par le VHB

L'incidence est le nombre de nouveaux cas d'une maladie pendant une période donnée et dans une population donnée. D'après l'OMS, en 2012, il y a plus de 4 millions de nouveaux cas d'hépatites aiguës à VHB chaque année. Souvent, seuls les cas d'hépatites aiguës symptomatiques sont notifiés par les systèmes de surveillance, ce qui ne représentent que 30 à 50 % des infections contractées par les adultes et seulement 5 à 15% de celles concernant les

enfants[39]. L'estimation de l'incidence globale serait donc obtenue après la prise en compte de l'exhaustivité des notifications.

2.4.3 Morbi-Mortalité mondiale associée au VHB

D'après l'OMS, plus de 600 000 personnes meurent chaque année des conséquences aiguës ou chroniques de l'infection par le VHB [53] : 76% de ces décès surviennent en Asie-Pacifique, 11% en Afrique, 8% en Europe, 3% dans le bassin méditerranéen et 2% en Amérique.

Les conséquences de l'hépatite B chronique (cirrhose et ses complications, carcinome hépatocellulaire) sont responsables de 94% des décès. Les 6% restant sont dus aux hépatites B aiguës [53]. L'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) a augmenté dans le monde **et devient maintenant le 5ème** cancer le plus fréquent. Il tue 300 000 à 500 000 personnes chaque année, et 75% des CHC sont liés aux VHB [52].

Globalement, la plupart des décès liés aux VHB sont les résultats des séquences de l'infection chronique contractée lors de la période périnatale et la petite enfance [53]. L'infection par le VHB contractée à la période périnatale, la petite enfance (inférieur à 5 ans), et après 5ans, est responsable de 21%, 48% et 31 % des décès, respectivement [53].

2.5. Situation au Maroc : [52]

L'épidémiologie du virus de l'hépatite B (VHB) n'est pas précisément connue au Maroc. Une étude a été menée au laboratoire de biologie moléculaire à l'institut Pasteur du Maroc (Casablanca), entre mars 2006 et juillet 2009 suite au lancement d'une campagne de dépistage gratuit de l'hépatite B dans plusieurs villes marocaines, et elle s'est penchée sur l'évaluation de la prévalence de

l'infection par le VHB chez une population active marocaine, et la détermination des facteurs de risque chez les malades trouvés positifs pour l'Ag HBs. La prévalence du portage de l'AgHBs été estimée à 1,66 % (2,16 % chez les hommes contre 0,90 % chez les femmes). L'utilisation du questionnaire structuré signale que les comportements sexuels (43,84 % des 276 cas) sont parmi les principaux facteurs de risque de transmission du VHB. L'identification des facteurs de risque permet de dire que la prévention demeure la méthode la plus efficace pour contrôler avec succès l'infection par le VHB, et la vaccination reste le meilleur moyen de prévention contre cette infection .

3. Histoire naturelle de l'infection par le VHB (figure 5)

3.1. Incubation

La période d'incubation de l'hépatite B varie de 30 à 180 jours. Elle est en moyenne de 90 jours.

3.2. Infection aiguë

Les manifestations cliniques de l'infection par le VHB, sont très variées. Dans 80 % des cas, l'infection est asymptomatique. Certains se plaignent d'une asthénie ou de myalgies. Mais souvent, ces signes ne sont pas invalidants [55].

Seulement 20 % des patients déclarent une hépatite aiguë. Cette pathologie commence Souvent par une phase pré-ictérique avec une altération de l'état général, des manifestations pseudo-grippales (asthénie, douleurs musculaires et articulaires, céphalées et frissons), associées éventuellement à une légère fièvre. Environ 50% des patients présentent des signes digestifs, notamment perte d'appétit, douleurs épigastriques ou de l'hypocondre droit, nausées et vomissements. Certaines manifestations cutanées de type érythème

maculopapuleux ou urticaire ont été aussi signalées. La durée de cette période pré-ictérique est de une à deux semaines [55]. S'installe ensuite la phase ictérique, Les signes cliniques sont l'ictère d'intensité variable, de type cholestérique avec urines foncées, selles normales ou décolorées, un prurit est inconstamment présent [55], auxquels s'associent au début les signes de la phase pré-ictérique. lorsque l'ictère s'installe, la fièvre disparaît. L'ictère dure 2 à 6 semaines, ainsi que l'asthénie. L'évolution est souvent favorable. La plupart des sujets présentent une amélioration progressive. Malheureusement, les complications surviennent dans moins de 1% des cas (hépatite fulminante)[55].

3.3. Infection chronique

Suite à une hépatite aiguë, La réponse immunitaire induite par l'infection conduit à la Clearance virale dans la plupart des cas. La charge virale et les symptômes disparaissent en moins de 6 mois après l'infection [56], et on assiste alors à une guérison complète pour la très grande majorité des individus adultes immunocompétents. Cependant, certains sujets évoluent vers la chronicité. On parle de chronicité quand l'Ag HBs est présent dans le sang plus de 6 mois [55].

L'évolution vers la chronicité dépend d'une balance entre les facteurs de l'hôte (facteurs génétiques, réponse immunitaire, âge de l'infection) et les facteurs viraux. L'âge de l'infection est, par exemple, déterminant puisque plus celui-ci est faible, plus les risques d'infection chronique sont élevés. Ce risque est d'autant plus élevé que l'infection survient avant l'âge de 5 ans. Si l'infection survient pendant les premiers jours de la vie, la quasi-totalité des nourrissons vont développer une infection chronique. Pour les enfants infectés avant l'âge d'un an, le chiffre se situe aux alentours de 90%, et 30 à 50% pour les enfants infectés entre un an et quatre ans. Par contre, chez l'adulte

immunocompétent, seulement 5 à 10% des cas vont évoluer vers la chronicité[38].

Ainsi le risque d'évolution chronique semble plus élevé lorsque l'infection virale est précoce et chez l'immunodéprimé.

L'infection chronique peut rester « inactive » et être de découverte fortuite (grossesse, don Du sang, enquête familiale). Dans 70 % des cas, il s'agit d'une hépatite chronique active accompagnée d'atteintes plus ou moins sévères des fonctions du foie. Le passage mutuel entre ces deux formes est possible. l'hépatite chronique active peut évoluer sur plusieurs dizaines d'années vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire [57]. L'évolution pourra être aggravée par imprégnation éthylique chronique, par une autre infection virale, ou encore par un facteur toxique médicamenteux.

L'infection chronique est en règle générale asymptomatique (jusqu'au stade de complication : cirrhose décompensée, CHC) en dehors d'une asthénie chronique qui peut être présente ; cela explique pourquoi la plupart des porteurs chroniques du VHB ne sont pas diagnostiqués et ne sont donc pas pris en charge ou traités .Dans le cas d'une hépatite chronique active, certains symptômes peuvent apparaître. Ce sont une petite fièvre, une augmentation du volume du foie et/ou de la rate (hépatomégalie et/ou splénomégalie), des poussées ictériques (symptômes d'allure pseudo-grippale: céphalées, douleurs articulaires et musculaires, mais aussi nausées, diarrhée, urines foncées) .

Bien qu'elles soient moins fréquentes qu'au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), des manifestations extra-hépatiques peuvent être observées chez presque 20 % des personnes infectées, aussi bien en phase aiguë

qu'en phase chronique [58–61]. Les mieux caractérisées et les plus sévères sont les vascularites de type périartérite noueuse (PAN) et les glomérulonéphrites (GN). Ces manifestations sont en rapport avec l'infection virale elle-même ou avec les réactions immunitaires provoquées par le virus. [2]

L'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB suit schématiquement cinq phases, définies en fonction de la présence ou de l'absence de l'AgHBe, du niveau de la réplication virale, de la valeur de l'activité sérique des transaminases (alanine aminotransférase [ALAT]) et de la présence ou de l'absence d'inflammation hépatique. Ces phases ne se succèdent pas nécessairement et peuvent dans certains cas être réversibles. La nouvelle nomenclature proposée par l'EASL en 2017 se fonde sur la différenciation entre « infection », non associée à une inflammation hépatique, et « hépatite », qui associe infection et inflammation hépatique, ainsi que sur la présence ou l'absence de l'Ag HBe (figure 5) [62]. La surveillance régulière des taux sériques d'AgHBe et d'ALAT et la quantification de l'ADN du VHB permettent de classer les malades ayant une infection chronique par le VHB dans la majorité des cas. Les phases de l'infection chronique par le VHB nouvellement définies par l'EASL sont les suivantes.

3.3.1. Phase 1 : infection chronique par le VHB à AgHBe (+)

Cette phase, auparavant appelée phase « d'immunotolérance », est fréquente et prolongée lorsque l'infection est acquise dans la période périnatale. Elle est caractérisée par la présence d'AgHBe sérique, des taux très élevés d'ADN du VHB ($> 10^7$ unités internationales [UI]/mL) sans élévation du taux sérique de l'ALAT. Sur le plan histopathologique, l'activité nécrotico-inflammatoire est absente ou très minime et on n'observe pas de fibrose

hépatique. Cependant, un niveau élevé d'intégration chromosomique de l'ADN du VHB et une expansion clonale des hépatocytes ont été observés, suggérant que l'oncogenèse hépatocytaire débute dès cette phase précoce de l'infection [63].

3.3.2. Phase 2 : hépatite chronique B à AgHBe (+)

Cette phase, auparavant appelée phase de « clairance immunitaire », survient plusieurs dizaines d'années après la phase précédente lorsque l'infection est acquise dans la période périnatale. Sa survenue est plus rapide chez les sujets infectés à l'âge adulte. Elle est caractérisée par la présence d'AgHBe sérique, par des taux relativement élevés d'ADN du VHB (10^4 à 10^7 UI/mL) et par une élévation fluctuante du taux sérique de l'ALAT. Le foie est le siège d'une activité nécrotico-inflammatoire modérée à sévère, avec ou sans fibrose[64]. Une séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et apparition des anticorps anti-HBe) survient spontanément chez la majorité des patients, concomitamment à une diminution de la réplication virale. Celle-ci peut devenir très faible ($< 2\ 000$ UI/mL), définissant la phase d'infection chronique par le VHB à AgHBe (-), ou rester relativement élevée, définissant la phase d'hépatite chronique B à AgHBe (-). Lorsque la séroconversion Hbe survient après l'âge de 40 ans, il existe un risque accru de survenue d'une cirrhose ou d'un CHC.

Phase 3 : infection chronique par le VHB à AgHBe (-)

Cette phase était auparavant appelée phase de « portage inactif » du VHB, terminologie qui reste largement usitée. Elle est caractérisée par l'absence d'AgHBe, la présence d'anticorps anti-HBe, un niveau d'ADN du VHB indétectable ou faible ($< 2\ 000$ UI/mL) et un taux sérique de l'ALAT normal.

Certains patients présentent un niveau d'ADN du VHB compris entre 2 000 et 20 000 UI/mL associé à un taux sérique de l'ALAT normal de façon répétée et à une activité nécrotico-inflammatoire hépatique faible ou absente. Ces patients présentent un risque faible (mais non nul) de progression vers la cirrhose ou le CHC. La phase d'infection chronique par le VHB à AgHBe (-) évolue vers 1 à 3 % des cas par an vers la perte de l'AgHBs, avec ou sans apparition des anticorps anti-HBs (« guérison fonctionnelle ») [64].

Phase 4 : infection chronique par le VHB à AgHBe (+)

Cette phase, qui n'a pas changé de dénomination, est caractérisée par l'absence d'AgHBe, la présence d'anticorps anti-HBe, et une virémie persistante ou fluctuante (> 2 000 UI/mL), généralement moins élevée que chez les patients ayant une hépatite chronique B à AgHBe (+), ainsi que des taux sériques de l'ALAT fluctuants ou élevés. L'histologie hépatique montre la présence d'une activité nécro inflammatoire modérée à sévère, habituellement associée à une fibrose [64]. La plupart de ces patients hébergent des variants du VHB porteurs de mutations génomiques dans la région précore et/ou dans celle du promoteur basal du core qui suppriment ou diminuent l'expression de l'AgHBe. Cette phase est associée à de faibles taux de rémission spontanée de la maladie [64].

Phase 5 : phase AgHBs (-)

Cette phase est caractérisée par la perte de l'AgHBs sérique en présence d'anticorps anti-HBc, avec ou sans apparition des anticorps anti-HBs. Les

patients présentent des valeurs normales de l'ALAT sérique et habituellement, mais pas toujours, un ADN du VHB indétectable. l'ADN du VHB peut être détecté fréquemment dans le foie [64] . Lorsque la perte de l'AgHBs survient avant l'apparition d'une cirrhose, le risque de survenue de celle-ci ou d'un CHC est minime et la survie globale est améliorée. En revanche, si une cirrhose était installée avant la perte de l'AgHBs, le risque résiduel de survenue d'un CHC est non négligeable et une surveillance régulière doit être mise en place. Une immunosuppression, en particulier thérapeutique, peut entraîner une réactivation du VHB chez ces patients [64].

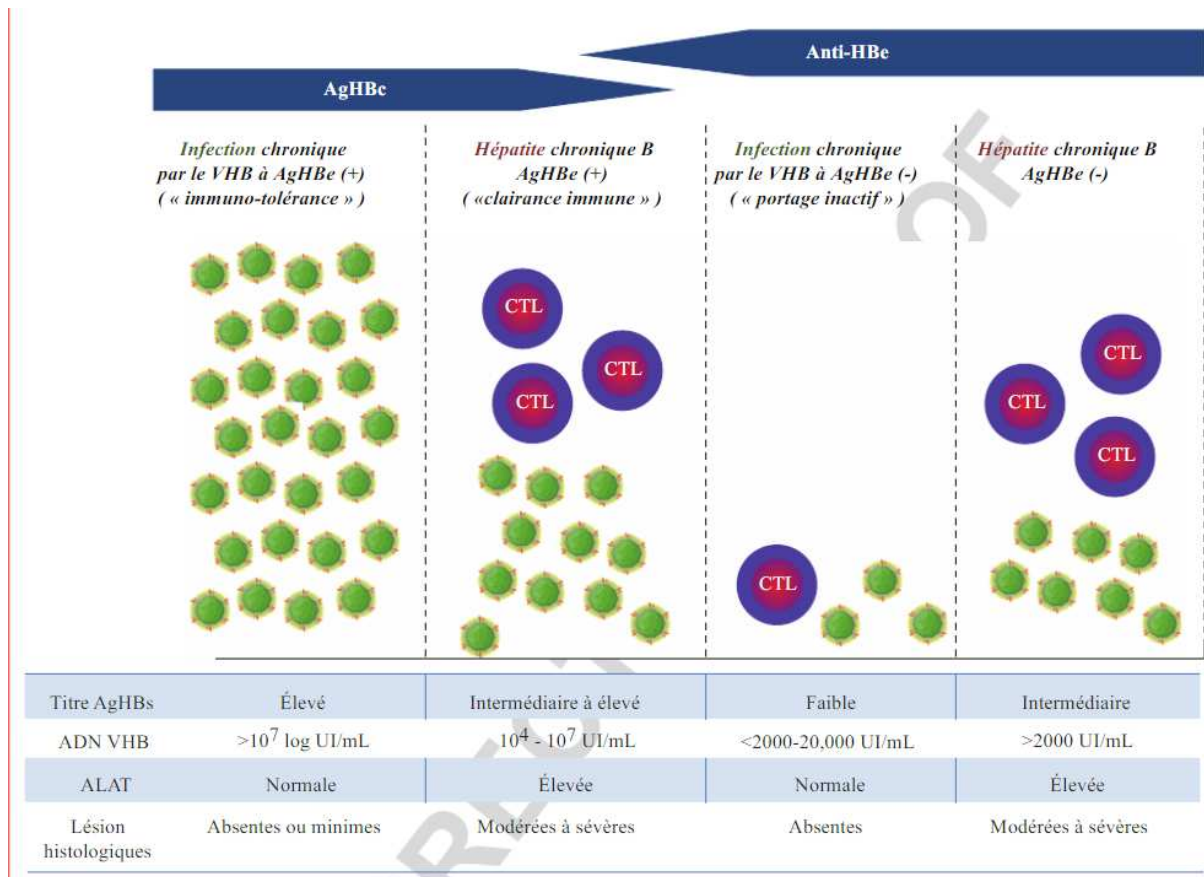


Figure 4. Histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB (nouvelle classification de l'EASL, 2017). CTL : lymphocyte T cytotoxique.[62]

3.4. Complications

3.4.1. Hépatite fulminante :

Moins de 1 % des personnes atteintes d'hépatite B aiguë avec ictère présentent une hépatite fulminante, souvent létale. Celle-ci peut survenir à tous les moments de l'évolution d'une hépatite aiguë dont la Symptomatologie était jusqu'alors banale. Elle se caractérise par une destruction massive des hépatocytes . La conséquence directe de cette destruction est l'impossibilité pour

le foie d'assurer sa fonction de synthèse et de détoxification. Le tableau clinico-biologique est celui de la survenue d'une insuffisance hépatique sévère (défaut de synthèse de facteurs de la coagulation) associée à des troubles neurologiques (encéphalopathie hépatique, coma). A ce stade, la transplantation hépatite est le seul espoir thérapeutique [55].

La mortalité globale des hépatites virales fulminantes est de l'ordre de 75%: elle est de 50 %,si le sujet à moins de 20 ans, de 75 % entre 20 et40 ans, de 90 % entre 40 et 60 ans et de 100 % au-delà de 60 ans [2].

3.4.2. Cirrhose hépatique :

La cirrhose représente environ 20 % des évolutions naturelles des hépatites chroniques. Lors d'une hépatite virale chronique, les cellules du foie infectées par le virus sont détruites Par le système immunitaire. Ces cellules sont remplacées par des cicatrices fibreuses et le foie est alors dit atteint de «fibrose». Cette fibrose va progressivement toucher les différentes parties du foie, sans provoquer de symptômes. Lorsque cette fibrose atteint un stade où elle perturbe le fonctionnement du foie, on parle de «cirrhose du foie». Bien qu'étant un état grave, des recherches récentes indiquent que la cirrhose peut être inversée (dans une certaine mesure) dans le cas où la cause sous-jacente peut être traitée avec succès [65]. Des stratégies thérapeutiques sont en cours d'étude pour cibler des étapes spécifiques du processus de «fibrogénèse», dans le but de renverser la fibrose et la cirrhose avancées [66].

Lorsqu'une personne souffre de cirrhose, le sang ne peut plus circuler correctement dans le foie. La circulation sanguine tend alors à contourner le foie via d'autres vaisseaux sanguins qui ne sont pas adaptés à ce débit sanguin : il se

forme alors des varices autour de l'estomac et de l'œsophage qui peuvent éclater et entraîner des hémorragies digestives. De plus, le sang a tendance à stagner dans les veines des organes digestifs (hypertension portale).

Lors d'une cirrhose, le foie ne fabrique plus les quantités suffisantes de certaines substances indispensables au bon fonctionnement de l'organisme, comme les facteurs de la coagulation du sang ou l'albumine, une des principales protéines du sang. L'insuffisante fabrication de ces substances peut entraîner des saignements répétés et une accumulation de liquide dans les jambes (œdème) ou dans la cavité péritonéale (ascite).

La cirrhose constitue un véritable état précancéreux car elle s'accompagne d'une Augmentation de la régénération des cellules hépatiques et donc du risque d'altérations génétiques. Ces altérations sont le starter des cancers. Différents types de cancers peuvent attaquer le foie. Parmi eux, le carcinome hépatocellulaire (CHC) est de loin le plus fréquent.

3.4.3. Le carcinome hépatocellulaire :

Très tôt, des études épidémiologiques ont mis en évidence que le risque de développer un CHC pour un patient chroniquement infecté par le VHB est 100 fois plus élevé que pour un sujet non infecté (Beasley, 1988). Les preuves d'un lien de cause à effet entre le VHB et le CHC ont été collectées pendant plus de 20 ans et ont conduit à classer le VHB au premier rang des carcinogènes pour l'homme. Le CHC, qui représente l'un des cinq cancers les plus répandus au monde, a un très mauvais pronostic de survie puisqu'en l'absence de traitement, le taux de survie est de 3 à 5 %. Seulement 25 % des patients peuvent être traités par chirurgie et le taux de survie à 5 ans est alors de 30 à 60 % après une

résection chirurgicale (avec un taux de rechute qui est supérieur à 80 %) et inférieur à 20 % après transplantation hépatique (avec apparition de métastases dans 30 à 40 % des cas) (Bosch et al., 2004).

L'incidence du cancer du foie chez les porteurs chroniques du VHB ayant développé une Cirrhose est de 2 % à 5 % par an. Enfin, dans de rares cas, un cancer du foie peut se développer chez Des porteurs chroniques du VHB sans passer par le stade de la cirrhose hépatique [58].

L'induction du CHC par une infection VHB persistante est probablement due à plusieurs processus. Ce serait un processus multifactoriel impliquant des mécanismes cellulaires (tels que la régénération cellulaire massive suite à la destruction des hépatocytes) et des facteurs viraux (tels que la protéine X (Bouchard & Schneider, 2004)). De plus, bien que le cycle réplcatif du VHB ne nécessite pas l'intégration du génome viral, des séquences virales défectives et réarrangées peuvent s'intégrer au hasard dans le génome cellulaire exposant aussi le patient au risque de développement du CHC (l'ADN du VHB intégré dans le génome cellulaire est retrouvé dans le foie néoplasique chez 80% des patients chroniquement infectés). Selon le site d'intégration des séquences virales, le processus de cancérisation pourrait être provoqué par l'activation d'oncogènes cellulaires, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, des aberrations chromosomiques ou encore la production de protéines cellulaires altérées (Brechot et al., 2000, Paterlini-Brechot et al., 2003).

B-Diagnostic au laboratoire d'une infection par le VHB

1. Circonstances de diagnostic :

Les principales circonstances de diagnostic sont :

- La découverte lors d'un dépistage en l'absence de signe clinique évocateur. Le dépistage peut être systématique (don de sang/organes, bilan lors d'une grossesse, bilan pré nuptial) ou orienté en fonction de critères épidémiologiques (population exposée au risque) ;
- l'existence des signes cliniques évocateurs ;
- la constatation d'une élévation de l'activité sérique des transaminases à l'occasion d'un bilan biologique systématique.

2. prélèvements à réaliser pour le diagnostic au laboratoire d'une infection par le VHB

2.1. Prélèvement sanguin: par ponction veineuse, en général au pli du coude. À la recherche de :

- sur tube sec = pour chercher les marqueurs sérologiques (Ag HBs, Ag HBe, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBe).
- sur tube EDTA = pour chercher les marqueurs moléculaires (ADN du VHB).



Prélèvement sanguin



(tube EDTA)



(tube sec)

2.2. Ponction biopsie hépatique : 31

C'est un examen invasif non exempt de complications, habituellement réalisée par voie transpariétale, sous anesthésie locales et sous guidage échographique. Les contre-indications à la ponction biopsie hépatique par voie transpariétale sont un taux de prothrombine $< 50\%$, un taux de plaquettes < 60 Giga/l ou un allongement du temps de céphaline + activateur $> 1,5$ fois la normale. En dehors des anomalies de l'hémostase, les contre-indications classiques à la réalisation d'une PBH par voie trans-pariétale sont les suivantes :- obstacle biliaire extra-hépatique avec dilatation des voies biliaires ;

- anomalie constitutionnelle de l'hémostase (hémophilie notamment) non corrigée ; - angiocholite ;

- ascite cliniquement décelable ;

- absence de coopération du patient devant faire rediscuter l'intérêt de la PBH ; - impossibilité de disposer d'une transfusion sanguine ;

- kyste hydatique non préalablement traité ;

- amylose ;

- foie vasculaire (foie cardiaque, pélioïse, maladie veino-occlusive, maladie de Rendu-Osler) ;- emphysème, insuffisance rénale et hémodialyse du fait des thrombopathies souvent associées. Les complications de la biopsie hépatique sont rares. Il s'agit essentiellement d'une Hémorragie dont la fréquence est inférieure à 1 cas sur 1000. D'autres complications sont possibles Mais restent exceptionnelles. La plupart des complications survenant au cours des six premières heures.



Le geste de la Ponction Biopsie Hépatique



Le résultat de la Ponction Biopsie Hépatique

La "carotte"

3. Diagnostic biologique non spécifique : (source : EMC

Virologie hépatite B)

Le dosage des transaminases est l'examen utilisé pour mettre en évidence les perturbations Du bilan hépatique. Au cours d'une hépatite aiguë symptomatique, les transaminases peuvent être très élevées, de 10 à 100 fois la

normale. En revanche, au début de l'infection chronique, les transaminases sont normales ou modérément élevées (un à cinq fois la normale). Dans ce cas, les alanine-aminotransférases (ALAT) sont souvent supérieures aux aspartate-aminotransférases (ASAT). En revanche, une inversion de ce rapport peut être observée au cours de la cirrhose hépatique. D'autres marqueurs biochimiques sont recherchés, permettant d'évaluer l'atteinte hépatique, comme les gamma-glutamyl transpeptidases, les phosphatases alcalines ou la bilirubine conjuguée (cholestase hépatique), l'albumine (activité hépatocytaire), et l'atteinte hématologique comme le taux de prothrombine ou la numération plaquettaire pouvant marquer l'insuffisance hépatocellulaire.

4. Diagnostic virologique spécifique:

(source : EMC Virologie hépatite B)

Le diagnostic virologique de l'infection par le VHB est à la fois direct (détection d'antigènes et De génome viral) et indirect (détection d'anticorps dirigés contre des protéines virales). Ces paramètres permettent de définir le stade de l'infection par le VHB [67].

4.1. Marqueurs immunologiques

Il existe trois principaux systèmes antigènes-anticorps détectés par technique immuno-enzymatique (Elisa). Le premier système est antigène HBs (AgHBs) – anticorps anti-HBs (Ac anti-HBs) marqueur de l'enveloppe du virus. La protéine HBs sérique peut être considérée comme traduisant la présence du VHB. Dans le sérum, elle provient des glycoprotéines d'enveloppe de la particule infectieuse (constituées des protéines S, PréS2/S et PréS1/PréS2/S) et surtout de particules vides résultant de la surproduction virale. Dans certaines

circonstances thérapeutiques, il peut être d'intérêt de quantifier cet antigène HBs. En effet, il a récemment été montré que la diminution de l'antigène HBs pouvait être un bon marqueur de l'efficacité thérapeutique et d'évolution vers une résolution de l'infection virale alors que le virus, et donc la charge virale, sous la pression thérapeutique est indétectable. Dans le second système antigène HBc (AgHBc) – anticorps anti-HBc (Ac anti-HBc), l'antigène Hbc, ou protéine de capsid du virus, ne peut être mis en évidence dans le sérum, car il est toujours situé en intra-hépatocytaire.

En revanche, l'anticorps anti-HBc apparaît précocement dans le sérum quel que soit le stade de la maladie. Ce témoin de contagé par le VHB est le marqueur immunologique qui persiste le plus tardivement après la résolution de l'infection virale. Le troisième système est le système antigène HBe (AgHBe) – anticorps anti-HBe (Ac anti-HBe). L'antigène HBe est une protéine traduite à partir de la phase ouverte de lecture codant pour la capsid. Après maturation post-traductionnelle, elle va être sécrétée dans le milieu extracellulaire et être détectée dans le sang de patient infecté. Cette protéine, probablement impliquée dans la tolérance immunitaire observée au cours de la phase chronique de l'infection, est également un marqueur de l'activité virale chez le patient. La disparition de cet antigène et surtout l'apparition des anticorps correspondants sont en faveur d'une évolution favorable de la maladie. Le système HBe est un paramètre biologique encore largement utilisé dans la caractérisation de l'infection par le VHB. Cependant, depuis l'apparition de tests sensibles de quantification du génome du VHB et la mise en évidence de mutants « précore », l'analyse du système HBe est insuffisante pour caractériser l'activité répliquative du VHB [68].

4.2. Marqueurs moléculaires

Ce diagnostic repose sur la recherche du génome viral dans le sang ou dans le foie des Patients infectés par le VHB. Dans le virus circulant et infectieux, le génome viral est sous forme d'un ADN circulaire partiellement double brin. Aujourd'hui, la recherche du génome est réalisée par des techniques quantitatives utilisant une amplification génique (*polymerase chain reaction* [PCR]) en temps réel. L'application récente de la PCR en temps réel au diagnostic de l'infection par le VHB offre une fenêtre de détection plus linéaire et plus sensible de la charge virale dans le sang (environ 30 à 50 copies de génome viral/ml – ou 10 unités internationales (UI)/ml). Elle présente un intérêt particulier :

- pour la recherche précoce de l'émergence d'une souche virale mutante, échappant au traitement en cours .
- pour l'identification des hépatites occultes, définies chez les patients par une négativité de l'AgHBs associée à une réplication virale à bas bruit du VHB [67-69].
- pour la caractérisation nucléotidique de la polymérase du VHB , afin d'étudier la sensibilité de la souche du VHB vis-à-vis des antiviraux appartenant à la classe des analogues nucléos(t)idiques. pour le génotypage et la recherche de mutants Pré-core ou d'échappement sur le déterminant antigénique « a » du gène de l'enveloppe du VHB sont également réalisés dans les laboratoires de virologie spécialisés.

4.3. Diagnostic d'une infection aiguë résolutive par le virus de l'hépatite B (Fig. 6)

La détection dans le sérum de l'AgHBs précède parfois de quelques semaines les signes Clinico-biologiques de l'hépatite aiguë. Les anticorps anti-HBc apparaissent 2 à 4 semaines après l'AgHBs. Ces anticorps sont tout d'abord de type immunoglobuline M (IgM) puis rapidement de type IgG. Le diagnostic biologique de primo-infection par le VHB repose sur la présence d'IgM anti-HBc. Dans un second temps, la recherche de l'antigène HBe et de l'ADN viral dans le sérum témoigne d'une répllication virale. La phase de convalescence de l'hépatite aiguë est annoncée par l'indéteçtabilité de ce génome viral, suivie de la normalisation des signes biologiques avec disparition de l'antigène HBe et apparition des anticorps du système HBe puis du système HBs. La guérison survient lorsque les marqueurs de répllication ont disparu et que la réponse immune complète est établie (anticorps anti-HBs, anti-HBe et anti-Hbc).

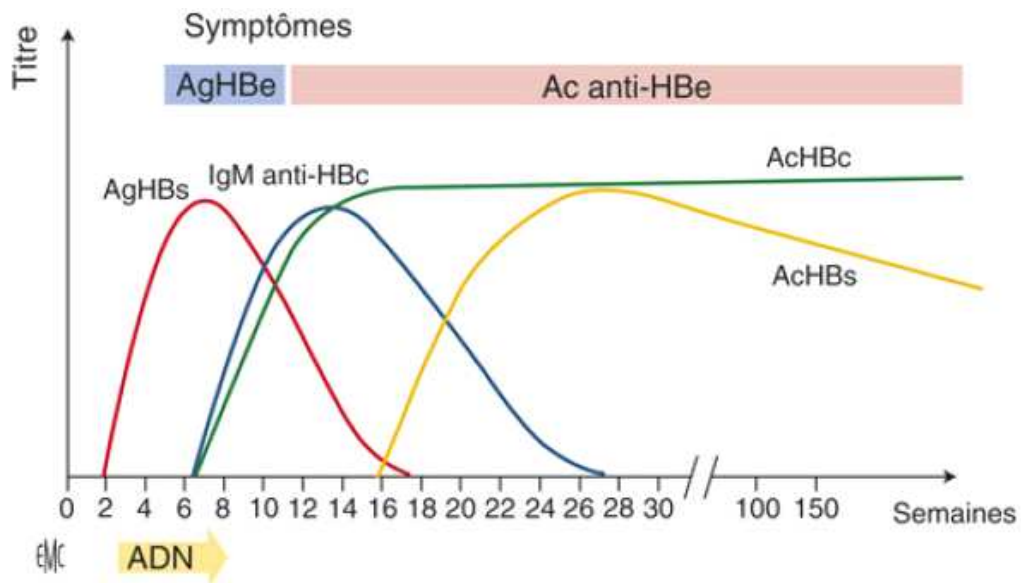


Figure 6 : Evolution des marqueurs au cours de l'hépatite B aiguë résolutive. gM : immunoglobuline M; AgHBs: antigène HBs; AgHBe: antigène Hbe ; AcHBc: anticorps HBs. Source : EMC Virologie hépatite B

4.4. Diagnostic d'une infection chronique au VHB (Fig. 7)

L'infection chronique par le VHB se définit par le portage de l'antigène HBs sérique sur une période d'au moins 6 mois. Cette infection peut alors persister pendant de nombreuses années et est diagnostiquée au cours d'un bilan sérologique mettant en évidence la présence de l'antigène HBs, des anticorps anti-Hbc associés ou non à l'antigène HBe. Cliniquement, cette infection chronique peut être associée à une hépatite chronique dans 70 % des cas ou à un portage sain dans 30 % des cas. Le bilan virologique doit être complété afin de caractériser la forme clinique de cette infection virale. Pour cela, la recherche du génome viral est essentielle. Elle fait partie, avec le dosage des transaminases sériques et l'analyse histologique du foie après une ponction biopsie hépatique, du bilan du patient porteur chronique du VHB. C'est l'ensemble de ce bilan qui

doit orienter le clinicien vers la mise en place ou non d'un traitement. Après ce bilan initial, le suivi du profil sérologique et la recherche régulière du génome du VHB permettent d'observer l'évolution de l'infection virale au cours du temps.

La détection de l'antigène HBe est importante dans la prise en charge thérapeutique des Patients porteurs chroniques du VHB. Spontanément ou après traitement, l'AgHBe, marqueur de la réplication virale, peut disparaître, suivi de l'apparition d'Ac anti-HBe. Cette séroconversion du système HBe est le premier marqueur d'une diminution, voire d'un arrêt de la réplication virale, suivi éventuellement mais plus rarement par la disparition de l'AgHBs. La séroconversion du système HBe est un argument pour envisager un arrêt thérapeutique (au moins 6 mois après cette séroconversion) en surveillant l'évolution de la charge virale du VHB. Cependant, l'évolution de la maladie peut également s'accompagner d'une diminution progressive des marqueurs de réplication virale (ADN viral et AgHBe), alors qu'une cirrhose peut s'être constituée. La séroconversion du statut AgHBe vers la détection des anticorps anti-HB représente soit un critère de diminution de la réplication virale (à la suite d'un traitement antiviral ou selon l'histoire de la maladie) soit l'émergence d'un virus mutant dans la région PréC incapable de synthétiser l'AgHBe. Dans les cas d'infection chronique avec un antigène Hbe négatif, le suivi et l'évolution de cette hépatite sont monitorés essentiellement par la mesure de la charge virale du VHB dans le sang. Une charge virale du VHB indétectable soutenue dans le temps (mesure tous les 3 mois) est le critère de contrôle de l'infection virale. Cet examen doit être associé au dosage de l'AgHBs tous les 6 mois afin de révéler une éventuelle séroconversion.

La durée du traitement (par analogue nucléos(t)idique) est longue (plusieurs années). Le Dosage quantitatif de l'AgHBs pourrait permettre dans le futur de préciser quand envisager un arrêt du traitement. Enfin, les patients présentant une infection chronique avec une multiplication virale inférieure à 10 000 copies/ml et sans cytolysé hépatique (transaminases normales) sont dits porteurs « asymptomatiques » ou « inactifs ». Le seul marqueur viral qui persiste est l'antigène HBs. Cet état, résultant d'un contrôle efficace par la réponse immunitaire, est de bon pronostic. Il est associé à un risque d'évolution de la maladie très faible et, dans 1 % à 3 % des cas par an, la séroconversion spontanée de l'AgHBs est observée signant la résolution de l'infection.

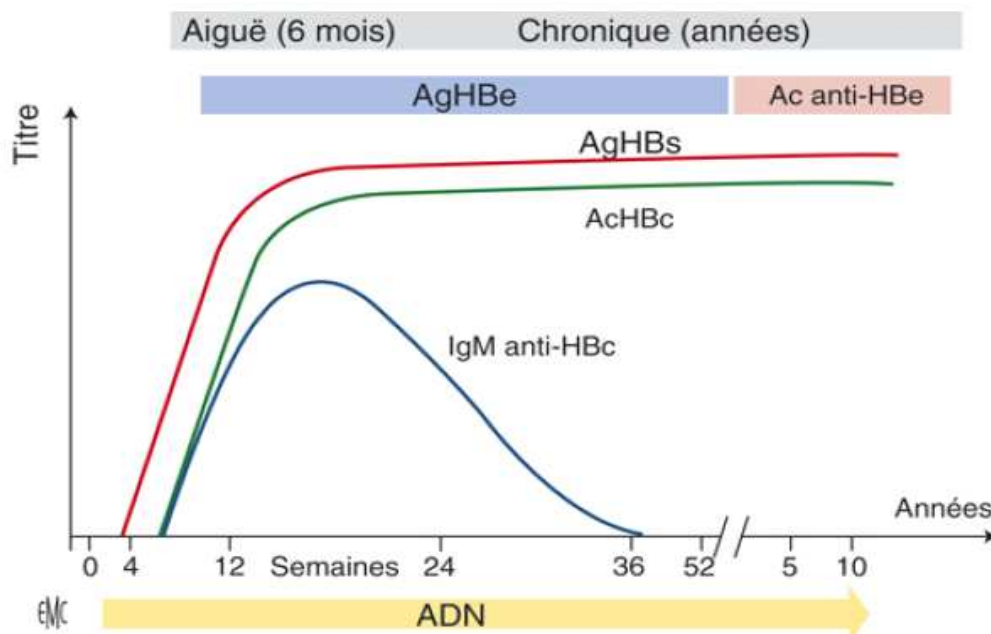


Figure 7: Évolution des marqueurs au cours de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. AgHBs : antigène HBs ; AgHBe : antigène HBe ; AcHBc : anticorps Hbc. Source EMC Virologie hépatite B

4.5. Sujet vacciné (Fig. 8)

Un vaccin contre l'hépatite B existe depuis 1981, il est réservé aux personnes à risque. En 1992, l'OMS a recommandé d'introduire la vaccination universelle contre l'hépatite B dont les effets ,bénéfiques ont pu être mesurés par la diminution de l'incidence du cancer du foie à Taiwan. La vaccination contre l'hépatite B consiste en l'injection d'AgHBs (de 10 à 40 µg) sous forme de protéines recombinantes fabriquées à partir de la levure. Le sujet vacciné, après une période très courte de détection de faible quantité d'AgHBs dans le sérum, développe une réponse immune unique anti-HBs neutralisante lorsque le taux sérique d'anticorps anti-HBs est supérieur à 10 mUI/ml. Le calendrier vaccinal recommande la vaccination systématique de tous les enfants dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 13 ans selon un schéma vaccinal de trois injections intramusculaires qui respecte un intervalle d'au moins 1 mois avant la seconde injection et compris entre 5 et 12 mois entre la seconde et la troisième injection. Cette vaccination peut être réalisée à l'aide d'un vaccin monovalent ou associé à d'autres vaccins. Chez les enfants nés de mère porteuse chronique du VHB, la vaccination doit impérativement être réalisée dans les 12 à 24 premières heures après la naissance selon un schéma de trois injections.

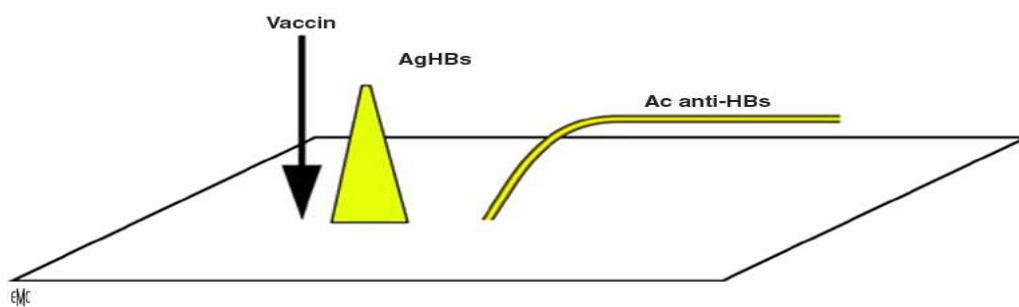


Figure9 : Évolution des marqueurs au cours de la vaccination contre le virus de l'hépatite B. AgHBs : antigène HBs ; Ac : anticorps.

4.6. Interprétation des résultats

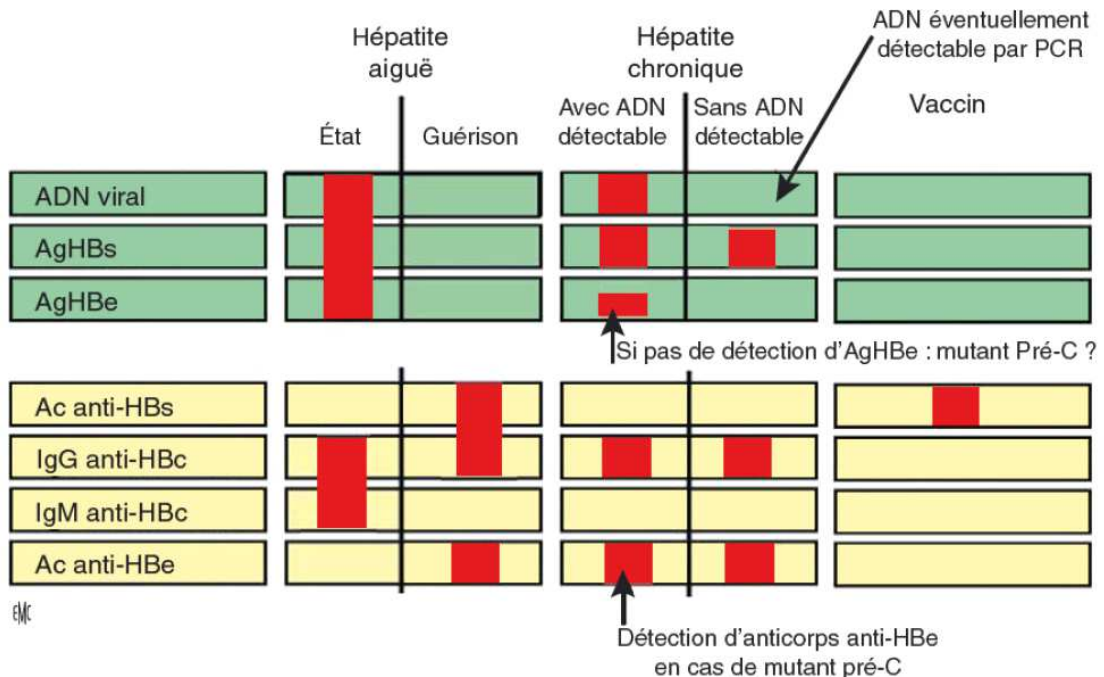


Figure 9. Résumé des marqueurs virologiques et sérologiques dans les cas les plus fréquents.

IgM : immunoglobuline M ; IgG : immunoglobuline G ; AgHBs : antigène HBs ; AgHBe : antigène HBe ; Ac : anticorps ; ADN : acide désoxyribonucléique ; PCR : polymerase chain reaction. Source : Virologie hépatite B

5. Bilan de gravité:

5.1. Evaluer le degré de fibrose:

- Méthode invasive: Ponction biopsie hépatique

La ponction-biopsie hépatique est indispensable pour porter l'indication d'un traitement antiviral. Elle permet de préciser l'activité (nécrose et inflammation) de l'hépatite chronique, et le degré de fibrose. Un score histologique de Metavir (deux critères A pour activité nécro-inflammatoire, allant de 0 à 3, et F pour fibrose, allant de 0 ou 4) est établi par les pathologistes

et permet de semi-quantifier le degré d'activité nécro-inflammatoire et de fibrose du foie [70] :

A0 = pas d'activité ; A1 = activité minimale ; A2 = activité modérée ; A3 = forte activité.

FO = pas de fibrose ; F1 = fibrose minimale ; F2 = fibrose modérée ; F3 = fibrose importante ; F4 = cirrhose.

- méthodes non invasives:

Récemment, de nouveaux tests non invasifs d'évaluation de l'atteinte hépatique ont été développés ou sont en cours de développement. Ces tests permettent d'évaluer plus ou moins finement l'atteinte hépatique, à la suite d'une infection virale. Ces tests sont essentiellement fondés soit sur l'analyse de plusieurs marqueurs biochimiques sanguins (Fibrotest®, Actitest®, etc.), soit sur l'exploration de la « dureté » du foie par la mesure de son élastométrie (par ultrason) (Fibroscan

®) [71]. Ces tests sont également utiles pour le suivi d'un traitement. En effet, depuis l'instauration de nouvelles thérapeutiques antivirales, il est possible, dans certains cas, d'observer une amélioration hépatique et une régression de la fibrose et parfois même de la cirrhose hépatique [72].

5.2. Recherche de d'autres comorbidités:

Quel que soit le stade de fibrose, il faut toujours dépister et prendre en charge les autres causes d'hépatopathie, qui peuvent limiter la régénération hépatique, et expliquer une aggravation des lésions de fibrose vers la cirrhose et ses complications malgré l'éradication virologique. Ces co-morbidités sont

recherchées annuellement par l'interrogatoire, l'examen clinique, des analyses sanguines, une échographie et un test non invasif :

- la consommation d'alcool doit être évaluée, elle peut entraîner une stéatose.

- les consommations de tabac et d'autres drogues doivent être évaluées car le tabac peut majorer la fibrose ou majorer le risque d'autres comorbidités. les facteurs de risque métaboliques responsables d'une stéatose non alcoolique doivent être évalués : surpoids, répartition androïde des graisses, lipodystrophie, dyslipidémie, diabète, insulino-résistance

- des co-infections virales doivent être recherchées : VIH-VHB, VHC-VHB, VHD-VHB (sérologies virales ou virémies)

III-PRÉSENTATION DE L'OBSERVATION

Il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 65 ans, connu diabétique sous ADO oraux, le patient suivi depuis 2000 pour une insuffisance rénale terminal en hémodialyse chronique jusqu'à février 2010, date de sa transplantation rénale à partir d'un donneur vivant (son épouse). Avant sa transplantation, un bilan pré-greffe avait mis en évidence une immunisation post-contact contre le VHB (Ag HBs négatif ; Ac anti-HBc totaux positifs ; Ac Anti HBs positifs; Ag HBe négatif; Ac anti HBe négatif) avec un taux d'Ac anti HBs demeurant supérieur à 50 UI/ml pendant une année plus tard (2011).

Le bilan sérologique de dépistage a concerné la recherche du virus de l'hépatite C, le virus de l'immunodéficience humaine, le cytomégalo virus, l'Epstein Barr virus, le virus T-lymphotrope humain, et s'est révélé négatifs.

La recherche sérologique s'est dévoilée également négatives pour la toxoplasmose et la syphilis.

Par ailleurs, un bilan standard a été rendu sans particularité notable.

Le patient a été soumis au traitement immunosuppresseur fait de prednisone à raison de 10mg/jour + Mycophénolate mofétil à raison de 500mg*2/j et tacrolimus à raison de 1mg deux fois par jour.

L'évolution ultérieure a été marquée par l'installation d'une cytolyse intermittente depuis 2012, avec élévation transitoire des transaminases (ALAT et ASAT) puis persistante depuis juin 2016.

Parallèlement, une légère anémie normochrome normocytaire associé à une thrombopénie moyenne avait été notée.

Le bilan étiologique sérologique avait mis en évidence une hépatite B active, avec l'Ag HBs +, An-Hbc IgM négative, Anti-HBc totaux positifs, Ag-Hbe positifs, Ac-HBs négatifs, Ac-Hbe négatifs, une charge virale (quantification de l'ADN du VHB réalisé par PCR en temps réel sur *Cobas Z480 kit VHB Abbot*) avait détecté la présence de l'ADN du VHB avec une charge virale mesurée à 8.23 Log UI/ml soit 170000000 copies. Une autre PCR a 15 jours d'intervalles a 8.45 log UI/ml soit 284000000 UI/ml.

dès le diagnostic d'une réactivation du VHB.

C'est alors, que Le patient a été soumis sous Entécavir à une posologie de 0.5mg/j

IV-DISCUSSION

A-Définition de la réactivation du VHB

Chez les patients porteurs chroniques de l'AgHBs, les réactivations virales B sont définies par une augmentation significative de la réplication virale (augmentation de l'ADN du VHB de plus de 1 log₁₀UI/mL) généralement suivie d'une cytolyse hépatique (ALAT supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale). Chez les patients négatifs pour l'AgHBs, mais ayant été en contact antérieurement avec le virus (anticorps anti-Hbc positifs, quel que soit le statut pour l'anticorps anti-HBs), les réactivations virales B sont définies par l'apparition d'une réplication virale détectable (positivité de l'ADN du VHB), puis d'une réapparition de l'AgHBs, suivie d'une cytolyse hépatique (ALAT supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale). [73]

Les réactivations du VHB présentent des tableaux cliniques variables, le plus souvent transitoires et silencieuses, mais elles peuvent être, plus rarement, sévères avec une poussée d'hépatite aiguë et une insuffisance hépatocellulaire fatale dans plus de 10% des cas en l'absence de transplantation hépatique en urgence (fibrose hépatique cholestasienne, notamment).

B-physiopathologie

Une réactivation virale B peut se développer soit spontanément (dans 20-30% des cas), soit après immunosuppression active. Lorsque se produit une immunodépression thérapeutique ou pathologique, la perte du contrôle de la

réplication virale par le système immunitaire engendre une augmentation de la charge virale et possiblement du nombre d'hépatocytes infectés. Au décours de la sortie d'immunodépression, la restauration immunitaire engendre une lyse des cellules infectées qui sera d'autant plus marquée que la réponse immune est vigoureuse [74].

Dans les situations d'immunodépression thérapeutique, ces réactivations surviennent le plus souvent pendant le traitement par corticoïdes, immunosuppresseur ou immunomodulateurs.

Après arrêt de ce traitement (délai moyen de trois mois), des exacerbations également sévères peuvent survenir, liées à la restauration d'une immunité spécifique détruisant les hépatocytes exprimant les antigènes viraux, alors que l'immunosuppression avait favorisée une réplication virale active.

En guise de conclusion, les réactivations virales B se divisent habituellement en 3 phases :

- une phase de réplication virale B marquée par une augmentation de l'ADN VHB;
- une phase d'hépatite marquée par une augmentation des ALAT et parfois la présence d'un ictère ou d'autres symptômes cliniques témoignant d'une atteinte sévère ;
- une phase de restauration marquée par une diminution de l'ADN VHB et des ALAT, souvent au niveau des valeurs initiales.

C-Épidémiologie

1. Facteurs de risque:

De nombreuses situations cliniques sont associées à une réactivation du VHB, y compris, l'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB, la co-infection par le VIH, l'infection par d'autres virus hépatotropes, l'arrêt brutal du traitement anti-VHB, la chimiothérapie anticancéreuse, les immunosuppresseurs (corticoïdes, rituximab, anti-TNF), et finalement la transplantation d'organe et greffe de cellules souches périphériques/moelle osseuse.

Nous nous concentrerons ici sur l'immunosuppression, surtout dans le contexte de médicaments immunosuppresseurs .

1.1. Le statut sérologique de l'hôte

Le statut sérologique de l'hôte et le niveau de l'ADN du VHB dans le sérum reflètent le Contrôle de la réponse immunitaire contre le VHB et sont importants pour déterminer le risque de réactivation. Les patients porteurs de l'AgHBs sont les plus à risque avec un risque proportionnel au taux d'ADN VHB sérique [75,76]. Les sujets apparemment guéris d'une hépatite B, n'ayant pas d'AgHBs détectable mais des Ac anti-HBs et anti-HBc n'ont en général pas d'ADN du VHB détectable dans le sérum en raison du contrôle immunologique de l'infection. Cependant, une minorité de ces patients (en particulier les sujets ayant des Ac anti-HBc isolés) ont de très faibles taux d'ADN du VHB dans le sérum et surtout dans le foie. Le risque de réactivation paraît bien moindre chez les patients ayant des Ac anti-HBc associés aux Ac anti-HBs, ces derniers

témoignant d'un verrouillage immunologique de l'infection, parfois réduit/anéanti par un traitement immunosuppresseur (Tableau II) [77-84]. Le terme d'infection B occulte, définie par l'existence de marqueurs d'infection ancienne par le VHB (anticorps anti-HBc associé ou non à des anticorps anti-HBs) et d'une réplication virale latente (sous forme d'ADN génomique et d'ADNccc dans les cellules hépatiques et un ADN VHB rarement détectable dans le sérum) a été assez récemment utilisé pour mettre en exergue le risque sous-jacent de réactivation sous- traitement immunosuppresseur [85,86,87]. Les taux de réactivations d'hépatite B après transplantation d'organe ou chimiothérapie anti-cancéreuse chez les patients AgHBs positifs recevant une chimiothérapie varient entre 14 et 72 % [88]. Au cours des biothérapies, le taux de réactivation d'hépatite B a été évalué à 39 % chez les patients AgHBs positifs et 5 % chez les patients Ac anti-HBc positifs (Fig. 11) représentant, en raison de la diffusion de ces traitements, une cause émergente de maladie du foie [89].

Auteurs	Population	n=	Traitement	gHBs +
Ac anti- HBc +	Ac anti-HBc +	ADN	Réactivation	
	Maladies			
Ac anti-HBs -	Ac anti-HBs +	VHB +		
	systemiques			

Cassano et al., 2011 [77] 1 pos AgHBs sans	RPs	62	I = 8		62	-
	E= 44 A = 10			pos de l'ADN VHB (fausse pos ?)		
Mori et al., 2011 [78]	PR	239	I = 35,5 % E = 32,5 % A = 2,3 %	2	60	2/60 (3,3 %) 1:MTX + tacrol + pred 1:MTX + tA + pred + A

Caporalli et al., 2010 [79]	PR = 59 RPs = 4 SA = 4	67	I = 25 E = 23 A = 19	-	67	0 (ADN VHB -)	
Chung et al., 2009 [80]	SA = 59 PR = 41 + 2 PA = 1	103	8	-		1/8 (12,5 %)	
Loras et al., 2010 [81] 9	MICI 9/25 AgHBs + (36	104	I = 24 % A = 7 % 48,1 % recevaient 2 traitements IS		25	79/104 %) dont 3 sous I + pred ± AZA 6 formes fulminantes (a)	
Tamori et al., 2011 2 Ag HBs + avant/ (prophylaxie si ADN 5 (40 %) 1 anti- VHB > 2,1 logUI/mL) HBc + avant, pas [82]	PR	50	Non précisé		5	45 sous anti-TNF/45 (2 %)	
Mitroulis et al., 2013 (prophylaxie si AgHBs +)[83]	PR	41	Rituximab par ETV et LAM		2 traitements	12	0
Vassipoulos et al., 2013 1 (AgHBs + av tt) 1 (hépatite (prophylaxie Lam si chronique B traitée AgHBs +) [84] par LAM avant	PR SA	131	I = 35 % E = 39 % A = 37 %		14	19	
anti-TNF) (mutant résistance)							de

Tableau II: Réactivation d'hépatite B chez des patients sous traitement anti-TNF-alpha : études prospectives/rétrospectives réalisées chez des patients avec marqueurs d'infection chronique ou ancienne par le VHB [77-84]

I : infliximab ; E : etanercept ; A : adalimumab ; MTX : methotrexate ; pred : prednisolone ; RPs : rhumatisme psoriasique ; tacro : tacrolimus ; AZA : azahtioprine ; pos : posi-tivation ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SA : spondylarthrite ankylosante ; MICI : maladie inflammatoire de l'intestin ou du colon ; ETV : entécavir ; Lam : lamivudine ; IS : immunosuppresseur ; VHB : virus de l'hépatite B.

(a) Un traitement par ≥ 2 immunosuppresseurs et un ADN VHB positif avant traitement étaient prédictifs de réactivation.

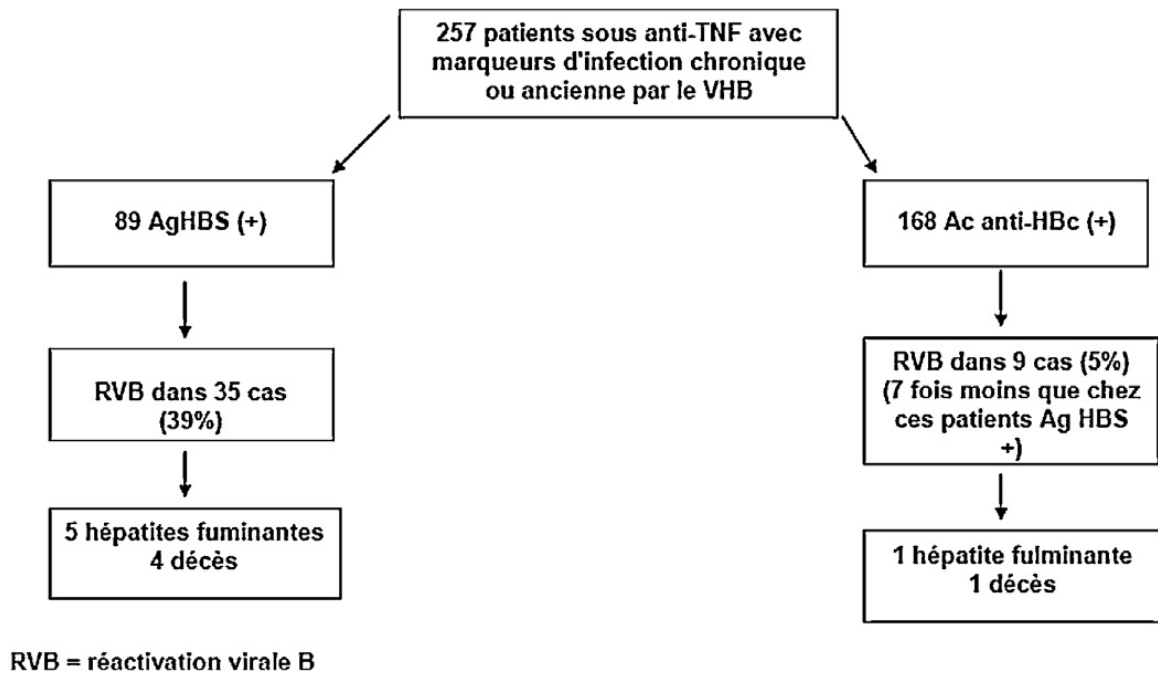


Figure 11: Réactivation virale B et anti-TNF- dans les maladies inflammatoires chroniques (digestives ou rhumatismales) [89].

1.2. Les traitements utilisés

Outre le statut VHB, le risque de réactivation dépend aussi des molécules utilisées. La réactivation VHB est rare dans le contexte d'un traitement par azathioprine ou corticoïdes à faibles doses. Toutefois, quelques cas de poussées sévères, voire fatales, ont été décrits dans un contexte de traitement par méthotrexate, surtout lors de l'interruption du traitement. [73,90]

Les traitements biologiques sont utilisés en rhumatologie, dermatologie et gastroentérologie Et comprennent les anti-TNF α et d'autres anticorps monoclonaux bloquant l'action de produits biologiques impliqués dans la pathogénèse inflammatoire de nombreuses maladies. L'effet

immunosuppresseur des anti-TNF-alpha implique l'activation du complément, de l'ADCC et de la cytotoxicité complément dépendante. La déplétion en cellules B et le blocage de la réponse humorale dépendante des cellules T par les anti-TNF peut expliquer la dérégularisation de la réponse anti-VHB, car ils jouent un rôle dans la présentation des antigènes viraux [91]. Ce mode d'action explique aussi la mauvaise réponse à la vaccination anti-VHB des sujets sous anti-TNF-alpha alors qu'ils répondent normalement au vaccin anti-pneumococcique [92]. À l'arrêt du traitement, il existe une augmentation soudaine de la présentation des antigènes et donc une activation aiguë de la réponse cytotoxique pouvant entraîner des hépatites extrêmement sévères. Le risque pourrait être moindre avec l'éta nercept qui a moins d'affinité pour le TNF-alpha [93], que l'infliximab, qui semble le plus fréquemment en cause. De plus, en raison de son mode d'administration en général toutes les six à huit semaines, l'infliximab entraîne un washout cytokinique qui n'existe pas avec l'éta nercept, et il est plus immunogène.

Le Tableau II résume les différentes séries publiées de réactivations, en fonction des traitements immunosuppresseurs, d'éventuels traitements préventifs, et du statut sérologique avant traitement. Ainsi, le risque de réactivation semble moins important chez les patients ayant des anticorps anti-HBc associés à des anticorps anti-HBs et avec certains inhibiteurs du TNF-alpha et plus important lorsque d'autres traitements immunosuppresseurs sont associés (Tableaux 1)[94]. Comme indiqué le risque chez les porteurs de l'AgHBs peut atteindre 36 % et 3 % chez les patients avec des Ac anti-Hbc positifs.

Le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 utilisé en oncologie, rhumatologie Ou encore en immunologie, confère un risque élevé

de réactivation virale B. il est responsable de réactivations précoces, fréquentes, sévères en hématologie, dans les lymphomes[95,96]. Pour les maladies systémiques, le risque semble moins important avec le rituximab aux doses rhumatologiques (Tableau 1)[77-84]. Dans les MICI, la situation est analogue [97-99].

Un autre facteur de risque majeur pour la réactivation VHB est la transplantation allogénique De moelle. Chez les patients HBsAg-positifs, la réactivation virale VHB est quasiment universelle.[100]

Il y a également des cas décrits de «séroconversion inverse», soit la perte des anticorps HBc et HBs et l'apparition de la virémie VHB et de l'HBsAg. A noter que chez les patients transplantés de moelle, la réactivation virale ainsi que la séroconversion inverse apparaissait plus tard, jusqu'à 1-3 ans après la greffe de moelle.[87]

1.3. Transplantation d'organe:

L'immunosuppression associée à la greffe d'organe est fortement liée à la réactivation du VHB. [5]

Chez les greffés rénaux L'immunosuppression induite par les différents traitements varie en fonction du temps écoulé à partir de la greffe et des épisodes de rejet aigu éventuellement survenus. Trois périodes se dégagent :

1. Immunosuppression importante : cette période dure trois mois et consiste habituellement en une quadrithérapie à base d'anticorps monoclonaux antiCD25,

ciclosporine A ou tacrolimus à hautes doses, mycophénolate mofétil et prednisone à 20- 25 mg/j.

2. Immunosuppression intermédiaire : du quatrième au douzième mois, l'immunosuppression est diminuée (baisse des taux sanguins de ciclosporine A ou de tacrolimus, et baisse de la dose journalière de prednisone à 5 mg/j).

3. Immunosuppression modérée : à la fin de la première année, les patients sont habituellement sous une bithérapie immunosuppressive.

Durant la première année post-greffe, en dehors du risque augmenté d'infections bactériennes, il existe un risque infectieux lié à l'exposition préalable à différents agents infectieux dont le changement de l'état immunitaire favorise une réactivation. C'est le cas des virus de l'hépatite B et C, VIH, varicella zoster, CMV et Epstein-Barr. Cela peut être également le cas pour la tuberculose, différentes mycoses, la toxoplasmose, des parasitoses intestinales et le *Pneumocystis carinii* (PCP). Dans le cas de l'hépatite B, un screening infectieux pré-transplantation est primordial afin de programmer soit une immunisation précédant la greffe (si absence de contact antérieur), soit un traitement préventif de réactivation dans les situations à risque (Ag Hbs+ et/ou ADN VHB +), ou une simple surveillance clinique et biologique chez les patients ayant eu un contact avec le virus (Ac anti HBc +, ADN VHB -). [6]

D-Prise en charge pratique

Les sociétés hépatologiques européenne et américaine ont édicté des recommandations de prise en charge des patients VHB recevant un traitement immunosuppresseur. [101,102]

La stratégie thérapeutique développée ci-dessous (figure 12, tableau III) est conforme à ces recommandations.

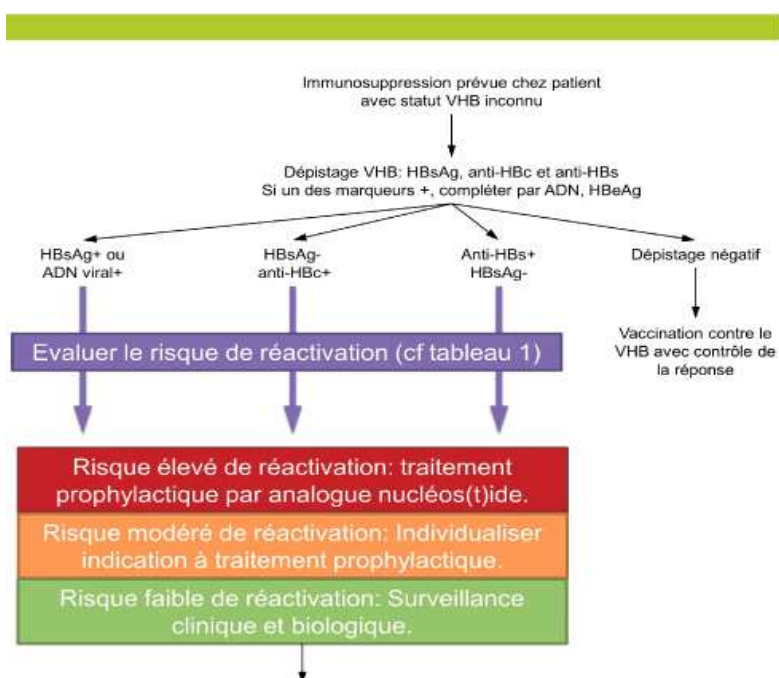


Figure 12. Indication à un traitement prophylactique du VHB dans le cadre d'une immunosuppression [5]

Situations cliniques	HBsAg ou ADN viral +	HBsAg -, anti-HBc +	Anti-HBs+, HBsAg-
Chimiothérapie oncologique	Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
Transplantation de moelle	Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
Transplantation d'organes	Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
Immunosuppression à base de rituximab	Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
Immunosuppression pour maladies auto-immunes (par exemple: agents biologiques, MTX, azathioprine)	Risque élevé	Risque faible	Risque faible
Traitements de corticoïdes de courte durée (< 2 semaines)	Risque faible	Risque faible	Risque faible

Tableau III. Risque de poussée du VHB dans un contexte d'immunosuppression. HBsAg : antigène HBs ; anti-HBc : anticorps anti-HBc ; MTX : méthotrexate ; + : positif ; - : négatif. [5]

1. Qui dépister ?

En accord avec la Société européenne d'hépatologie (European Association for the Study of The Liver, EASL) nous recommandons un dépistage du VHB à tous les patients candidats à une chimiothérapie ou une immunosuppression, y compris par des agents biologiques.[101] Le dépistage devrait comporter au moins l'antigène HBs et les anticorps anti-HBs et anti-HBc. Si un de ces marqueurs est positif, un dépistage sérologique du VHB complet devrait être effectué (ADN VHB par PCR temps réel, HBeAg, Ac anti-HBe et, selon la situation clinique, un dépistage de l'hépatite D).

Si le dépistage du VHB est négatif, une vaccination contre ce virus avant l'initiation d'un traitement par immunosuppresseur ou immunomodulateur est fortement recommandée, en accord avec le plan de vaccination de l'Office fédéral de la santé publique.[103]

Malgré les recommandations, le dépistage du VHB, avant introduction d'immunosuppresseurs, est loin d'être universel. Ainsi, une étude australienne a démontré que seuls 19% des oncologues recherchaient le VHB chez tous les patients avant une chimiothérapie,[104] tandis que 69% des rhumatologues nord-américains déclaraient un dépistage systématique du VHB avant introduction d'un traitement immunomodulateur.[105]

2. Pourquoi traiter ?

De multiples études ont mis en évidence le bénéfice à introduire un traitement préventif chez les patients à risque d'une réactivation du VHB dans le contexte d'une immunosuppression. Une revue systématique a démontré le bénéfice de la lamivudine, un analogue nucléosidique, dans ce contexte. Cette

revue a inclu quatorze études (deux études randomisées contrôlées, huit cohortes prospectives et quatre rétrospectives) avec 275 patients dans le bras lamivudine et 475 patients contrôles.[106]Aucun patient dans le groupe lamivudine n'a développé une insuffisance hépatique liée au VHB, contre 13% des patients du groupe contrôle. Par ailleurs, la mortalité attribuée au VHB était de 2% dans le groupe lamivudine mais de 7% dans le groupe contrôle.

Aucun effet secondaire important de la lamivudine n'a été rapporté dans cette revue[106].

Ainsi, le traitement prophylactique du VHB par lamivudine dans un contexte d'immunosuppression est efficace, sûr et simple à administrer (un comprimé quotidien).

3. Qui traiter ?

Le risque de réactivation du VHB dépend du type et de la durée de l'immunosuppression, de facteurs liés à l'hôte et de l'histoire naturelle du VHB (tableau III).

Bien que tous les immunosuppresseurs augmentent potentiellement le risque d'une réactivation du VHB, nous avons noté précédemment le risque plus élevé lié à certaines thérapies. Ainsi, un traitement de rituximab, une chimiothérapie d'induction pour une transplantation de moelle ou le traitement d'une hémopathie maligne sont tous des facteurs de risque importants pour une réactivation du VHB. De plus, l'utilisation de corticoïdes, surtout en association avec une chimiothérapie aplasante, augmente également le risque de réactivation[73]. A noter que le sexe masculin est également un facteur indépendant augmentant le risque de réactivation du VHB.

Le risque de réactivation virale dépend également du profil virologique de l'hôte. Les patients HBsAg positifs avec une virémie positive (risque élevé de réactivation, tableau III) sont à plus fort risque de réactivation et devraient en général bénéficier d'une prophylaxie antivirale. Les sujets HBsAg négatifs, anticorps anti-HBc positifs (quel que soit le statut anti-Hbs) et ADN négatifs peuvent bénéficier d'un suivi rapproché avec des transaminases et une virémie VHB (Ag-Hbs et ADN-VHB) tous les un à trois mois. Un traitement antiviral devrait être débuté en cas de réactivation virale ou de poussée d'hépatite. Certains experts préconisent un traitement antiviral prophylactique par un analogue nucléos(t)idique chez ces patients, en cas d'utilisation de rituximab ou en présence d'hémopathie maligne au vu du risque important de réactivation.[101]

En pratique, les facteurs de risque majeurs cités précédemment sont des situations à risque élevé de réactivation indiquant un traitement prophylactique (tableau III). Les situations à risque modéré de réactivation sont des situations moins claires où l'indication à une prophylaxie antivirale doit être individualisée pour chaque patient et les situations à faible risque de réactivation n'indiquent en général pas de traitement prophylactique (figure 12). Dans les situations de risque modéré, si un traitement prophylactique n'est pas prescrit, une surveillance à un mois, puis tous les trois mois des paramètres biologiques (ALAT) et virologiques (ADN VHB, AgHBs) est recommandée.

Par ailleurs, si au cours de la surveillance, le patient développe une réactivation virale, voire une poussée d'hépatite, il y a une indication formelle à traiter rapidement et à arrêter le traitement immunosuppresseur. En cas de

poussées sévères avec insuffisance hépatocellulaire, le patient devrait être hospitalisé et un transfert dans un centre spécialisé doit être discuté.

4. Comment traiter ?

Si l'indication à débiter un traitement préventif d'une réactivation du VHB est retenue, le traitement devrait être débuté rapidement, si possible dès le début de l'immunosuppression. En effet, une étude randomisée ayant évalué un traitement antiviral préventif versus un traitement symptomatique (soit un traitement débuté lors d'une réactivation virale ou d'une poussée d'hépatite) a démontré un taux d'hépatite sévère liée au VHB de 0 versus 36% en faveur du traitement préventif.[107]

Le médicament antiviral le plus étudié pour le traitement prophylactique du VHB est la lamivudine, notamment dans la revue systématique citée précédemment.[106] Toutefois, le risque de développement de virions mutants résistant à la lamivudine limite son utilisation à des situations avec une virémie faible (< 2000 IU/ml) et une durée d'immunosuppression courte.[101] Par contre, les patients avec une virémie VHB élevée et/ou une durée prolongée d'immunosuppression devraient bénéficier d'antiviraux engendrant peu de résistances virales (par exemple, l'entécavir à la posologie de : , ou le ténofovir à la posologie de :). Il est important de noter que l'interféron est en général contre-indiqué dans ces situations.

La durée de la prophylaxie antivirale demeure sujette à débat. Dans une étude prospective, Chez 46 patients HBsAg positifs traités par lamivudine pendant la durée de l'immunosuppression suivie d'une médiane de 3,1 mois après interruption de l'immunosuppression, les facteurs prédictifs de

réactivation virale à l'arrêt du traitement de lamivudine étaient une virémie VHB élevée (> 2000 IU/ml, risque relatif de 16 !) avant le début de la lamivudine et l'HBeAg positif.[108] En pratique, le traitement antiviral doit se poursuivre pendant une durée de douze mois après arrêt des immunosuppresseurs, particulièrement dans les situations à risque élevé de réactivation virale[101] Par ailleurs, la durée du traitement antiviral doit évidemment prendre en compte les indications indépendantes de l'immunosuppression.

E. conclusion

La réactivation virale et les poussées du VHB survenant dans un contexte d'immunosuppression ont une morbidité et mortalité significatives. Cette morbidité est évitable par des mesures simples et peu d'effets secondaires. Les recommandations actuelles de l'European Association of Study of liver (EASL) en 2012 concernant la prise en charge de l'hépatite B [109] préconisent la réalisation d'une sérologie virale B chez tous les patients devant recevoir un traitement immunosuppresseur ou une chimiothérapie anti-tumorale. La prophylaxie par traitement antiviral n'est recommandée et codifiée que chez les patients ayant un antigène HBs positif ou une hépatite B occulte (avec des anticorps anti HBc positifs). Cependant, les profils sérologiques d'une hépatite B guérie (anticorps anti HBs et anti HBc positifs à des titres significatifs) ne préjugent pas de l'élimination du virus de l'hépatite B par l'organisme. En effet, le virus peut rester à l'état latent dans certaines cellules (foie, rate, et moelle osseuse) avec réactivation en cas d'état d'immunodépression pouvant aboutir à une hépatite aigue parfois grave, voire fulminante. Concernant le choix des traitements antiviraux, ceux aux activités antivirales les plus puissantes et à barrière génétique élevée (Entécavir ou Ténofovir) seront préférés. Notre observation souligne l'intérêt d'un suivi sérologique et virologique (ADN) rapprochés quand un traitement prophylactique n'est pas prescrits, pouvant permettre la prévention des réactivations virales et leur prise en charge précoce avant qu'elles ne deviennent symptomatiques.

RESUME :

Titre : La réactivation du virus de l'hépatite B à propos d'un cas et revue de littérature.

Auteur : DAOUAJI Hajar

Rapporteur : Pr ABI RACHID

Mots-clés : Virus de l'hépatite B - réactivation - diagnostic - prévention .

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN partiellement bicaténaire, de la famille des *Hepadnaviridae*. Il est responsable de la plus fréquente des hépatopathies chroniques d'origine infectieuse, touchant aujourd'hui environ 350 millions d'individus dans le monde. L'hépatite chronique B peut être mortelle si elle évolue vers la décompensation d'une cirrhose ou la survenue d'un carcinome hépatocellulaires (CHC).

La réplication virale VHB est en partie contrôlée par le système immunitaire et toute situation d'immunosuppression expose un patient infecté à une réactivation du VHB. La réactivation du virus de l'hépatite B suite à une immunosuppression thérapeutique est la situation la plus fréquemment rencontrée en pratique courante. Certains médicaments aux propriétés immunosuppressives bénéficient de recommandations en matière de dépistage du VHB avant leur initiation et, en cas de positivité, d'une surveillance rapprochée.

L'objectif de notre travail est d'identifier à travers une observation clinique d'une réactivation du VHB chez un transplanté rénale, les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, diagnostiques, et les mesures thérapeutiques et préventives de la réactivation de ce virus.

ABSTRACT

Title : Reactivation of the hepatitis B virus: about a case and review of the literature

Author: DAOUAJI Hajar

Keywords: hepatitis B virus, reactivation, diagnostic, treatment, prevention
Hepatitis B virus (HBV) is a partially double-stranded DNA virus, belonging to the family of Hepadnaviridae. It is responsible for the most common chronic liver disease of Infectious origin, affecting approximately 350 million people worldwide today. Chronic hepatitis B can be fatal if it

progresses to the decompensation of cirrhosis or the occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC).HBV viral replication is partly controlled by the immune system and any situation of immunosuppression exposes an infected patient to HBV reactivation. The reactivation of hepatitis B following therapeutic immunosuppression is the most frequent situation encountered in current practice. Certain drugs with immunosuppressive properties have recommendations for HBV screening before initiation and, in the event of positivity, close monitoring.

The main purpose of this thesis is to identify the established risk factors as well as the different epidemiological; pathophysiological; diagnostic; therapeutic; and preventive aspects of HBV reactivation , through a clinical study of a case of HBV reactivation in a kidney transplant patient.

ملخص

العنوان: تجديد نشاط فيروس التهاب الكبد (ب): حول حالة طبية و اطلاع على دورية أدبية

تأليف: هاجر الدواجي

كلمات أساسية: فيروس التهاب الكبد (ب)، تجديد النشاط، تشخيص، علاج، وقاية

فيروس التهاب الكبد (ب)، هو فيروس ذو حمض نووي ريبوزي منقوص الأكسجين "دي أن أي" دائري مزدوج بشكل غير كامل، ينتمي لعائلة الفيروسات الكبدية، وهو المسؤول عن غالبية أمراض الكبد المزمنة ذات أصل جرثومي. يؤثر اليوم على ما يقرب من 350 مليون شخص في جميع أنحاء العالم. التهاب الكبد الفيروسي (ب) المزمّن يمكن أن يصير قاتلا إذا تطور إلى حالة الفشل الكبدي أو ظهور سرطان الكبد.

يتم التحكم في التكاثر الفيروسي لفيروس التهاب الكبد (ب) جزئيا بواسطة الجهاز المناعي، و أي حالة كبت مناعة تعرض المريض المصاب لإعادة تنشيط الفيروس. تنشيط التهاب الكبد الفيروسي (ب) بعد أخذ أدوية كبت المناعة هو السبب الأكثر شيوعا في الممارسة الطبية ليومية. بعض الأدوية ذات الخصائص المثبطة للمناعة تستفيد من توصيات تتعلق بفحص الإصابة بفيروس التهاب الكبد (ب) قبل البدء في استعمالها، و في حالة الإيجاب تستلزم مراقبة دقيقة.

الهدف من هذا البحث هو التعرف على عوامل الخطورة الموضوعية، الجوانب لادبملوجية، الفيسيولوجية المرضية، التشخيصية، وكذلك التدابير الوقائية والعلاجية ضد تجديد نشاط فيروس التهاب الكبد (ب)، وذلك من خلال الملاحظة السريرية لحالة إعادة تنشيط التهاب الكبد الفيروسي (ب)، عند مريض خضع لعملية زرع الكلي.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156–65.
- [2] Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970;1:695-8.
- [3] Fulford KW, Dane DS, Catterall RD, Woof R, Denning JV. Australia antigen and antibody among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases. *Lancet* 1973;1:1470-3.
- [4] Denis F. Vaccination contre l'hépatite B. Encyclopédie Med. Chir (Hépatologie). Volume 7-015-B-32.2012.
- [5] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B infection - natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118–29.
- [6] Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985;317:489–95.
- [7] Summers J, O'Connell A, Millman I. Genome of hepatitis B virus: restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72: 4597–601.
- [8] S. Pol, V. Mallet, V. Dhalluin, and H. Fontaine, "Hépatites virales," *EMC - Maladies infectieuses*, vol. 4, no. 1, pp. 1–32, Jan. 2007.
- [9] Weil R, Sirma H, Giannini C, Kremsdorf D, Bessia C, Dargemont C, et al. Direct association and nuclear import of the hepatitis B virus X protein with the NF-kappaB inhibitor IkappaBalpha. *Mol Cell Biol* 1999;19:6345-54.

- [10] Radziwill G, Tucker W, Schaller H. Mutational analysis of the hepatitis B virus P gene product: domain structure and RNaseH activity. *J Virol* 1990;**64**:613–20.
- [11] Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001;**33**:751–7.
- [12] Nassal M. The arginine rich domain of the hepatitis B virus core protein is required for pregenome encapsidation and productive viral positive strand DNA synthesis but not for virus assembly. *J Virol* 1992;**66**:4107–16.
- [13] Kann M, Gerlich W. Effect of core protein phosphorylation by protein kinase C on encapsidation of RNA within core particles of hepatitis B virus. *J Virol* 1994;**68**:7993–8000.
- [14] Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;**34**:617–24.
- [15] Tong S, Li J, Vivitski L, Trépo C. Active hepatitis B virus replication in the presence of anti-HBe is associated with viral variants containing an inactive pre-C region. *Virology* 1990;**176**:596–603.
- [16] Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985;**317**:489–95.
- [17] Heermann KH, Goldmann U, Schwartz W, Seyffarth T, Baumgarten H, Gerlich WH. Large surface proteins of hepatitis B virus containing the pre-S sequence. *J Virol* 1984;**52**:396–402.

- [18] Heermann KH, Gerlich WH. Surface proteins of hepatitis B viruses. In: McLachlan A, editor. *Molecular biology of the hepatitis B virus*. Boca Raton: CRC Press; 1991. p. 109–43.
- [19] Schek N, Fisher M, Schaller H. The hepadnaviral Xprotein. In: McLachlan A, editor. *Molecular biology of the hepatitis B virus*. Boca Raton: CRC Press; 1991. p. 181–92.
- [20] Kay A, Mandart E, Trepo C, Galibert F. The HBV HBx gene expressed in *E coli* is recognised by sera from hepatitis patients. *EMBO J* 1985;**4**:1287–92.
- [21] Zoulim F, Saputelli J, Seeger C. Woodchuck hepatitis virusX protein is required for viral replication in vivo. *J Virol* 1994;**68**: 2026–30.
- [22] Colgrove R, Simon G, Ganem D. Transcriptional activation of homologous and heterologous genes by the hepatitis B virus gene product in cells permissive for viral replication. *J Virol* 1989;**63**:4019–26.
- [23] H. G. M. Niesters, S. Pas, and R. A. de Man, “Detection of hepatitis B virus genotypes andmutants: current status,” *Journal of Clinical Virology*, vol. 34, Supplement 1, pp. S4–S8, 2005.
- [24]Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;**26**: 123–30.
- [25]S. Pol and I. C., *Virus de l’hépatite B*, EMC. Paris, France, 2010.

- [26] Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2011;**16**:1169–86.
- [27] Duclos-Vallée JC, Mabit H, Ducloux S, Dubanchet S, Petit MA. Les différents candidats récepteurs du virus de l'hépatite B. *Virologie* 2000;**4**:473–83.
- [28] Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife* 2012;**1**:e00049.
- [29] Shepard, C. W., Simard, E. P., Finelli, L., Fiore, A. E., & Bell, B. P. (2006). Hepatitis B virus infection : Epidemiology and vaccination. *Epidemiologic Reviews*, 28(1), 112-125.
- [30] “Modes de transmission de l'hépatite B et de l'hépatite C.” [En ligne]. Disponible sur :
<http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/6852-modes-de-transmission-de-lhepatite-b-et-de-l-hepatite-c>. [Consulté le : 04-Nov-2013].
- [31] Dienstag, J. L. (2008). Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 359(14), 1486-1500.
- [32] Heymann, D. L. (2004). An Official Report of the American Public Health Association. In D. L. Heymann (Ed.), *Control of Communicable Diseases Manual*. (18th ed., pp. 35-37). Washington, D.C. : American Public Health Association.

- [33] Mahoney, F. J. (1999). Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(2), 351-366.
- [34] K. Van Herck, A. Vorsters, and P. Van Damme, "Prevention of viral hepatitis (B and C) reassessed," *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 22, no. 6, pp. 1009–1029, 2008.
- [35] Y.-F. Liaw and C.-M. Chu, "Hepatitis B virus infection," *The Lancet*, vol. 373, no. 9663, pp. 582–592, 14.
- [36] J. B. Hill, J. S. Sheffield, M. J. Kim, J. M. Alexander, B. Sercely, and G. D. Wendel Jr, "Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 99, no. 6, pp. 1049–1052, 2002.
- [37] P. Van Damme and G. Verwimp, "From Cannes 1993 to the present," *Vaccine*, vol. 16 Suppl, pp. S3–6, 1998.
- [38] S. Pol, V. Mallet, V. Dhalluin, and H. Fontaine, "Hépatites virales," *EMC - Maladies infectieuses*, vol. 4, no. 1, pp. 1–32, Jan. 2007.
- [39] C. N. Shapiro, "Epidemiology of hepatitis B," *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 12, no. 5, pp. 433–437, 1993.
- [40] J. Germanaud and X. Causse, "Health personnel and viral hepatitis. Risk and prevention," *Presse Med*, vol. 22, no. 13, pp. 626–630, 1993.
- [41] S. C. Hadler, "Hepatitis B virus infection and health care workers," *Vaccine*, vol. 8 Suppl, pp. S24–28; discussion S41–43, Mar. 1990.

- [42] ARS Limousin, “Hépatite B et C.” [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ars.limousin.sante.fr/Hepatite-B-et-C.82448.0.html>. [Consulté le : 05-Nov-2013].
- [43] I. L. Heiberg and B. Hogh, “Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus- Why Discuss When We Can Vaccinate?,” *J Infect Dis.*, p. jis294, 2012.
- [44] K. T. Goh, J. L. Ding, E. H. Monteiro, and C. J. Oon, “Hepatitis B infection in households of acute cases.,” *J Epidemiol Community Health*, vol. 39, no. 2, pp. 123–128, 1985.
- [45] Muszlak M, Lartigau-Roussin C, Farthouat L, Petinelli M, Hebert JC, Santiago J. Vaccination de l’enfant contre l’hépatite B à Mayotte, île française des Comores. *Arch Pediatr* 2007;14:1132–6.
- [46] Pierre Tiollais M, Chen Zhu M. The hepatitis B. *Pathol Biol* 2010;58:243–4.
- [47] Bristol-Myers S. Hépatite B : mieux la connaître pour mieux la traiter. *J Pediatr Pueric* 2006;19:340–3.
- [48] MMWR, “Recommendations and Reports: Current Volume (2013).” [En ligne]. Disponible sur: http://www.cdc.gov/mmwr/mmwr_rr/rr_cvol.html. [Consulté le : 28-Oct-2013].
- [49] WHO, “Hepatitis B.” [En ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index4.html#incidence>. [Consulté le : 29-Oct-2013].

- [50] X. Lin, N. J. Robinson, M. Thursz, D. M. Rosenberg, A. Weild, J. M. Pimenta, and A. J. Hall, "Chronic hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region and Africa: review of disease progression," *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 20, no. 6, pp. 833–843, 2005.
- [51] R. Mohamed, P. Desmond, D.-J. Suh, D. Amarapurkar, E. Gane, Y. Guangbi, J.-L. Hou, W. Jafri, C. L. Lai, C.-H. Lee, S.-D. Lee, S. G. Lim, R. Guan, P. H. Phiet, T. Piratvisuth, J. Sollano, and J.-C. Wu, "Practical difficulties in the management of hepatitis B in the Asia-Pacific region," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 19, no. 9, pp. 958–969, 2004.
- [52] D. Lavanchy, "Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures," *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 11, no. 2, pp. 97–107, 2004.
- [53] S. T. Goldstein, F. Zhou, S. C. Hadler, B. P. Bell, E. E. Mast, and H. S. Margolis, "A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 34, no. 6, pp. 1329–1339, 2005.
- [54] Pathologie Biologie Volume 60, Issue 5, October 2012, Pages e65-e69
- [55] S. Pol and H. Fontaine, "Hépatites virales," *EMC Pédiatrie - Maladies infectieuses*, vol. 7, no. 2, pp. 1–22, 1998.
- [56] Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;**45**:1056-75.

- [57] Kremsdorf D, Soussan P, Paterlini-Brechot P, Brechot C. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: paradigms for viral-related human carcinogenesis. *Oncogene* 2006;**25**:3823-33.
- [58] Terrier B, Cacoub P. Virus de l'hépatite B, manifestations extrahépatiques immunologiques et risque de réactivation virale. *Rev Med Interne* 2010. doi:10.1016/j.revmed.2010.08.013.
- [59] Cacoub P, Terrier B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;**35**:125-37.
- [60] Sene D, Piette JC, Cacoub P. Anticorps antiphospholipide, syndrome des anticorps antiphospholipides et infections virales. *Rev Med Interne* 2009;**30**:135-41.
- [61] Cacoub P, Saadoun D, Bourliere M, Khiri H, Martineau A, Benhamou Y, et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 2005; **43**:764-70.
- [62] *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 371-372
- [63]. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, Hong ML, et al. HBV DNA Integration and Clonal Hepatocyte Expansion in Chronic Hepatitis B Patients Considered Immune Tolerant. *Gastroenterology* 2016 ; **151** : 986-998 e984
- [64] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;**57**:167-185.

- [65] NHS Choices. Treating cirrhosis. <http://www.nhs.uk/Conditions/Cirrhosis/Pages/Treatment.aspx> [Accessed 28 March 2017]
- [66] A. A. Sohrabpour; M. Mohamadnejad; R. Malekzadeh. Review Article: The Reversibility of Cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(9):824-832. http://www.medscape.com/viewarticle/772507_1 [Accessed: 28 March 2017]
- [67] Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008;**134**:405-15.
- [68] Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;**45**:1056-75.
- [69] Thibault V, Pichoud C, Mullen C, Rhoads J, Smith JB, Bitbol A, et al. Characterization of a new sensitive PCR assay for quantification of viral DNA isolated from patients with hepatitis B virus infections. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3948-53.
- [70] La Revue Médicale suisse, n° 2367.
- [71] Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liverdisease. *BMC Gastroenterol* 2007;**7**:40.

- [72] Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373-81.
- [73] JH * Hoofnagle *Reactivation of hepatitis B. Hepatology* 2009 (49)
- [74] Wursthorn K, Wedemeyer H, Manns MP. Managing HBV in patients with impaired immunity. *Gut* 2010;59:1430–45.
- [75] Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156–65.
- [76] Droz N, Gilardin L, Cacoub P, et al. Kinetic profiles and management of hepatitis B virus reactivation in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1504–14.
- [77] Cassano N, Mastrandrea V, Principi M, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment in occult hepatitis B virus infection: a retrospective analysis of 62 patients with psoriatic disease. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011;25:285–9.
- [78] Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2011;21:621–7.
- [79] Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface anti-gen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:749–54.

- [80] Chung SJ, Kim JK, Park MC, et al. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor- α therapy. *J Rheumatol* 2009;36:2416–20.
- [81] Loras C, Gisbert JP, Minguez M, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010;59:1340–6.
- [82] Tamori A, Koike T, Goto H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol* 2011;46:556–64.
- [83] Mitroulis I, Hatzara C, Kandili A, et al. Long-term safety of rituximab in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2013;72:308–10.
- [84] Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2013;69:1352–5.
- [85] Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine* 2012;79:3–84.
- [86] Chemin I, Guillaud O, Queyron PC, et al. Close monitoring of serum HBV DNA levels and liver enzymes levels is most useful in the management of patients with occult HBV infection. *J Hepatol* 2009;51:824–5.
- [87] Samal J, Kandpal M, Vivekanandan P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:142–63.

- [88] Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol* 2002;3:333–40.
- [89] Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:359–71
- [90] S Ito K, Nakazono A, Murasawa. *Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. Arthritis Rheum* 2001 (44)
- [91] Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:208–17.
- [92] Salinas GF, De Rycke L, Barendregt B, et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1037–43.
- [93] Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:208–17.
- [94] Wendling D, Di Martino V, Prati C, et al. Spondyloarthropathy and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine* 2009;76:308–11.

- [95] Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156–65.
- [96] Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphomapatients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605–11.
- [97] Morisco F, Castiglione F, Rispo A, et al. Hepatitis B virus infection and immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2011;43:S40–8.
- [98] Morisco F, Castiglione F, Rispo A, et al. Effect of immunosuppressive therapy on patients with inflammatory bowel diseases and hepatitis B or C virus infection. *J Viral Hepat* 2013;20:200–8.
- [99] Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2013;369:754–62.
- [100] GK Lau R Liang EK Chiu *Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection : A case controlled study.* *Bone Marrow Transplant* 1997 (19)
- [101] EASL clinical practice guidelines : Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012 (57)
- [102] ASF Lok BJ McMahon Chronic hepatitis B : Update 2009. *Hepatology* 2009 (50)
- [103] www.infovac.ch/doc.php?Item= 1 HYPERLINK "<http://www.infovac.ch/doc.php?Item= 1&id=761>"id=761 OFSP. Plan de

vaccination suisse 2013. Office Fédéral de la Santé Publique ; 2013 (Accédé en avril 2013)

- [104] **FL Day E Link K Thursky** Current hepatitis B screening practices and clinical experience of reactivation in patients undergoing chemotherapy for solid tumors : A nationwide survey of medical oncologists. *J Oncol Pract* 2011 (7)
- [105] **JG Stine OS Khokhar J Charalambopoulos** Rheumatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection prior to initiating immunomodulatory therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 (62)
- [106] **R Loomba A Rowley R Wesley** Systematic review : The effect of *preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. Ann Intern Med* 2008 (148)
- [107] **C Hsu CA Hsiung IJ Su** A revisit of prophylactic lamivudine for *chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma : A randomized trial. Hepatology* 2008 (47)
- [108] **C-K Hui WW Cheung WY Au** *Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. Gut* 2005 (54)
- [109] **Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M, Janssen H et al.** EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012 ;57:167-85

- [109] Blumberg, B. S., Alter, H. J. & Visnich, S. (1965). A "New" Antigen in Leukemia Sera. *Jama* 191, 541-6.
- [110] Dane, D. S., Cameron, C. H. & Briggs, M. (1970). Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis. *Lancet* 1, 695-8.
- [111] Dienes, H. P., Purcell, R. H., Popper, H. & Ponzetto, A. (1990). The significance of infections with two types of viral hepatitis demonstrated by histologic features in chimpanzees. *J Hepatol* 10, 77-84.
- [112] Lanford, R. E., Notvall, L. & Beames, B. (1995). Nucleotide priming and reverse transcriptase activity of hepatitis B virus polymerase expressed in insect cells. *J Virol* 69, 4431-9.
- [113] Lanford, R. E., Chavez, D., Rico-Hesse, R. & Mootnick, A. (2000). Hepadnavirus infection in captive gibbons. *J Virol* 74, 2955-9.
- [114] Walter, E., Keist, R., Niederost, B., Pult, I. & Blum, H. E. (1996). Hepatitis B virus infection of tupaia hepatocytes in vitro and in vivo. *Hepatology* 24, 1-5.
- [115] Summers, J. & Mason, W. S. (2004). Residual integrated viral DNA after hepadnavirus clearance by nucleoside analog therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 638-40.
- [116] Summers, J., O'Connell, A. & Millman, I. (1975). Genome of hepatitis B virus: restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 72, 4597-601.

- [117] Summers, J., Smolec, J. M. & Snyder, R. (1978). A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 75, 4533-7.
- [118] Marion, P. L., Knight, S. S., Ho, B. K., Guo, Y. Y., Robinson, W. S. & Popper, H. (1984). Liver disease associated with duck hepatitis B virus infection of domestic ducks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81, 898-902.
- [119] Marion, P. L., Oshiro, L. S., Regnery, D. C., Scullard, G. H. & Robinson, W. S. (1980). A virus in Beechey ground squirrels that is related to hepatitis B virus of humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 77, 2941-5.
- [120] Mason, W. S., Seal, G. & Summers, J. (1980). Virus of Pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus. *J Virol* 36, 829-36.
- [121] Sprengel, R., Kaleta, E. F. & Will, H. (1988). Isolation and characterization of a hepatitis B virus endemic in herons. *J Virol* 62, 3832-9.
- [122] Seeger, C. & Mason, W. S. (2000). Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 64, 51-68.
- [123] Seeger C., M. B., Zoulim F. (2006). Hepadnaviruses. Edited by Fields.
- [124] Chang, H. K., Wang, B. Y., Yuh, C. H., Wei, C. L. & Ting, L. P. (1989). A liver-specific nuclear factor interacts with the promoter region of the large surface protein gene of human hepatitis B virus. *Mol Cell Biol* 9, 5189-97.
- [125] Chang, M. H., Chen, C. J., Lai, M. S., Hsu, H. M., Wu, T. C., Kong, M. S., Liang, D. C., Shau, W. Y. & Chen, D. S. (1997). Universal hepatitis B

- vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 336, 1855-9.
- [126] Chang, T. T., Gish, R. G., Hadziyannis, S. J., Cianciara, J., Rizzetto, M., Schiff, E. R., Pastore, G., Bacon, B. R., Poynard, T., Joshi, S., Kleszczewski, K. S., Thiry, A., Rose, R. E., Colonna, R. J. & Hindes, R. G. (2005). A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 129, 1198-209.
- [127] Ott, M., Ma, Q., Li, B., Gagandeep, S., Rogler, L. E. & Gupta, S. (1999). Regulation of hepatitis B virus expression in progenitor and differentiated cell types: evidence for negative transcriptional control in nonpermissive cells. *Gene Expr* 8, 175-86.
- [128] Quasdorff, M., Hosel, M., Odenthal, M., Zedler, U., Bohne, F., Gripon, P., Dienes, H. P., Drebber, U., Stippel, D., Goeser, T. & Protzer, U. (2008). A concerted action of HNF4alpha and HNF1alpha links hepatitis B virus replication to hepatocyte differentiation. *Cell Microbiol*.
- [129] Sell, S. & Dunsford, H. A. (1989). Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* 134, 1347-63.
- [130] Glebe, D. & Urban, S. (2007). Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J Gastroenterol* 13, 22-38.
- [131] Glebe, D., Urban, S., Knoop, E. V., Cag, N., Krass, P., Grun, S., Bulavaite, A., Sasnauskas, K. & Gerlich, W. H. (2005). Mapping of the hepatitis B virus

- attachment site by use of infection-inhibiting preS1 lipopeptides and tupaia hepatocytes. *Gastroenterology* 129, 234-45.
- [132] Kock, J., Borst, E. M. & Schlicht, H. J. (1996). Uptake of duck hepatitis B virus into hepatocytes occurs by endocytosis but does not require passage of the virus through an acidic intracellular compartment. *J Virol* 70, 5827-31.
- [133] Kock, J., Nassal, M., Mac Nelly, S., Baumert, T. F., Blum, H. E. & von Weizsacker, F. (2001). Efficient infection of primary tupaia hepatocytes with purified human and woolly monkey hepatitis B virus. *J Virol* 75, 5084-9.
- [134] Stoeckl, L., Funk, A., Kopitzki, A., Brandenburg, B., Oess, S., Will, H., Sirma, H. & Hildt, E. (2006). Identification of a structural motif crucial for infectivity of hepatitis B viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 6730-4.
- [135] Mabit, H., Breiner, K. M., Knaust, A., Zachmann-Brand, B. & Schaller, H. (2001). Signals for bidirectional nucleocytoplasmic transport in the duck hepatitis B virus capsid protein. *J Virol* 75, 1968-77.
- [136] Kann, M., Sodeik, B., Vlachou, A., Gerlich, W. H. & Helenius, A. (1999). Phosphorylation-dependent binding of hepatitis B virus core particles to the nuclear pore complex. *J Cell Biol* 145, 45-55.
- [137] Beck, J. & Nassal, M. (2007). Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol* 13, 48-64.
- [138] Bock, C. T., Schwinn, S., Locarnini, S., Fyfe, J., Manns, M. P., Trautwein, C. & Zentgraf, H. (2001). Structural organization of the hepatitis B virus minichromosome. *J Mol Biol* 307, 183-96.

- [139]Newbold, J. E., Xin, H., Tencza, M., Sherman, G., Dean, J., Bowden, S. & Locarnini, S. (1995). The covalently closed duplex form of the hepadna virus genome exists in situ as a heterogeneous population of viral minichromosomes. *J Virol* 69, 3350-7.
- [140]Belloni, L., Pollicino, T., De Iaco, R., Raffa, G., Squadrito, G., Raimondo, G., Levrero, M. (2007). HBx is recruited in vivo on the HBV minichromosome and potentiates HBV replication by influencing the epigenetic regulation of the cccDNA function. In International HBV meeting. Rome, Italy.
- [141]Pollicino, T., Belloni, L., Raffa, G., Pediconi, N., Squadrito, G., Raimondo, G. & Levrero, M. (2006). Hepatitis B virus replication is regulated by the acetylation status of hepatitis B virus ccc DNA-bound H3 and H4 histones. *Gastroenterology* 130, 823-37.
- [142]Tuttleman, J. S., Pourcel, C. & Summers, J. (1986). Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells. *Cell* 47, 451-60.
- [143]Lenhoff, R. J. & Summers, J. (1994). Coordinate regulation of replication and virus assembly by the large envelope protein of an avian hepadnavirus. *J Virol* 68, 4565-71.
- [144]Heermann, K. H., Goldmann, U., Schwartz, W., Seyffarth, T., Baumgarten, H. & Gerlich, W. H. (1984). Large surface proteins of hepatitis B virus containing the pre-s sequence. *J Virol* 52, 396-402.

- [145]Albin, C. & Robinson, W. S. (1980). Protein kinase activity in hepatitis B virus. *J Virol* 34, 297-302.
- [146]Blumberg, B. S., Alter, H. J. & Visnich, S. (1965). A "New" Antigen in Leukemia Sera. *Jama* 191,541-6.
- [147]Galibert, F., Mandart, E., Fitoussi, F., Tiollais, P. & Charnay, P. (1979). Nucleotide sequence of the hepatitis B virus genome (subtype ayw) cloned in *E. coli*. *Nature* 281, 646-50.
- [148]Scaglioni, P. P., Melegari, M. & Wands, J. R. (1997). Biologic properties of hepatitis B viral genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame. *Virology* 233, 374-81.
- [149]Beasley, R. P. (1988). Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 61, 1942-56.
- [150]Bosch, F. X., Ribes, J., Diaz, M. & Cleries, R. (2004). Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 127, S5-S16.
- [151]Bouchard, M. J. & Schneider, R. J. (2004). The enigmatic X gene of hepatitis B virus. *J Virol* 78, 12725-34.
- [152]Brecht, C., Gozuacik, D., Murakami, Y. & Paterlini-Brecht, P. (2000). Molecular bases for the development of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). *Semin Cancer Biol* 10, 211-31.

WEBOGRAPHIE:

- [1] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- [2] http://webcache.googleusercontent.com/searchq=cache:R91u7Ixz4xQJ:www.bibliotheque.auf.org/doc_num.php%3Fexplnum_id%3D479+&cd=7&hl=fr&ct=clnk&gl=ma
- [3] <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2002-nantes/ponction- biopsie- hepatique- pbh-realisation-pratique-et-indications/>
- [4] [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/07/experts-vih co-infections.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/07/experts-vih_co-infections.pdf)
- [5] <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-396/Reactivation-de-l-hepatite-B-au-cours-de-l-immunosuppression>
- [6] <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2336/21175>

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 عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلتنا صحة مريضه هدفي 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 ومقسمتا بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 278

سنة: 2020

تجديد نشاط فيروس التهاب الكبد (ب):
حول حالة طبية واطلاع على دورية أدبية

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيدة : هاجر الدواجي

المزاد(ة) في 04 ماي 1994 بالرباط

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: فيروس التهاب الكبد (ب)، تجديد النشاط، تشخيص، علاج، وقاية.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد: ميمون زوهدي
	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد: رشيد عابي
	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
	السيد: هشام العناز
	أستاذ في علم البيولوجيا
	السيد: ياسين سخسوخ
	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
أعضاء	السيد: توفيق عاطف
	أستاذ في طب أمراض الكلي