

ANNEE : 2010

THESE N° : 110

**GENOTYPES DU VIRUS DE L'HEPATITE B AU MAROC :
Répartition géographique ; différents aspects et correlations**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Derdabi omar

Né le 04 décembre 1983 à Tétouan
Médecin interne du CHU Ibn Sina de Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN *medecine*

MOTS CLES: Virus de l'hépatite B, génotype, Séroconversion AgHBe – Anticorps anti HBe.

JURY

Mr. A.ESSAID EL FEYDI

Professeur Agrégé en Hépatogastro-entérologie

Mme. R. AFIFI

Professeur Agrégé en Hépatogastro-entérologie

Mr. M.BENAZZOZ

Professeur Agrégé en Hépatogastro-entérologie

Mr. M.ZOUHDI

Professeur agrégé en Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



PDF
Complete

Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek	Anesthésie Réanimation

Mars 1979

13. Pr. EL KHAMLI Abdeslam
14. Pr. MESBAHI Redouane

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said*
16. Pr. BOUZOUBA Abdelmajid
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
18. Pr. HAMMANI Ahmed*
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
20. Pr. SBIHI Ahmed
21. Pr. TAOBANE Hamid*

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*
23. Pr. BENOMAR M'hammed
24. Pr. BENSODA Mohamed
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
27. Pr. JIDAL Bouchaib*
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
30. Pr. BALAFREJ Amina
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
38. Pr. NAJI M'Barek *
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
41. Pr. BENSaid Younes
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
43. Pr. IHRAI Hssain *
44. Pr. IRAQI Ghali
45. Pr. KZADRI Mohamed

Pédiatrie

Neurochirurgie
Cardiologie

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

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

48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
49. Pr. EL FASSY FIKRI Mohamed Taoufiq
50. Pr. EL HAITEM Naïma
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
54. Pr. LACHKAR Hassan
55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

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

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale

latif

89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*
100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid

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

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

Réanimation

Obstetrique

Obstétrique
Réanimation

Interne

Obstétrique
Générale

1994

Ophtalmologie
Chirurgie
Anesthésie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique

Générale
Réanimation

Générale

132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim
148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Mars

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Mars

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*

Gynécologie		Obstétrique
Immunologie		
Traumatologie		Orthopédie
Radiologie		
Médecine		Interne
Chirurgie	Cardio-	Vasculaire
Chirurgie		Générale
Immunologie		
Chirurgie		Pédiatrique
Médecine		Interne
Médecine		Interne
Dermatologie		
Chirurgie		Générale
Anatomie		Pathologique
Traumatologie		Orthopédie
Traumatologie		Orthopédie
Neurologie		
Chirurgie		Générale
Gynécologie		Obstétrique
Dermatologie		
Chirurgie		Cardio-vasculaire

1994

Urologie		
Chirurgie	-	Pédiatrique
Neurologie		
Gynécologie		Obstétrique
Pédiatrie		
Gynécologie		-Obstétrique
Traumatologie		-Orthopédie
Radiologie		
Ophthalmologie		
Neurochirurgie		
Radiologie		
Chirurgie		Générale
Gynécologie		Obstétrique
Pédiatrie		

1995

Réanimation		Médicale
Chirurgie		Générale
Gynécologie		Obstétrique
Gynécologie		Obstétrique
Urologie		
Urologie		
Gastro-Entérologie		
Médecine		Interne

		1997
Gynécologie	—	Obstétrique
Chirurgie		Générale
Urologie		
Neurologie		
O.R.L.		
Radiologie		
Neurochirurgie		
Pédiatrie		
Cardiologie		
Radiologie		
Anesthésie		Réanimation
Chirurgie	—	Pédiatrique

219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Novembre

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Janvier

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Physiologie
Urologie
Chirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie
Psychiatrie
Gynécologie

Générale
Réanimation
Obstétrique

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Gastro -
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino-
Urologie
Traumatologie
Neurochirurgie
Anatomie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

1998
Entérologie
Laryngologie
Orthopédie
Pathologique

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie
Chirurgie
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation

2000
Générale
Générale
Générale
Orthopédie

Novembre

- 259. Pr. AIDI Saadia
- 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
- 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 262. Pr. BENAMR Said
- 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
- 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
- 265. Pr. BOUTALEB Najib*
- 266. Pr. CHERTI Mohammed
- 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 268. Pr. EL HASSANI Amine
- 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 270. Pr. EL KHADER Khalid
- 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
- 274. Pr. MANSOURI Aziz
- 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
- 276. Pr. RZIN Abdelkader*
- 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre

- 279. Pr. ABABOU Adil
- 280. Pr. AOUAD Aicha
- 281. Pr. BALKHI Hicham*
- 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 284. Pr. BENAMAR Loubna
- 285. Pr. BENAMOR Jouda
- 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 287. Pr. BENNANI Rajae
- 288. Pr. BENOUCHE Thami
- 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 290. Pr. BERRADA Rachid
- 291. Pr. BEZZA Ahmed*
- 292. Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
- 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
- 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 295. Pr. CHAT Latifa
- 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 297. Pr. DAALI Mustapha*
- 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Anesthésie-Réanimation Médecine Interne

2000

- Neurologie
- Dermatologie
- Gastro-Entérologie
- Chirurgie
- Ophtalmologie
- Traumatologie
- Neurologie
- Cardiologie
- Anesthésie-Réanimation
- Pédiatrie
- Oto-Rhino-Laryngologie
- Urologie
- Rhumatologie
- Endocrinologie et Maladies Métaboliques
- Anesthésie-Réanimation
- Radiothérapie
- Ophtalmologie
- Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
- Génétique
- Réanimation

Générale

Orthopédie

Médicale

2001

- Anesthésie-Réanimation
- Cardiologie
- Anesthésie-Réanimation
- Ophtalmologie
- Neurologie
- Néphrologie
- Pneumo-phtisiologie
- Gastro-Entérologie
- Cardiologie
- Pédiatrie
- Dermatologie
- Gynécologie
- Rhumatologie
- Anatomie
- Cardiologie
- Radiologie
- Radiologie
- Radiologie
- Chirurgie
- Radiologie

Obstétrique

Générale

302. Pr. EL MADHI Tarik
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
304. Pr. EL OUNANI Mohamed
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
306. Pr. ETTAIR Said
307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
308. Pr. GOURINDA Hassan
309. Pr. HRORA Abdelmalek
310. Pr. KABBAJ Saad
311. Pr. KABIRI EL Hassane*
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
313. Pr. LEKEHAL Brahim
314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
315. Pr. MEDARHRI Jalil
316. Pr. MIKDAME Mohammed*
317. Pr. MOHSINE Raouf
318. Pr. NABIL Samira
319. Pr. NOUINI Yassine
320. Pr. OUALIM Zouhir*
321. Pr. SABBAAH Farid
322. Pr. SEFIANI Yasser
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
326. Pr. AMEUR Ahmed*
327. Pr. AMRI Rachida
328. Pr. AOURARH Aziz*
329. Pr. BAMOU Youssef *
330. Pr. BELGHITI Laila
331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
332. Pr. BENBOUAZZA Karima
333. Pr. BENZEKRI Laila
334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
335. Pr. BERADY Samy*
336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
339. Pr. CHKIRATE Bouchra
340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
343. Pr. EL HAOURI Mohamed *

Gynécologie		Obstétrique
Anesthésie-Réanimation		
Neuro-Chirurgie		
Chirurgie-Pédiatrique		
Ophtalmologie		
Chirurgie		Générale
Radiologie		
Pédiatrie		
Neuro-Chirurgie		
Chirurgie-Pédiatrique		
Chirurgie		Générale
Anesthésie-Réanimation		
Chirurgie		Thoracique
Traumatologie		Orthopédie
Chirurgie	Vasculaire	Périphérique
Médecine		Interne
Chirurgie		Générale
Hématologie		Clinique
Chirurgie		Générale
Gynécologie		Obstétrique
Urologie		
Néphrologie		
Chirurgie		Générale
Chirurgie	Vasculaire	Périphérique
Pédiatrie		
Urologie		

		2002
Anatomie		Pathologique
Urologie		
Cardiologie		
Gastro-Entérologie		
Biochimie-Chimie		
Gynécologie		Obstétrique
Endocrinologie et Maladies		Métaboliques
Rhumatologie		
Dermatologie		
Gastro	—	Enterologie
Médecine		Interne
Anatomie Pathologique		
Psychiatrie		
Chirurgie		Générale
Pédiatrie		
Chirurgie		Pédiatrique
Urologie		
Gynécologie		Obstétrique
Dermatologie		

347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHIFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said

Chirurgie
 Chirurgie
 Gynécologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie
 Médecine
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie
 Chirurgie
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies
 Anesthésie
 Pédiatrie
 Chirurgie
 Anatomie

Générale
 Générale
 Obstétrique

 Orthopédie
 Interne

 Orthopédie
 Générale

 Métaboliques
 Réanimation

 Générale
 Pathologique

2004

Ophtalmologie
 Anatomie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie
 Anesthésie
 Stomatologie et Chirurgie
 Neurologie
 Anatomie
 Radiologie
 Gynécologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Pathologique

 Analytique
 Réanimation
 Maxillo-faciale

 Pathologique

 Obstétrique

392. Pr. TARIB Abdelilah*
393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACoubi Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUazzani Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*

Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rgumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hematologie
O.R.L
Biophysique



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

- 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
- 436. Pr. DOGHMI Nawal
- 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
- 438. Pr. FELLAT Ibtissam
- 439. Pr. FAROUDY Mamoun
- 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
- 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

** Enseignants Militaires*

Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo-Phthisiologie
Pneumo-Phthisiologie

Biochimie
Pharmacologie
Histologie – Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biochimie
Biochimie
Pharmacognosie
Chimie Organique



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

*Toutes les lettres ne sauraient
trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer
la gratitude,
l'amour, le respect, la
reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que
Je dédie cette thèse ...*



PDF

Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)





PDF
Complete

Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

A Ma Très Chère Mère Fatima

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

Tu as toujours espéré le mieux de moi, et je te promets être un jour à la hauteur de tes ambitions

Je n'oublierai jamais que tu t'es inlassablement battue pour me réveiller à 05h du matin et m'inciter à étudier

Je n'oublierai pas non plus les séances de récitation et de «iaarab» à la cuisine ni tes punitions de " séjour " aux toilettes.



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

C'est grâce à Dieu puis à toi que je suis
devenu ce que je suis aujourd'hui.

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

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

A mon Très Cher Père, Mustapha

Aucun mot ne saurait exprimer la profonde
gratitude et l'immense amour que j'ai pour
toi.

Je me suis toujours inspiré de ton
enthousiasme, ta soif pour la science et de



Tu es vraiment un père
exemplaire, tu es ma fierté.

On m'a toujours dit « tu es le petit si
Mustapha » ; te ressembler est un honneur
pour moi, j'espère que je le serai (ne
serait ce que partiellement)

La raclée que tu m'as infligé après mon
école buissonnière restera toujours gravée
dans ma mémoire.

Ey, aaaaahlan, viiiva GRATET.

En reconnaissance des sacrifices que tu as
toujours déployé pour mon éducation, de ton
soutien permanent, des encouragements que tu
n'as cessé de manifester.

Veuillez trouver dans ce modeste travail le
fruit de tes longues années d'effort.

Que Dieu te protège et t'accorde santé,
longue vie et bonheur.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

A Mon Cher frère Mohamed Rida

*Les mots ne sauraient exprimer
l'étendue de l'affection et de la
gratitude que j'ai pour toi.*

*A la maison, tu as toujours été
l'homme des situations difficiles, j'en
suis jaloux.*

*Je t'ai vu grandir pas à pas, tu es
maintenant Mr. L'ingénieur, mais tu
resteras toujours mon petit frère.*



PDF
Complete

Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Dakhla mais toujours
présent dans mon esprit, patience
alkhawa, après la pluie vient le beau
temps.

Je te dédie ce travail avec tous mes
vœux de bonheur, de santé et de
réussite dans ta vie aussi bien
professionnelle que familiale.

Viva mammo dianna ;)

A Ma jolie petite sœur Dina

En témoignage de l'amour que je
t'ai toujours réservé.



PDF
Complete

Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

, ta tendresse et ta
gentillesse font de toi une sœur
unique.

Tu a toujours été la petite gâtée et
tant aimée de la famille

Khtito, je m'excuse pour toutes les
" petites raclées " que je t'ai infligé,
c'était pour ton bien. ;)

J'ai la pleine certitude que tu
seras un jour la grande femme d'affaire
que tu as toujours rêvé d'être.

Que tu puisses trouver dans ce
travail, l'expression de mon amour et
gratitude.

Que dieu te garde, la jolie fleur,
qui embellit notre maison

LAYERDA ALIK



PDF
Complete

Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

A Mon cher Basido

*En témoignage de mon amour
inconditionné.*

*Je me rappellerai toujours des
beaux moments que nous avons passé
ensemble, spécialement au bord de la
mer à " tres pedras" .*

*Tu m'as appris plein de bonnes
choses dans ma vie.*

*Tu m'as toujours soutenu et
encourager,*



PDF
Complete

Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Je suis vraiment fier de toi
mon grand père

Que dieu t'accorde santé et
longue vie.

**A Mon âme sœur, à ma charmante et belle
fiancée Nazek**

Je suis vraiment ému, les
paroles m'échappent, quoi dire
sauf que je t'aime fort.

Tu m'as offert l'amour, la
tendresse, le bonheur et
l'affection dont rêve tout homme.

Il manquera toujours quelqu'un
pour faire sourire et embellir ma
vie...Toi!



de l'INO restera
grave dans ma mémoire pour
toujours, tu connais la raison
bien sur...

J'espère pouvoir être le mari
exemplaire, et t'offrir la joie,
le bonheur et tout le bien que tu
mérites.

Ey, la nouvelle chanson de
Avril lavigne, est : éclabousse
ma vie baby ;)

Que tu puisses trouver dans ce
travail l'expression de mon amour
et mes émotions les plus
profondes.

A ma belle mère, Dina

En témoignage de mon amour, mon
respect et ma reconnaissance

Tu m'as toujours considéré comme
l'un de tes fils, tu es vraiment une
belle mère unique

Merci pour ton soutien, ton
affection, et tes chhiwat aussi ;)

Tu m'as toujours demandé : "c'est
pour quand ta soutenance", la voila
maintenant concrétisée, grâce à dieu
puis à vous



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

e mon cœur, un grand

grand merci

A mon beau père Abdeslam

En témoignage de mon affection et
mes sentiments les plus profonds

Tu es vraiment l'homme à tout faire

Je ne saurai jamais te remercier
pour ton soutien, ton affection, ton
appréciation et pour toutes les choses
que tu as fait pour nous

Je voudrai te dire une chose : "
Viiiiva Jbala"

A Ghassan et Sattea

En témoignage de mon affection et
ma gratitude

Merci pour votre soutien et votre
hospitalité



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Je te promets que je te
construirai une " Sarya " là où tu
iras

Mr Ghassan, je suis persuadé que
j'arriverai un jour à te battre en
PES, ;)

Je vous adore, beaux frères.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

A la petite famille toujgani :

Mr Abdelghaffar toujgani

Mme Oumama ben seddik

Mme ;) Ihsane toujgani

(charmante femme de Rida)

Mlle Hafsa toujgani

*Ihsane, je suis sur que tu sauras
prendre soin de " lkhawa ". Je vous
souhaite une vie pleine de joie, de
bonheur et de réussite*

*Hafsa, continue à bien bosser, bon
courage.*



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

A Ma Tante: Rahma et ma tante Naziha

*Je vous dédie ce travail en vous
exprimant mon affection
la plus sincère.*

*Puisse dieu tout puissant vous
procurer bonheur santé et
longue vie.*

A toute la famille Derdabi



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

A mon ami Benyahya Mohamed

Malgré tout, tu as toujours été un ami unique et exemplaire, je ne pourrai pas omettre de te citer. Ton "dakwa" me manque.

A mon ami Karkazan Ahmed Bayhass

Je vois en toi un grand traumatologue enchallah



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

ndu dire qu'on a
découvert à l'Amérique un nouveau
produit qui fait pousser les cheveux
en 24 heures ☺

A mon ami Khassal Mohamed

On a vécu ensemble pas mal
d'histoires et d'aventures, je
n'oublierai jamais nos jours de Hay
Chabab, surtout mon petit cadeau ;)

Layerez9ek le39al et tebata

A mon ami El Battoui Adnane

Le petit poussin. Je n'oublierai
jamais la soirée qu'on a passé

 **PDF**
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

ana winta wala7adi

khalitna ;)

Pour ta tghandifa ☹

A mon ami Hammad Adil



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Cherrouda jawad

**A mes amis les combattants, les six
mousquetaires :**

Bakkari Ghizlane

Chariba ibtissam

Cherradi younes

El Akkaoui amine

Khabba hanane

Mamadouh Rahma

**A mes maitres, Mme Ajana, Mme
Benlbaghdadi, Mme Essamri et Mme
Benbrahim**



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

s Les Médecins :

**Souiri younes, Tabet ismail, Hnach
youssef,**

A Tous les résidents de la médecine C

**A tout le personnel paramédical de la
médecine C.**

**A Mes Anciens Et tous mes collègues
de la promotion 2001/2008.**



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

moments qu'on a passé
ensemble.

*Vous m'avez offert ce qu'il y a de
plus cher : l'amitié.*

*Je vous souhaite beaucoup de succès,
de réussite & de bonheur.*

**A Tous Ceux Qui me sont chers et
que j'ai omis involontairement de
citer.**

**A Tous Ceux Qui ont participé de près
ou de loin
à la réalisation de ce travail**



PDF
Complete

Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

A La Mémoire De Mes défunts Grands Mères

Et De Mon défunt grand père paternel

*J'aurais bien aimé que vous soyez
parmi nous pour que vous nous partagiez
ce bonheur.*

*Puisse Dieu vous réserver sa clémence
à sa bien large miséricorde et vous en
son vaste paradis auprès des prophètes
et des saints.*

**A la mémoire du défunt Zahri Si
Mohamed**



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[**Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features**](#)



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Remerciements



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

et Président de thèse

Monsieur Le Professeur Abdellah

Essaid El Feydi

**Professeur Agrégé En Hépatogastro-
entérologie**

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

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour nous et tous vos élèves un exemple à suivre.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

otre patience, votre
modestie et votre encadrement. On
vous apprécie beaucoup.

Veillez accepter, cher Maître,
l'assurance de notre estime et notre
profond respect.

**A Notre Maître et Rapporteur de
thèse**

**Madame le Professeur Rajae Afifi
Professeur En Hépatogastro-
entérologie.**



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

vosre compétence et
votre sens du devoir nous ont
énormément marqué. Je suis vraiment
impressionné par votre gentillesse,
modestie et perfectionnisme.

Veillez trouver ici l'expression de
notre respectueuse considération et
notre profonde admiration pour toutes
vos qualités scientifiques et
humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion
de vous témoigner notre profonde
gratitude.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Le Professeur Mustapha
Benazzouz
Professeur Agrégé De Biochimie.

Nous avons le privilège et le grand honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.

Votre savoir sans limites, votre soif pour la science, votre enthousiasme, m'ont toujours impressionné.

Du fond du cœur, merci pour tout ce vous faites pour nous, les jeunes.

pour nous l'occasion
de vous témoigner notre profonde
estimation et gratitude.

**A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Le Professeur Zouhdi Mimoun
Professeur Agrégé de Microbiologie.**

Vous avez accepté en toute
simplicité de juger ce travail et
c'est pour nous un grand honneur de
vous voir siéger parmi notre jury de
thèse.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

vous remercier et à
vous exprimer notre respect.

A Mon ami Cherradi Younes

Tu m'as beaucoup aide dans ce
travail, grand merci

A Mr El Jastimi said

**A Mr Akoudad et toute l'équipe de
gastro-entérologie du CHU de Fès.**



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

**Au Personnel du laboratoire de
virologie de l'institut pasteur de
Casablanca, notamment Mme Benjelloun.**



ABBREVIATIONS

ADN	: acide désoxyribonucléique
Ag	: antigène
ALAT	: alanine amino-transférase
ARN	: acide ribonucléique
ASAT	: aspartate amino-transférase
CHC	: carcinome hépatocellulaire
Cp	: comprimé
CV	: charge virale
ddATP	: di désoxy adenosine triphosphate
ddCTP	: di désoxy cytidine triphosphate
ddGTP	: di désoxy guanosine triphosphate
GGT	: gamma glutamyl transférase
HVB	: hépatite virale B
HVD	: hépatite virale D
Ig	: immunoglobuline
kDa	: kilodalton
ME	: microscopie électronique
Mg	: milligramme
ml	: millilitre
NFS	: numération formule sanguine
OMS	: organisation mondiale de santé

TP : ponction de tumeur

PBF : ponction biopsie du foie

PCR : Polymerase Chain Reaction

RT : rétrotranscriptase

TP : taux de prothrombine

VHB : virus de l'hépatite virale B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus d'immunodéficience humain

SOMMAIRE

Rappel

I) Historique	4
II) Rappel virologique	5
II-1: Taxonomie	5
II-2: Structure virale	6
II-2-1: Enveloppe	7
II-2-2: Capside.....	8
II-2-3: Génome	8
II-2-4: ADN polymérase.....	8
II-3: Génome	9
II-4: Cycle réplicatif.....	11
III) L'Hépatite virale B (HVB)	13
III-1: Situation épidémiologique	13
III-2: Modes de contamination	14
III-3: Histoire naturelle.....	17
III-4: Diagnostic	20
III-4-1: Clinique	20
III-4-2: Biologie	22
III-4-3: Sérologie.....	23
III-5: Traitement.....	25
III-5-1: Molécules disponibles.....	25

III-5-3: Indication	27
III-5-4: Comment traiter: Stratégie thérapeutique	28
III-5-5: Echec thérapeutique et analogues	29
III-5-6: Perspectives et progrès attendus	31
III-6: Prévention	32
IV) Génotypes du virus de l'hépatite B (VHB)	34
IV-1: Origine	34
IV-2: Répartition géographique	35
IV-3: Différentes méthodes de génotypage	36
IV-4: Classification en sous types et génotypes	44
IV-5: Variabilité phénotypique	45
IV-5-1: Différents mutants	45
IV-5-2: Variabilité génétique du VHB et tests de diagnostics ...	47
IV-5-3: Variabilité phénotypique et génotypes	48

Notre étude

I) Objectifs	51
II) Matériel et Méthodes	51
II-1: Patients	51
II-2: Profil épidémiologique	52
II-3: Statut séro-biologique	52
II-4: Profil virologique	52
II-5: profil morphologique	52
II-6: Profil histologique	53

III-1: Données générales.....	53
III-1-1: Épidémiologie.....	53
-Répartition géographique des malades	53
-Age	54
-Sexe	55
-Circonstances de découverte	55
-Modes probables de transmission	56
III-1-2: Biologie	57
III-1-3: Sérologie.....	57
III-1-4: Virologie.....	58
III-1-5: Morphologie	58
III-1-6: Histologie.....	58
III-1-7 : Regroupement des données	59
III-2: Génotypage: résultats et corrélations	60

Discussion

I) Analyse des résultats	63
II) Comparaison avec autres études	63
Conclusion	75
Résumés	77
Références.....	81

Le virus incriminé dans l'HVB a été initialement découvert par Baruch Blumberg ; généticien au « Institute for cancer research » de Philadelphie ce qui lui a valu le prix NOBEL de médecine en 1976. Il travaillait sur la variabilité des lipoprotéines sériques dans diverses populations humaines et constata en 1963 - par heureux hasard- la présence d'un nouveau Ag lipoprotéique chez un aborigène d'Australie. Cet Ag - absent dans le sérum de sujets normaux- fut nommé Ag australia.

En 1966, BLUMBERG montra que la présence de l'Ag était constamment associée à une atteinte hépatique objectivée par PBF.

En 1970, D.S.DANE visualisa en microscopie électronique le VHB sous forme de particule virale de 42nm retrouvée en quantité abondante dans le sérum de patients porteurs d'Ag australia; l'Ag s'avéra donc être une lipoprotéine d'un petit virus à ADN. [1]

Très vite après la découverte de l'Ag Australia, il est devenu évident qu'il existe différentes souches de VHB, le sérum d'un malade Anti-HBs positif ne réagissait pas forcément de la même manière avec les Ag HBs des autres malades, la classification se faisait alors par sérotypage (Bouvier et Williams 1975). [2] Ainsi, trois déterminants majeurs ont été isolés.

Avec le développement de nouvelles techniques de biologie moléculaire, une nouvelle classification du VHB basée sur la variabilité génomique a été établie. En effet, la première application de la biologie moléculaire au diagnostic des maladies infectieuses était la détection des séquences d'ADN du VHB dans le sérum.

3] [4] Ont publié la première séquence de

l'ensemble du génome du VHB.
En 1988, Okamoto et al. [5] Ont montré qu'il existe une variabilité assez importante dans le génome de différentes souches du VHB, ils ont ainsi divisé le virus en quatre génotypes de A à D en se basant sur une diversité d'au moins 08% de l'ensemble du génome. Quatre autres génotypes désignés de E à H ont été décrits plutard. (Naumann , 1993 [6]; Norder, 1994 [7]; Stuyver, 2000 [8]; Arauz Ruiz, 2002 [9])

II- RAPPEL VIROLOGIQUE

II-1 : Taxonomie virale (fig.1)

Le VHB appartient à la famille des Hepadnaviridae (hep pour le tropisme hépatique et dna pour la nature génomique) qui regroupe deux genres : Orthohepadnavirus et Avihepadnavirus.

Le genre *Orthohepadnavirus* comprend le virus de l'hépatite B humain ainsi que les virus des rongeurs, des tamarins et des singes (chimpanzés, gorille, orang-outang). Les virus de ce genre ont une similarité génomique de 80%.

Le genre *Avihepadnavirus* regroupe les virus du canard, du héron et de l'oie des neiges. Ils diffèrent des virus des mammifères par l'absence du gène X. La similarité génomique avec le VHB humain n'est que de 40%.

Ceci suppose que tous ces virus ont été développés dans le temps à partir d'un ancêtre commun. [4],[10]

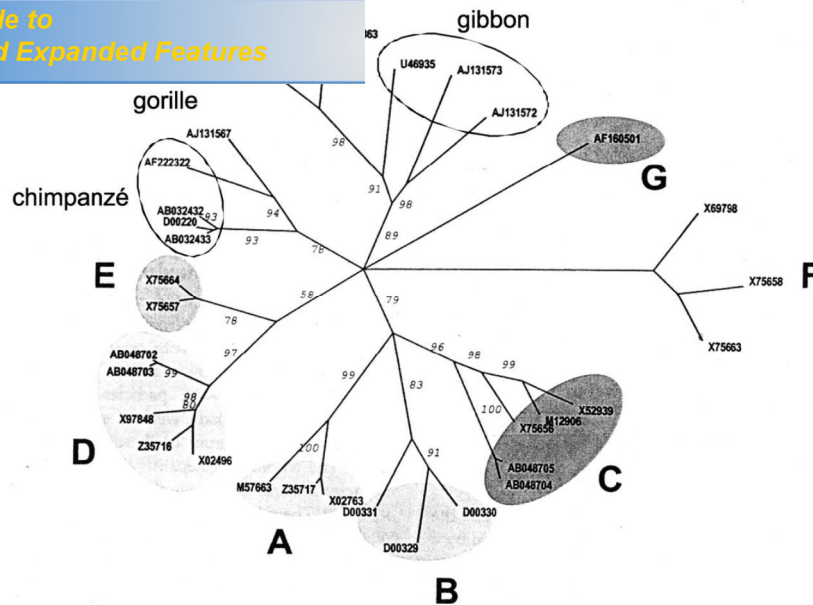


Fig. 1. Analyse phylogénétique de souches de VHB infectant les primates. Tous les isolats sont indiqués par leur numéro d'accèsion à la GenBank. Les souches humaines appartiennent aux génotypes A à H.[10]

II-2 : Structure du virus

En microscopie électronique, le VHB se présente sous trois formes (fig.2):

- Sphérules et tubules :

Particules non infectieuses, de 22nm, très nombreuses dans le sérum de sujets infectés, ils correspondent à du matériel de l'enveloppe virale produit en excès.

Les tubules ont le même diamètre que les sphérules mais peuvent être allongés jusqu'à 230nm.

- Particule de DANE :

Correspond au virus entier, infectieux, de 42nm, associant génome, polymérase, capsid et enveloppe. (fig.3)

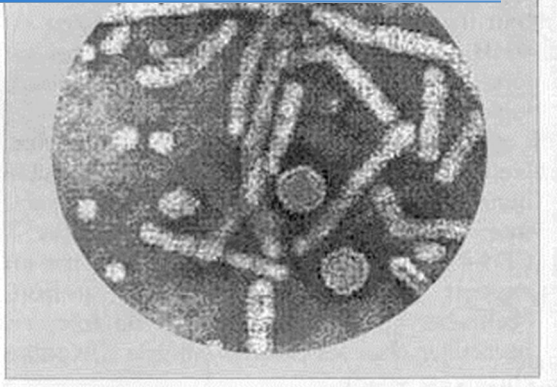


Fig2 : VHB en ME

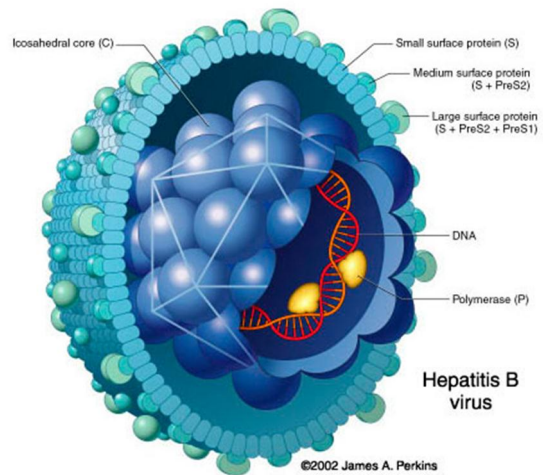


Fig3 : Schéma représentatif du VHB

II-2-1 : Enveloppe

Formée d'une bicouche lipidique cellulaire, sur laquelle sont insérées des glycoprotéines virales de surface, elle diffère sensiblement de l'enveloppe classique des virus formée par bourgeonnement de la membrane nucléaire ou cytoplasmique de la cellule hôte. Elle s'agence au niveau de la membrane cytoplasmique de l'hépatocyte au reste du matériel viral pour constituer la particule de DANE.

En fonction de l'expression des régions du gène S, on a trois types de glycoprotéines de surface : majeure, moyenne et grande. la protéine majeure correspond à l'Ag HBs.

Sur l'enveloppe est également localisé un récepteur pour la sérualbumine humaine qui intervient dans la phase de pénétration des virus dans l'hépatocyte. En ce qui concerne sa structure antigénique, l'antigène HBs comporte au moins 5 spécificités : le déterminant majeur (a) est commun à toutes les souches, donc spécifique de groupe ; les anticorps correspondants suscités par l'infection naturelle quand elle évolue vers la guérison, ou par la vaccination, sont

ent à cela deux paires de déterminants de sous-type, les déterminants de chaque paire étant mutuellement exclusifs. Ainsi, 9 sous-types d'antigènes HBs ont été définis : ayw1 jusqu'à ayw4, ayr, adw2, adw4, adr⁻ et adr⁺, de répartition géographique distincte.

II-2-2 : Capside

De forme icosaédrique, elle est formée par la polymérisation d'une protéine majeure : la protéine du core correspondant à l'Ag HBc. Elle possède une activité protéine kinase capable de faire l'autophosphorylation.

De 27nm de diamètre, elle entoure le génome viral formant ce qu'on appelle la nucléocapside.

L'antigène HBc, est exprimé à la surface des hépatocytes où il induit des réactions de cytolysse de la part des lymphocytes T CD8⁺. Cependant, contrairement à l'antigène HBs, il n'apparaît pas dans le sérum.

II-2-3 : Génome : sera détaillé plus loin.

II-2-4 : ADN polymérase

De 90KDa, c'est une protéine enzymatique intervenant dans la réplication de l'ADN lors de la multiplication virale. Elle fonctionne comme ADN polymérase à la fois ADN-dépendante et ARN-dépendante. C'est donc une rétrotranscriptase (RT), qui possède également une activité ARNase H.

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

II-3 : Génome

Représenté par l'ADN, le génome du VHB est le plus petit des génomes de tous les virus animaux connus. Il est fait de 3200 paires de bases définissant quatre gènes :P, S, C et X. (fig.4)

L'ADN est circulaire, partiellement double brin et non fermé de manière covalente. Il comporte un brin complet (brin moins) qui contient la totalité du patrimoine génétique du virus et un brin incomplet (brin plus) non codant. Le chevauchement des gènes et l'utilisation de codons d'initiation de transcription alternatifs permettent la synthèse de 7 protéines virales distinctes.

II-3-1 : Le gène S

Fait d'une longue suite de nucléotides codants, qui contient trois séries de codons "start" (ATG) qui divisent le gène en trois sections, pré-S1, pré-S2, et S. En fonction de l'expression de la région S, préS2+ S ou préS1+ préS2+ S on a trois types de protéines :

- Protéine majeure (24KDa): S, correspond à l'Ag HBs.
- Protéine moyenne (33KDa): préS2/S
- Grande protéine (39KDa): préS1/préS2/S

Ce gène présente une certaine hétérogénéité génomique, ce qui a permis de classer le VHB en 08 génotypes. Ainsi on parle de génotype lorsqu'on a au moins une divergence de 4.1% du gène.

fait de deux régions : pré C et C.

La protéine du core (Ag HBc) est codée par la région C. son codon de départ est précédé par un autre codon situé sur la région pré C. Ce dernier initie la production de la protéine pré-core. L'Ag HBe est produit par traitement protéolytique de la protéine du pré-core.

Ainsi, contrairement l'Ag HBc, l'Ag HBe possède un peptide signal qui expliquerait son passage dans le système réticulo-endothélial et son excrétion dans le sérum.

II-3-3 : Le gène P

Le plus long des quatre, correspond aux trois quarts du génome, chevauche ainsi entièrement le gène S et partiellement les gènes C et X. Il code pour l'ADN polymérase à double fonction : ADN et ARN dépendante.

Les mutations à son niveau définissent les mutants de résistance au traitement.

II-3-4 : Le gène X

De fonction mal connue, il code pour une protéine transactivatrice de la transcription.

Il serait impliqué dans la cancérogenèse du virus.

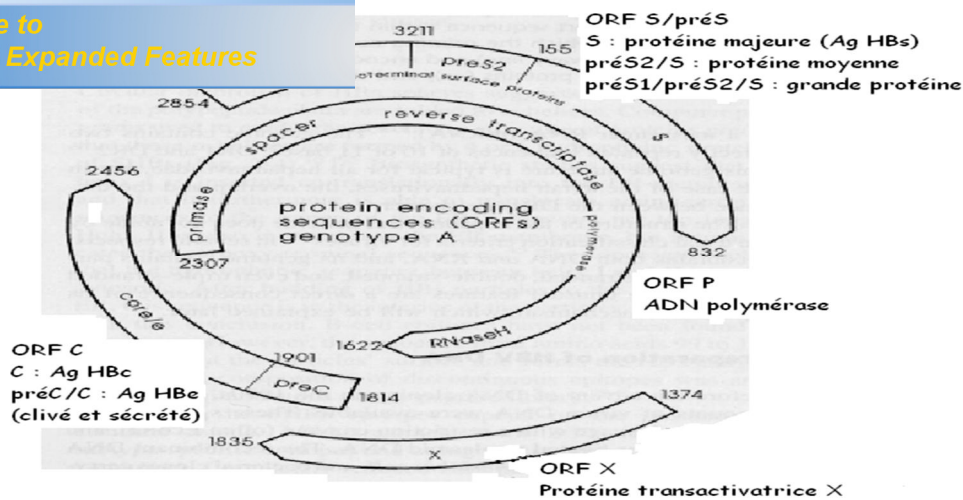


Fig.4 : Génome du VHB

II-4 : Cycle réplcatif :

II-4-1 : Supports de la multiplication

L'homme est le seul hôte naturel, les cellules permissives sont les hépatocytes, bien que de l'ADN viral ait été trouvé en faible quantité dans des sites extra-hépatiques, monocytes, lymphocytes B, lymphocytes T CD4+ et CD8+.

La multiplication in vitro du VHB, que l'on peut obtenir essentiellement en culture d'hépatocytes, est limitée par comparaison à ce qu'on observe in vivo chez l'homme.

II-4-2 : Cycle de multiplication

Après entrée dans l'hépatocyte, l'ADN viral se trouve, sous l'action de l'ADN polymérase virale incluse dans la particule virale, transformée en forme bicaténaire: c'est le cccDNA, pour ADN superenroulé.

une sorte de minichromosome détecté dans le noyau du hépatocyte sert de matrice pour la transcription d'ARN viraux de différente taille : le plus long de ces transcrits, qui contient toute l'information génétique du virus, est un "progénome", tandis que des transcrits plus courts sont les ARN messagers correspondant aux quatre gènes du virus et sont bientôt traduits en protéines virales. Ultérieurement, le progénome ARN est encapsidé par l'antigène HBc avec l'ADN polymérase qui, fonctionnant comme RT, avec action ARNase H, fabrique l'ADN définitif et digère le progénome. (fig.5)

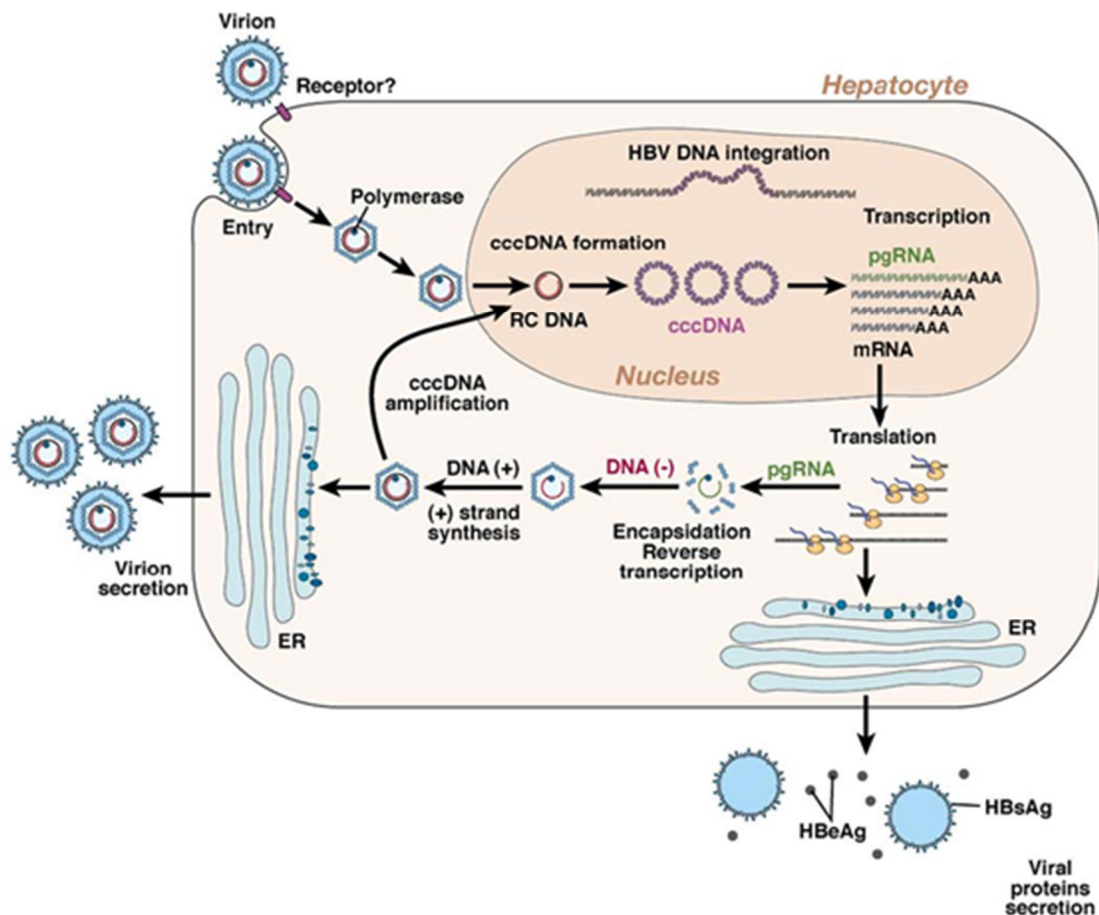


Fig 5 : multiplication du VHB dans l'hépatocyte

B (HVB)

III-1: Situation épidémiologique

L'HVB constitue un problème de santé publique dans le monde, environ un tiers de la population mondiale a des marqueurs sérologiques témoignant d'une infection passée ou en cours par le VHB. On estime à 400 millions le nombre de sujets atteints dans le monde avec un nombre de décès de 02 millions par an.

Schématiquement, on distingue trois régions de prévalence variable: (fig.6)

- * Forte prévalence: Afrique, Asie Sud est ($> 8\%$)
- * Prévalence moyenne: Afrique du nord, Grèce, Japon... (2 à 7%)
- * Prévalence faible: Etas Unis et l'Europe du nord ($< 2\%$)

En Amérique, on estime le nombre de porteurs de VHB à 1.250.000, en France il est de 100.000 à 150.000, c'est-à-dire que 0.67% de la population générale est porteuse du virus qui est responsable de 1500 décès annuels

Au Maroc, zone de moyenne endémie, la prévalence des porteurs est estimée à 1.5% de la population générale [11]. Elle est de 2.15% en Algérie [12] et 5% en Tunisie [13]

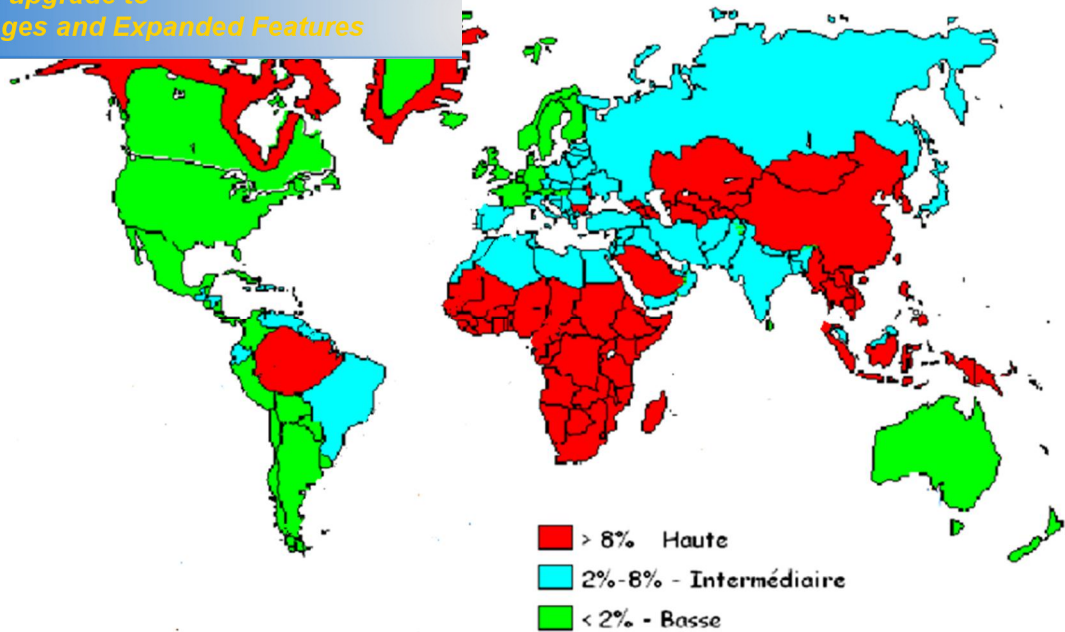


fig 6 : Répartition géographique du VHB dans le monde

III-2 : Modes de transmission

La contamination est principalement parentérale, sexuelle, materno-fœtale ou horizontale.

III-2-1 : transmission parentérale :

Le risque de contamination est d'autant plus élevé que les marqueurs sériques de multiplication virale (Ag HBe, ADN VHB...) sont présents en quantité importante. La contamination peut se faire par :

- Transfusion sanguine ou administration de produits sanguins : La sélection et le dépistage des donneurs de sang ont considérablement réduit ce mode de contamination. Le risque transfusionnel résiduel est évalué en France à 8.9 infection par millions de dons.

par les produits sanguins explique la forte prévalence chez les hémophiles, les hémodialysés et les transplantés rénaux.

L'albumine, le plasma, les immunoglobulines et les produits sanguins traités par la chaleur sont considérés comme sans danger de transmettre le VHB.

- Transmission iatrogène par matériel non stérilisé (chirurgie, exploration invasive, acupuncture, mésothérapie, soins dentaires) : Le risque de contamination lié à une piqure ou un matériel souillé est estimé à 20 à 30%.[14]
- Transmission par toxicomanie intraveineuse, tatouage, piercing.

III-2-2 : Transmission sexuelle :

Ce mode de contamination est très important, voire croissant, dans les pays de faible endémie et assez fréquent dans les pays de forte endémie.

Le risque de transmission du VHB est estimé à 30 à 80% après un rapport sexuel. [14] [15]

La transmission se fait lors du contact avec des muqueuses fragiles, du sperme, des sécrétions vaginales ou des menstruations des porteurs du VHB.

Le risque de contamination est plus élevé chez les homosexuels que les hétérosexuels.

Enfin, il faut dire qu'il semble que la contamination se fasse le plus souvent par voie parentérale inapparente, à la faveur de lésions de la muqueuse anale ou rectale, particulièrement fragile (fissures, ulcérations, saignements...)

on materno-fœtale (verticale)

La transmission verticale du VHB est un facteur très important de la dissémination du virus dans des régions de forte endémie. Une femme enceinte infectée au troisième trimestre de la grossesse peut transmettre le virus à son enfant ; on admet que cette transmission se fait essentiellement au moment de l'accouchement par contamination par le sang. Ce risque de transmission est d'autant plus fort que la mère a des signes de multiplication du virus B : Ag HBe, ADN du VHB dans le sérum, activité ADN polymérase. Le risque de portage chronique du virus est particulièrement élevé chez le nouveau-né infecté à la naissance (30 à 90 % des cas). [14]

III-2-4 : Transmission horizontale

L'importance de cette voie liée aux petites blessures ou à leurs exsudats a longtemps été sous estimée. Pourtant ce mode de transmission est important dans les pays de forte endémie, lors des contacts entre enfants et dans les pays industrialisés lors des contacts étroits notamment dans les institutions. Les contacts intra familiaux et avec l'entourage proche du malade (échange de brosses à dents, de rasoirs...) peut également intervenir dans cette transmission qui reste assez fréquente dans notre contexte marocain.

De manière générale, il faut dire que le VHB est un virus très résistant, ce qui lui confère une contagiosité très élevée, beaucoup plus importante que celle des autres virus. (Tableau I). [14]



é comparée VHB, VHC et VIH. [14]

	VHB	VHC	VIH
Nombre moyen de particules virales par mL de sang infecté	10^8	10^6	10^5 - 10^6
Risque d'infection après piqure par matériel souillé	20-30%	3%	0.3%
Transmission sexuelle	30-80%	3-4%	0.1-10%

III-3 : Histoire naturelle

Après une hépatite aiguë, ictérique dans environ 10 % des cas, la guérison (90%) est la règle à l'exception des hépatites fulminantes (1 % environ). Le portage chronique qui survient dans 5 à 10 % des cas chez l'adulte, est beaucoup plus fréquent chez le nouveau-né et chez les patients immunodéprimés. Il n'est pas constamment synonyme d'hépatite chronique. Environ 30 % des porteurs chroniques sont des porteurs «asymptomatiques», c'est à-dire n'ayant pas d'atteinte histologique : ces patients ont une activité normale des transaminases avec des marqueurs témoignant de l'absence de multiplication virale. Soixante-dix pour cent des porteurs chroniques du VHB développeront une hépatite chronique dont 20 % évolueront vers la cirrhose. Celle-ci expose, particulièrement chez le sujet de sexe masculin, à un risque annuel de développement d'un carcinome hépatocellulaire de l'ordre de 3 à 5 %.(fig.7)

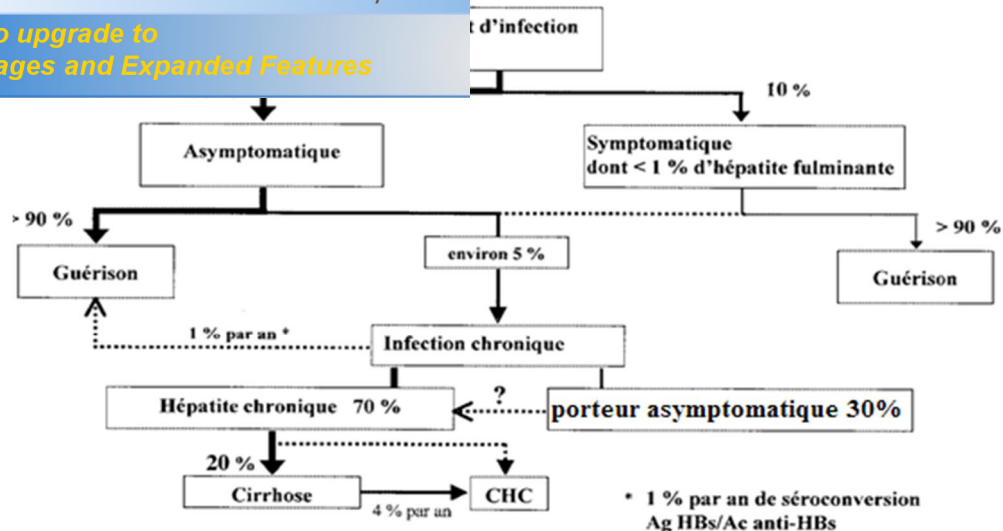


Fig 7 : Histoire naturelle de l'infection par le VHB

Lorsque l'évolution se fait vers l'HVB chronique, L'histoire naturelle peut être divisée en cinq phases qui ne surviennent pas nécessairement de manière séquentielle :

1: Phase d'immunotolérance

La phase d'immunotolérance est caractérisée par la positivité de l'Ag HBe, un haut niveau de réplication virale, une activité normale ou basse des transaminases, une activité nécrotico-inflammatoire hépatique minime ou absente et une progression de la fibrose hépatique nulle ou lente.

Durant cette phase, le taux d'élimination spontanée de l'Ag HBe est très faible.

A cause de la forte virémie, ces malades sont très contagieux.

La phase de réactivité immune est caractérisée par la positivité de l'Ag HBe, un taux plus bas de réplication virale, une activité des transaminases augmentée ou fluctuante, une activité nécrotico-inflammatoire hépatique modérée à sévère et une progression plus rapide de la fibrose hépatique par rapport à la phase précédente. Cette phase peut durer de plusieurs semaines à plusieurs années. Le taux d'élimination spontanée de l'Ag HBe est augmenté. Elle survient après plusieurs années d'immunotolérance et se voit plus fréquemment chez les sujets infectés à l'âge adulte.

3 : Phase de portage inactif du VHB

La phase de portage inactif du VHB peut suivre une séroconversion Ag HBe - anticorps HBe. Elle est caractérisée par une charge virale très basse ou indétectable et une activité normale des transaminases. Résultant d'un contrôle immunologique de l'infection, cet état a un pronostic favorable à long terme avec un très faible risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire chez la majorité des malades. La perte de l'Ag HBs et la séroconversion avec anticorps anti-HBs peuvent survenir spontanément dans 1 à 3% des cas par an, habituellement après plusieurs années d'indéfectabilité persistante de l'ADN du VHB.

4 : Hépatite chronique B Ag HBe négatif

L'hépatite chronique B Ag HBe négatif suit la séroconversion de l'Ag HBe à l'anticorps anti-HBe durant la phase de réactivité immune et est une phase plus tardive de l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B. Elle est caractérisée par des périodes de réactivation avec un taux fluctuant de la charge

phases et une hépatite chronique active. Ces malades ont des variants du VHB avec des substitutions nucléotidiques au niveau de la région pré-C et/ou du promoteur de la région C du génome viral. Ces variants sont incapables d'exprimer, ou expriment à très faible niveau, l'Ag HBe. L'hépatite chronique B Ag HBe négatif a un faible taux de rémission spontanée.

Il est primordial, mais parfois difficile, de distinguer les vrais porteurs inactifs du VHB des malades avec hépatite chronique B Ag HBe négatif qui peuvent présenter des périodes de rémission spontanée.

5 : Phase Ag HBs négatif

Durant cette phase, après la perte de l'antigène, un faible niveau de réplication du VHB peut persister avec un ADN du VHB détectable dans le foie. En général, l'ADN du VHB n'est pas détectable dans le sérum et les anticorps anti-HBc avec ou sans anticorps anti- HBs sont présents. La perte de l'antigène HBs est associée à une amélioration du devenir de ces malades avec une réduction du risque de cirrhose, de décompensation de la maladie hépatique et de carcinome hépatocellulaire.

III-4 : Diagnostic

III-4-1 : la clinique :

III-4-1-1 : Circonstances de découverte

L'infection au début est le plus souvent asymptomatique (90%), dans 10% des cas, l'infection est à l'origine de certains symptômes :

apparaît en premier temps, avec une sensation de fatigue, une légère fièvre, des douleurs mal systématisées avec des myalgies, évoquant un état grippal.

- Troubles digestifs : à type de nausées ; vomissements ; perte d'appétit...
- Ictère : apparaît plus tard, permettant d'affirmer le diagnostic. Les urines sont foncées, les selles sont normales ou décolorées. On note parfois un prurit.

une forme fulminante peut être vue dans 1 % des cas environ. Les patients présentent des signes neurologiques d'insuffisance hépatique et peuvent entrer en coma. Cette forme est létale dans 90% des cas.

A part la forme fulminante, la maladie dure quelques semaines, puis la plupart des personnes touchées présentent une amélioration progressive. Cependant, dans moins de 10% des cas (chez l'adulte ou le grand enfant immunocompétent) l'évolution se fera vers la chronicité,

- L'asthénie est alors le symptôme principal de l'infection.
- Plus rarement, des signes extra-hépatiques : articulaires, cutanés, néphrologiques ou neurologiques peuvent conduire au diagnostic.
- Dans d'autres cas, l'infection chronique est bien tolérée.

Ainsi, le diagnostic en cas de chronicité est souvent fait de manière trop tardive ou fortuite. (Don de sang, bilan systématique...).

Le diagnostic est parfois posé quand le porteur a déjà évolué vers la cirrhose à l'occasion d'une décompensation ascitique, hémorragique ou autre.

III-4-1-2 : Examen clinique

L'examen clinique est le plus souvent normal, dans certains cas, on peut trouver une fièvre, une augmentation du volume du foie et/ou de la rate

égalité), des poussées ictériques et des manifestations extra hépatiques, (ex : péri artérite noueuse).

En cas de cirrhose, on peut retrouver des signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale.

III-4-2 : Biologie

Un bilan biologique est souvent réalisé pour apprécier le retentissement de l'HVB sur le foie et le corps infecté. Il comporte :

1) Un bilan hépatique avec notamment :

- Les ALAT et ASAT à la recherche d'une cytolyse témoignant de l'activité virale. En phase aiguë, ils peuvent atteindre dix à cent fois la normale. Le rapport ASAT/ALAT est généralement supérieur à un.
- Les GGT ; PAL ; Bilirubine totale, directe et indirecte à la recherche de cholestase sachant qu'il existe des formes d'hépatite dite cholestatique.
- TP, Albumine, facteur V à la recherche d'une éventuelle insuffisance hépatocellulaire.

2) NFS :

Avec l'étude des différents paramètres hématologiques montre parfois une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Au stade de cirrhose avec HTP, on peut avoir une pancytopenie témoignant d'un hypersplénisme.

III-4-3 . Diagnostic sérologique

III-4-3-1 :Interprétation courante des marqueurs d'infection par le VHB

La présence de l'Ag HBs est synonyme d'infection par le VHB. En cas d'hépatite aiguë, on aura un profil Ag HBs (+) et IgM anti HBc (+). L'évolution se fera soit vers la guérison avec disparition de l'Ag HBs et apparition des anticorps anti HBs et des anti HBc type IgG, soit vers la chronicité avec persistance de l'Ag HBs et des IgG anti HBc. Au stade d'une hépatite aiguë, la recherche de l'Ag HBe et de l'anticorps anti-HBe n'apporte pas de renseignement supplémentaire, en cas de chronicité, elle permet de distinguer un virus sauvage (Ag HBe(+), anti HBe (-)) d'un virus mutant (Ag HBe(-), anti-HBe(+))

III-4-3-2 : cinétique des marqueurs sérologiques

L'évolution sérologique d'une infection par le VHB est schématiquement la suivante: l'Ag HBs est détecté environ 3 semaines avant les signes cliniques et disparaît généralement dans le mois suivant ; sa persistance au-delà de 2 mois fait craindre le passage à la chronicité de l'infection virale. L'anti-HBs est détecté de façon retardée (1 à 6 mois) [11]. L'anticorps anti-HBc (type IgM) apparaît dès le début de la symptomatologie et persiste pendant la phase d'infection aiguë puis pendant la phase de guérison (type IgG) (Fig. 8 et 9). La présence de l'anticorps anti-HBc à lui seul ne permet donc pas de distinguer une infection en cours et une guérison. L'intérêt de la recherche de l'anticorps anti-HBc type IgM est de diagnostiquer l'hépatite B pendant la « fenêtre »

matiquement située entre les deuxième et quatrième mois après le début des signes cliniques où l'Ag HBs a disparu et où l'anticorps anti-HBs n'est pas encore détecté. Dans cette situation, seul l'anticorps anti-HBc IgM témoigne de l'infection par le VHB. L'Ag HBe, dans les infections liées à un virus sauvage, apparaît peu avant l'ictère et disparaît rapidement après le début des signes cliniques ; l'anticorps anti-HBe apparaît plus précocement que l'anticorps anti-HBs. Le portage chronique du virus se définit par la persistance de l'Ag HBs pendant plus de 6 mois d'évolution.

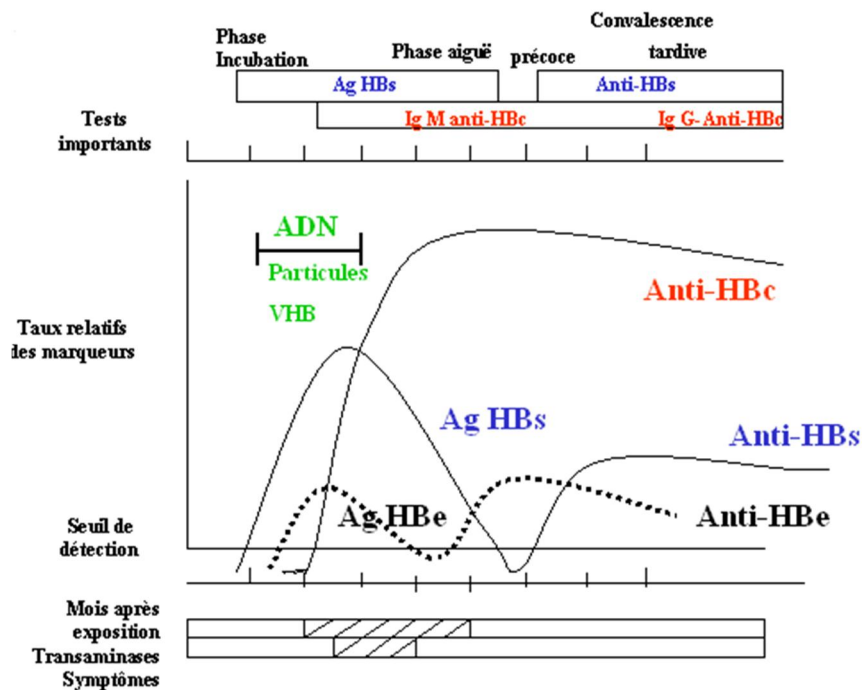


fig.8 : Évolution des marqueurs sérologiques et virologiques après une hépatite aiguë d'évolution favorable.[9]

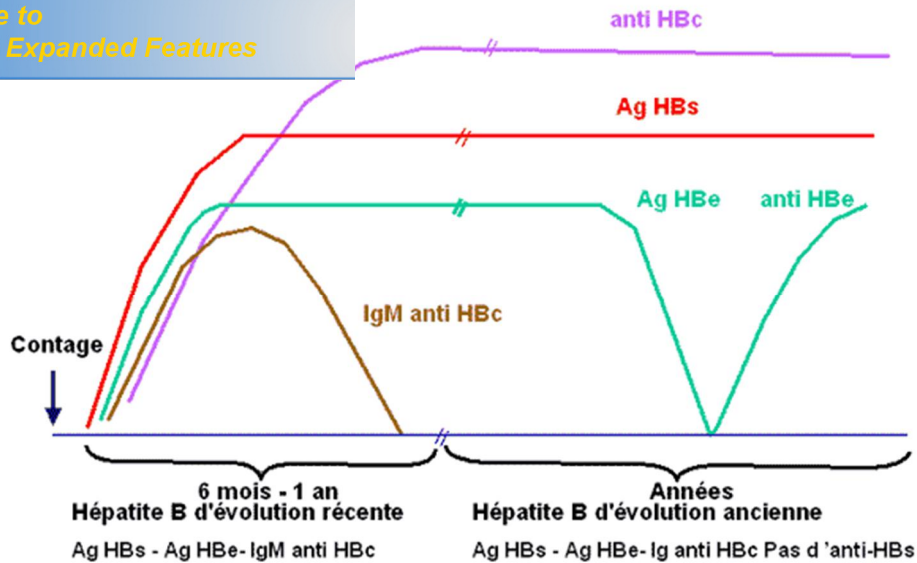


fig.9 : Évolution des marqueurs sérologiques après une infection évoluant vers la chronicité. [9]

III-5 : Le traitement [16], [17]

III-5-1: Molécules disponibles

Actuellement, les médicaments disponibles pour le traitement de l'HVB sont l'interféron alpha et les analogues nucleos(t)idiques (NUCs).

* *L'interféron alpha*, possède une triple action : antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative. Il existe deux types :

- Le standard, alpha 2-a (Roferon-A*) et alpha 2-b (Viraferon*)
- Le pegylé, obtenu par conjugaison du polyéthylène glycol à la molécule standard ce qui permet d'allonger la demi vie et du fait obtenir, avec une seule injection par semaine, des concentrations sériques d'interféron stables et une pression antivirale constante.

Interféron-a2a pegylé (Pégasys*) et l'interféron-a2b pegylé (ViraféronPeg*)

interféron reste ses effets secondaires. Les effets mineurs sont extrêmement fréquents ; les effets sévères sont rares, mais à haut risque et ceci doit peser dans l'indication thérapeutique, ils peuvent parfois imposer l'arrêt du traitement.

- Le syndrome pseudogrippal est fréquent (40 % à 85 %). Il peut s'accompagner de troubles digestifs souvent mineurs.

- L'asthénie est fréquente, et persiste pendant toute la durée du traitement.

- Des manifestations neuropsychiatriques, thyroïdiennes, dermatologiques, hématologiques, cardiovasculaires, ophtalmologiques ou d'induction de maladies immunologiques peuvent être observées.

* Les NUCs pour le traitement du VHB appartiennent à trois classes :

1) Les l-nucléosides contenant lamivudine, telbivudine, et emtricitabine

- *Lamivudine* (Zeffix* cp100mg), fut la première molécule utilisée dans le traitement de l'HVB, elle est caractérisée par une très bonne tolérance mais une faible barrière génétique.
- *Telbivudine* (sebivo* cp 600mg) après être métabolisée en dérivés phosphatés, elle inhibe de façon spécifique la polymérase du VHB.
- *Emtricitabine* (Emtriva* gelule200mg) possède une structure chimique et des propriétés pharmacologiques proches de la lamivudine

2) Les analogues de la désoxyguanosine : *Entécavir* (Baraclude* Comprimés à 0,5 mg et 1mg)

Son efficacité antivirale (-7 log à 48 semaines), l'amélioration biochimique, la séroconversion anti-HBe et l'amélioration histologique sont

avec la lamivudine. Il s'agit d'une molécule à haute barrière génétique avec un faible taux de résistance (fig.10)

3) Les nucléotides acycliques phosphonates : adéfovir et ténofovir

- Adéfovir (Hepsera* cp10mg), molécule à activité retardée, elle est toujours administrée en association avec d'autres drogues
- Ténofovir (Viread* cp245mg) drogue très puissante, avec une très haute barrière génétique (fig.10)

La lamivudine, l'adéfovir, l'entécavir, la telbivudine et le ténofovir ont été autorisés en Europe pour le traitement du VHB et la combinaison ténofovir et emtricitabine en un comprimé a été autorisée pour le traitement de l'infection par le VIH.

Au maroc, lamivudine, adéfovir et entécavir sont disponibles, le tenofovir sera mis sur le marché en juin 2010, et la telbivudine en juillet 2010, la combinaison ténofovir et emtricitabine (Truvada : 300/200) existe pour le traitement du VIH.

Tous ces analogues entrent en compétition avec les substrats naturels de la polymérase. Ils possèdent une meilleure affinité pour l'ADN polymérase virale que pour la polymérase cellulaire, qui n'est pas encore expliquée.

III-5-2 : Objectifs du traitement

Le but du traitement est d'améliorer la qualité de la vie et la survie, en effet, l'infection par le VHB ne peut être complètement éradiquée en raison de la présence de formes superenroulées de l'ADN du VHB (cccDNA) dans le noyau des hépatocytes infectés.

réduire l'ADN du VHB au taux le plus bas possible, généralement sous le seuil de détection par les tests de PCR en temps réel (10 à 15 UI/mL), pour assurer un niveau de virosuppression suffisant permettant une rémission biochimique, une amélioration histologique et la prévention des complications.

III-5-3 : Indications du traitement

Les patients doivent être traités si la charge virale est supérieure à 2000 UI/mL (approximativement 10 000 copies/mL), et/ou l'activité de l'ALAT est supérieure à la limite supérieure de la normale (N), et la biopsie hépatique montre une activité nécrotico-inflammatoire et/ou une fibrose modérée à sévère en utilisant un système de score standardisé (par exemple, au moins un grade A2 ou un stade de fibrose F2 METAVIR). Actuellement, la quantification de l'Ag HBs semble être un outil important, non seulement pour poser l'indication du traitement dans certains cas difficiles, mais aussi pour le suivi thérapeutique. Les indications du traitement doivent tenir compte de l'âge, de l'état général et de la disponibilité des différents agents antiviraux dans chaque pays.

Une attention particulière doit être portée sur les groupes de malades suivants :

Les malades avec une cirrhose compensée ou décompensée, les malades avec co-infection VHC, VHD ou VIH, les femmes enceintes, les malades candidats à une thérapie immunosuppressive ou une chimiothérapie et les malades dialysés ou transplantés rénaux.

ent traiter : Stratégie thérapeutique

Plusieurs options thérapeutiques existent pour un sujet, rendant des choix rationnels de traitement de première et de seconde ligne parfois difficiles.

Deux différentes stratégies thérapeutiques sont applicables à la fois chez des malades atteints d'hépatite chronique B antigène HBe positif et antigène Hbe négatif: traitement à durée limitée par interféron pégylé (48 semaines) et traitement au long cours par NUCs.

Tableau II : Principaux avantages et inconvénients de l'interféron pégylé et des analogues nucléos(t)idiques dans le traitement de l'HVB.

	Interféron alpha pégylé	Analogues nucléos(t)idiques
Avantages	Durée limitée	Puissant effet antiviral
	Absence de résistance	Bonne tolérance
	Taux élevé de séroconversion HBe et HBs	Administration orale
	Effet antiviral modéré	Durée illimitée
Inconvénients	Tolérance médiocre	Risque de résistance faible
	Injections sous cutanées	Faible taux de séroconversion HBe et HBs

III-5-5: Echec thérapeutique et analogues

Avant de parler d'échec thérapeutique, il faut toujours vérifier la compliance. Ainsi chez un malade compliant, il est important de différencier la non réponse primaire (chute de l'ADN du VHB de moins de un log10 au 3^{ème}

partielle (moins de 10%, mais l'ADN du VHB reste détectable par des tests de PCR en temps réel au cours du traitement) et de l'échappement thérapeutique dû à une résistance au traitement antiviral.

Devant une non réponse primaire, l'attitude est de changer rapidement et précocement par un médicament plus puissant, actif contre le variant résistant du VHB.

Devant une réponse partielle ou une résistance, l'attitude est d'ajouter ou changer – selon les cas – par une molécule plus puissante et n'ayant pas de résistance croisée. (Fig.10) [16]

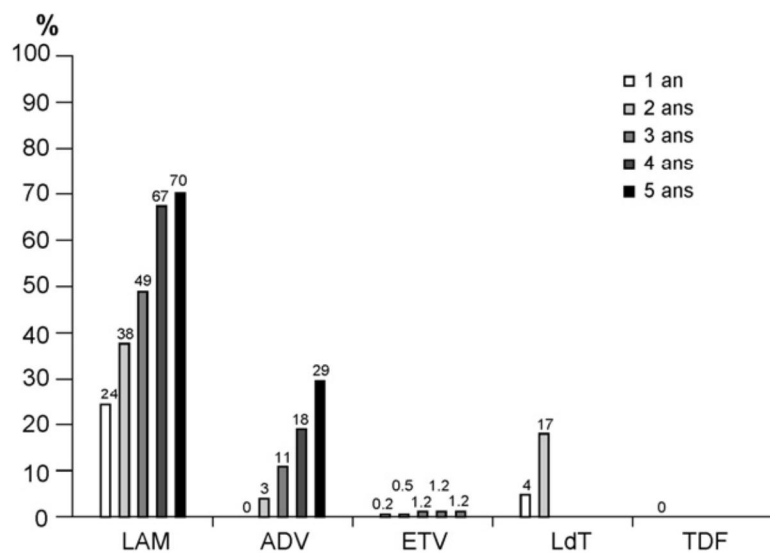


Fig.10 : Incidence cumulative de résistance du VHB à la lamivudine , l'adéfovir , l'entécavir , la telbivudine et le ténofovir dans les études d'enregistrement publiées chez des malades naïfs traités par NUC.

III-5-6: Perspectives et progrès attendus [17]

La difficulté d'obtenir une clairance virale et le risque de résistance aux antiviraux, sont autant d'arguments exigeant le développement de nouvelles molécules ciblant d'autres étapes du cycle viral, ainsi que d'autres stratégies thérapeutiques et des traitements « adjuvants » associés aux antiviraux.

Nouvelles molécules

La clévodine qui est actuellement en essais cliniques de phase III, pourraient avoir un effet spécifique particulièrement intéressant, puisque dans les modèles animaux, il a été montré que cette molécule permettait de diminuer de façon significative l'ADNccc intrahépatique, ainsi que le taux d'AgHBs, ce qui pourrait expliquer une réponse virologique soutenue avec des rebonds particulièrement lents après l'arrêt du traitement. Certains cas de myopathie secondaire au traitement ont été décrits, limitant ainsi l'utilisation de cette molécule. [18] [19]

L'elvucitabine et la thymosine sont également des molécules en cours d'évaluation clinique.

Nouvelles cibles thérapeutiques

A fin d'obtenir une synergie antivirale et éventuellement d'éradiquer l'infection, de nouvelles molécules inhibant d'autres étapes clés de la réplication virale (entrée dans l'hépatocyte, encapsidation de l'ARN prégénomique...) doivent être développées.

Perspectives d'immunothérapie

L'immunothérapie spécifique représente un enjeu majeur à long terme pour le traitement des hépatites B chroniques.

Cette stratégie devrait permettre une élimination/neutralisation efficace des hépatocytes répliquant le VHB, tout en prévenant les résistances et diminuant le risque de survenue du carcinome hépatocellulaire.

Les vaccins thérapeutiques, notamment l'administration du vaccin à ADN nu, apparaît comme une bonne stratégie pour le traitement de l'HVB chronique. Par ailleurs, la thérapie combinée associant immunothérapie et antiviraux semble très prometteuse.

III-6 : Prévention

*** Immunothérapie passive contre le VHB**

L'immunothérapie passive a largement perdu de son intérêt depuis l'apparition du vaccin. Elle garde, cependant, un certain nombre d'indications :

- Au stade d'hépatite aiguë, la nécessité de la protection de l'entourage est discutée, cependant, il paraît raisonnable d'assurer la prévention chez le partenaire par une injection d'immunoglobulines (Ig) spécifiques anti-HBs associée à une première dose de vaccin. Au stade de portage chronique, cette prévention doit être systématique et concerne également les enfants.

- En cas de piqûre accidentelle avec une aiguille souillée, la dose d'Ig spécifiques doit être injectée dans les 48 heures.

Cours des transplantations hépatiques pour
hépatopaties liées au VHB, l'immunothérapie passive a une importance
majeure.

* Vaccination contre le VHB

La vaccination contre le VHB est disponible depuis 25 ans. Elle est hautement immunogène et son innocuité semble totale, cependant, les fébricules et les douleurs au point d'injection peuvent se voir dans 10 à 15 % des cas, elles sont constamment réversibles en 48 heures. De rares complications comme la polyradiculonévrite, myélite transverse ou sclérose en plaques ont été rapportés, la responsabilité du vaccin n'est pas clairement prouvée.

Il existe deux types de vaccins :

- Dérivés du plasma : extraits à partir du plasma de porteurs chroniques du VHB, ils ont été les premiers utilisés. (Hevac B®) (MSD®).
- Produits par génie génétique : soit par la levure et ne contiennent que la protéine HBs (Engerix B® ou Recombivax®) ou par les cellules de mammifères contenant dans ce cas en plus de la protéine HBs, la protéine pré-S2. (Genhevac B®)

Le protocole vaccinal traditionnel repose sur une injection de 1 ml, intradeltoïdienne (Sous-cutanée ou mieux intramusculaire) effectuée à 1 mois d'intervalle pendant 2 à 3 mois selon l'âge puis un rappel 6 mois à 1 an après la première vaccination.

La vaccination induit l'apparition d'anticorps anti-HBs à un titre protecteur (>10 mU/ml) dans 90 à 95 % des cas.

Dans notre contexte, la vaccination contre le VHB fait partie du programme national d'immunisation.

IV-1: Origine

Le cycle de réplication des hépadnavirus fait intervenir une transcriptase inverse, qui ne possède pas d'activité 3' 5' exonucléasique et ne corrige donc pas ses erreurs de transcription. Le taux d'erreur de cette enzyme, favorisé par l'important niveau de production du VHB (environ 10^{11} virions par jour), est estimé à 10^{10} paires de bases par jour. Le taux de substitution nucléotidique par site et par an est estimé à $1.4 \cdot 10^{-5}$ à $5 \cdot 10^{-5}$. La majorité des variants ainsi formés sont défectifs et ne peuvent se multiplier. Cependant, il arrive que certaines mutations influencent peu la biologie du virus et aboutissent à l'émergence de variants dont la séquence ne diffère que légèrement de celle de la population majoritaire "souche sauvage". Ces "quasi-espèces" coexistent avec la souche sauvage et sont dans un état d'équilibre, mais leur composition peut être changée par toute modification de leur environnement.

Généralement moins viables que la souche sauvage, ces variants ne peuvent évoluer en population majoritaire ou significative qu'en la présence d'une pression sélective qui défavorise la souche sauvage.

L'accumulation des mutations, la sélection des souches les mieux adaptées à l'environnement et leur transmission au sein d'aires géographiques ou de groupes épidémiologiques délimités ont conduit à la divergence au cours du temps des différents types de VHB.

Ainsi, on peut distinguer deux grandes classes de variants : des variants génotypiques, qui représentent différents types de souches sauvages, et des variants phénotypiques, qui ont des propriétés différentes de la souche sauvage d'origine. [10]

IV-2. Répartition géographique (Fig.11)

La répartition des génotypes de VHB à travers le monde est ubiquitaire. Mais, puisqu'ils reflètent l'évolution du VHB, leur distribution géographique n'est pas homogène. Les mouvements de populations, qui tendent à s'accroître, favorisent les mélanges de génotypes, de même que les phénomènes de surinfection et de recombinaison entre génotypes.

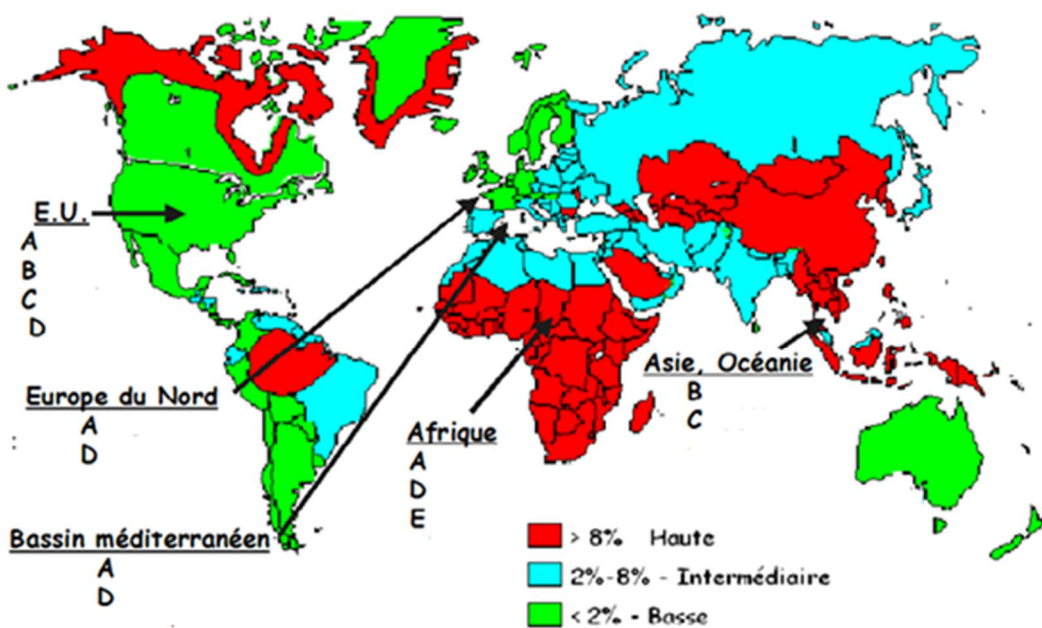


fig.11 : Répartition géographique des différents génotypes du VHB dans le monde [10]

8% population atteinte) :

En Afrique, le génotype A est prédominant suivi du génotype E puis D.

En Asie, c'est les génotypes B et C qui prédominent.

- Zones d'endémie moyenne (2 à 8%), notamment le Bassin Méditerranéen, les deux génotypes retrouvés sont le D et le A.
- Zones de faible endémie (<2%)

En Europe, c'est l'inverse du bassin méditerranéen, le génotype A est prédominant suivi du D.

Aux États-Unis, les génotypes A et C sont prédominants, suivis du génotype B puis le D.

IV-3: Méthodes de génotypage

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour différencier les génotypes du VHB, le choix de la technique dépendant de l'objectif des études menées.

IV-3-1: Séquençage et analyse phylogénétique

Actuellement, le séquençage du génome entier du VHB et l'analyse phylogénétique constituent la méthode de référence pour le génotypage des souches de VHB.

En effet, le séquençage est devenu facilement réalisable grâce au développement de la technique de Sanger.

Principe de la technique de Sanger (fig.12)

Dans un premier temps, il est nécessaire d'amplifier l'ADN cible par PCR, puis de le dénaturer afin d'obtenir un ADN simple brin. A l'aide d'une amorce

un brin étudié (sens ou antisens), une ADN polymérase effectue alors la synthèse de l'ADN complémentaire à partir de cette amorce.

De l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', cette enzyme ajoute les désoxyribonucléotides-triphosphates (dNTP) complémentaires et de manière aléatoire et inconstante des didéoxyribonucléotides triphosphates (ddNTP), par exemple un ddGTP sera parfois ajouté à la place d'un dGTP.

La réaction se faisant dans un seul tube, les ddNTP (ddATP, ddGTP, ddCTP et ddTTP) sont marqués à l'aide de fluorophores différents pour chaque ddNTP (fluorophores « quatre couleurs »). Lorsqu'un ddNTP est incorporé à la place d'un dNTP, l'ADN polymérase ne peut plus continuer sa polymérisation. La réaction d'extension s'arrête (en effet, le didéoxynucléotide ne possède pas de groupe 3'-hydroxyle indispensable à la réaction de polymérisation de l'enzyme). Statistiquement, au cours de la réaction, pour chaque « base » de l'ADN cible, au moins une fois, un ddNTP complémentaire sera incorporé à la place d'un dNTP. Par conséquent, à la fin de la réaction, nous obtiendrons des fragments de taille différente. L'analyse de la réaction est ensuite effectuée.

Différentes méthodes d'analyse sont possibles. Aujourd'hui, l'électrophorèse capillaire réalisée sur un automate de séquençage est la méthode de choix. Lors de la migration, chaque fragment (contenant un ddNTP marqué par un fluorophore) sera excité par un laser et le signal obtenu analysé par un logiciel spécifique. L'analyse informatique des signaux permet d'obtenir la séquence étudiée.

D'autres développements de la méthode de Sanger sont néanmoins en cours et notamment la miniaturisation de la technique. A titre d'exemple, récemment des auteurs ont réussi à séquencer 600 pb en 6,5 minutes. [20]

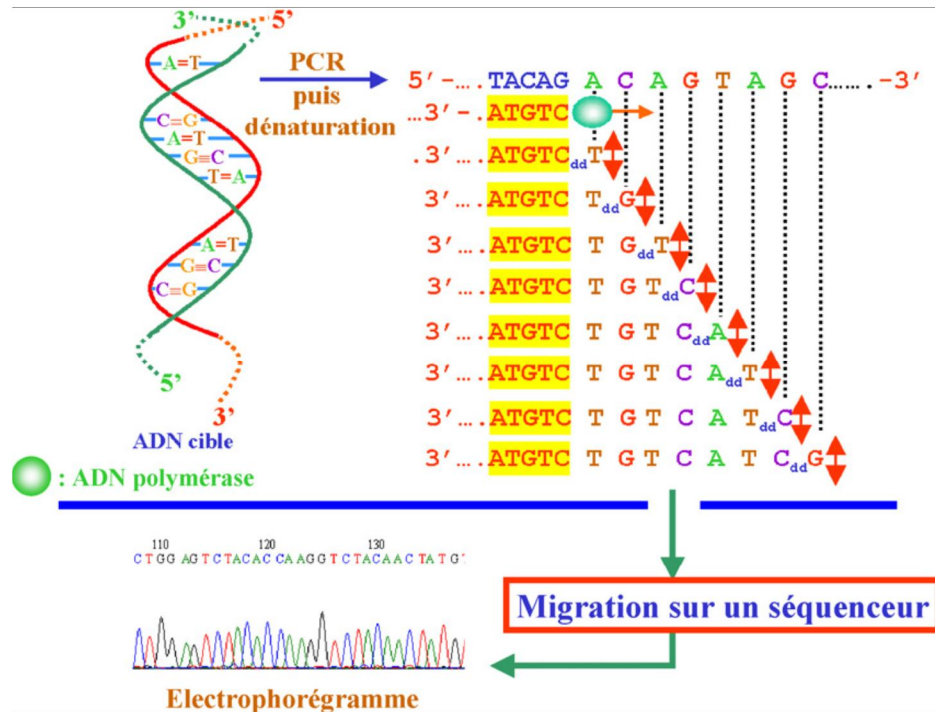


Figure.12 : Principes du séquençage selon la méthode de Sanger.

Pour la simplicité du schéma, on a pris une amorce de 5 pb, la taille habituelle des amorces étant de 20 pb environ.

Séquençage et VHB

Le séquençage génomique entier reste la méthode de référence, Toutefois, la comparaison des séquences obtenues sur le génome entier et dans la région du gène S a montré que les séquences dans la région S permettaient également d'identifier précisément les génotypes de A à H. Une région intéressante pour le génotypage est la région du gène P chevauchant le gène S, dont l'amplification puis le séquençage permet l'identification du génotype dans le cadre de lecture

née des mutations de résistance au traitement [21]

Il faut cependant se montrer prudent dans le choix de la région analysée, les résultats du génotypage variant selon les gènes séquencés : Norder et al [22] ont montré que les arbres phylogénétiques obtenus à partir des séquences des différents gènes de plusieurs souches de VHB diffèrent considérablement. Si la région S est la plus fiable pour le génotypage, elle ne permet cependant pas de détecter les éventuelles recombinaisons entre les souches de VHB. [10]

Les résultats de séquençage sont comparés par rapport à un arbre phylogénétique fait de 27 différentes séquences nucléotidiques pré s/s (définissant différents génotypes et sous génotypes) enregistrées dans la GenBank (fig.13) [11].

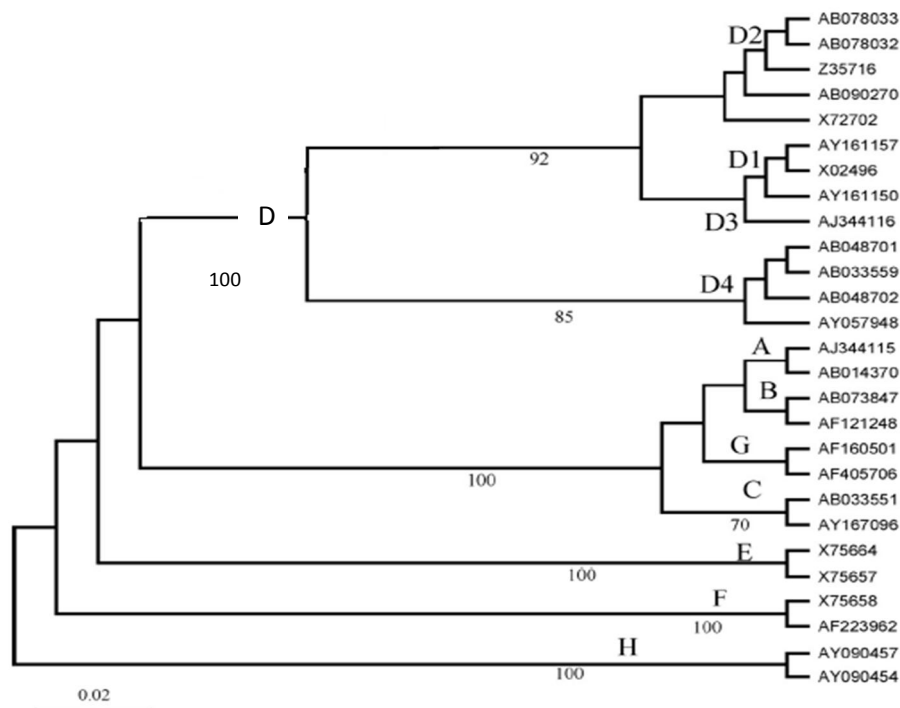


fig.13: arbre phylogénétique des 08 génotypes (A à H) en fonction du séquençage des régions préS/S.

1.5.2. Analyse par polymorphisme de restriction(RFLP)

La RFLP, en matière de génotypage du VHB repose sur la différence de taille d'amplicons du gène S après digestion enzymatique. Mizokami et al [23] ont comparé les séquences du gène S et ont identifié des sites de restriction spécifiques de chaque génotype. Après une étape d'amplification, les séquences sont digérées par plusieurs endonucléases et les fragments obtenus sont séparés par électrophorèse.

La taille des différents fragments est caractéristique de chaque génotype. Toute mutation portant sur la région analysée peut entraîner la suppression ou, au contraire, la création d'un site de restriction et fausser les résultats du génotypage [10]

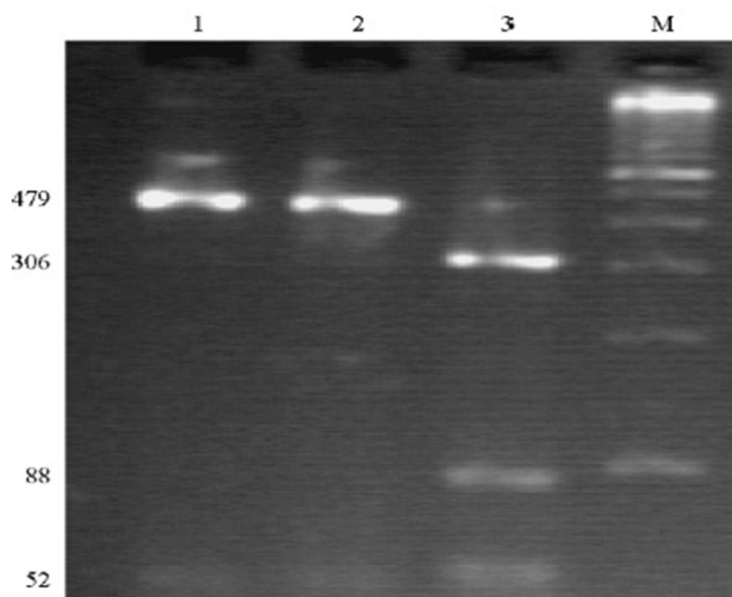


fig.14: modèle d'analyse de la région préS du VHB par RFLP dans le cas du génotype D.

ligne 1: produit de PCR (bande à 479 paires de base), ligne 2: préS digérée avec l'endonucléase *AvaII*, ligne 3: préS digérée avec la *Bsp143I*, M: marqueur du poids moléculaire de l'ADN 100pb.[11]

Le génotype D est caractérisé par une délétion de 33 nucléotides de la région préS1 situés entre les positions 2859 et 2891 ce qui donne un amplicon de 446pb au lieu de 479. Cette région perdue par délétion contient le site de clivage de l'endonucléase *AvaII*, d'où une seule bande à l'électrophorèse, à l'inverse, la *Bsp143I* possède deux sites de clivage donnant un aspect de trois bandes, ce qui correspond au génotype D (fig.14)

V-3-3: Utilisation d'amorces spécifiques de type

La méthode développée par Naito et al. [24] repose sur l'existence d'une divergence intergroupe de la séquence nucléotidique au niveau d'une région conservée des gènes préS1/S. L'ADN du VHB est amplifié par PCR nichée : alors que les amorces utilisées lors de la première PCR permettent l'amplification de tous les génotypes de A à H, les amorces de la seconde PCR sont spécifiques de chacun. L'identification des génotypes est fondée sur la différence de taille des amplicons. Kirschberg et al. [25] ont développé une PCR multiplex, qui permet d'amplifier spécifiquement chacun des huit génotypes en une seule étape.

IV-3-4: Hybridation sur support solide

Des techniques d'hybridation à l'aide de sondes spécifiques sur bandelettes de nitrocellulose ou récemment, en microplaque sont des méthodes rapides, standardisées : le test INNO-LIPA (Fig.15) HBV Genotyping différencie les génotypes A à F, et la trousse Smitest HBV genotype detection identifie les génotypes A à G.

ADN du VHB est amplifié par PCR dans la région préS1. Ensuite, les produits de PCR sont mis en contact avec des sondes marquées, spécifiques de chaque génotype, fixées sur des bandelettes de nitrocellulose (LiPA) ou au fond des puits d'une microplaque (GSPA). Le résultat de l'hybridation est révélé par réaction colorimétrique. [10]

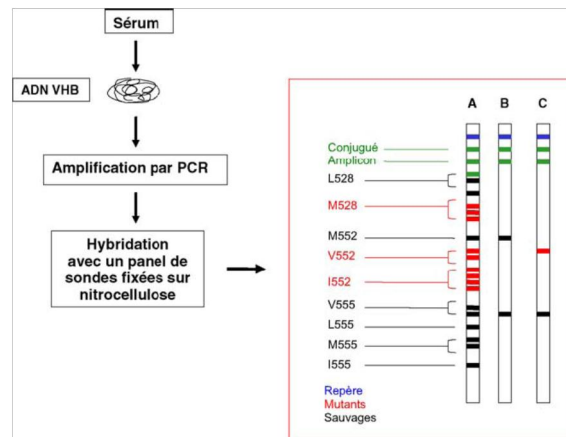


Fig. 15 : Principe du test INNO-LiPA appliqué à la recherche des mutations de résistance à la lamivudine.

A : Position des sondes sur la bandelette de nitrocellulose

B : Souche HBV sauvage

C : Souche HBV portant une mutation de résistance à la lamivudine en position V552

IV-3-5: Tests sérologiques

Des techniques sérologiques permettent également de sérotyper le VHB avec une certaine concordance avec le génotypage. Un panel d'anticorps monoclonaux dirigés contre sept épitopes de la région préS2 permet de différencier les génotypes selon leurs réactivités antigéniques. Les protéines préS2 fixées au fond des puits d'une microplaque sont testées avec les anticorps

génotype est caractérisé par une combinaison

différente d'épitopes.

IV-3-6: Comparaison des différentes méthodes utilisées pour le génotypage

Seul le séquençage de la totalité du génome permet d'identifier de nouveaux génotypes ou des recombinaisons intergénéotypes.

Les techniques moléculaires rapides ont l'avantage d'être performantes et simples d'utilisation. Si elles sont plus sensibles que la technique de séquençage pour la détection des mélanges de génotypes, elles reposent sur l'analyse d'une séquence nucléotidique ou protéique très courte et donnent donc des résultats moins fiables. De plus, ces méthodes nécessitent d'être adaptées chaque fois qu'un nouveau génotype ou une nouvelle mutation sont définis. [10]

Les avantages et inconvénients des méthodes de génotypage sont rapportés dans le Tableau.III

Tableau.III: tableau récapitulatif des différentes méthodes de génotypage du VHB et de leurs avantages et inconvénients. [10]

Méthodes de génotypage	Avantages	Inconvénients
Séquençage et analyse phylogénétique	Fiabilité Détection des nouveaux génotypes et des recombinants	Durée Maîtrise des logiciels d'analyse phylogénétique Défaut de détection des mélanges de génotypes
RFLP	Facilité d'utilisation	Mutation affectant le résultat
Amorces spécifiques de type	Rapidité et facilité d'utilisation	Mutation affectant le résultat
INNO-LiPA Genotyping Kit	Test standardisé Sensibilité de détection des co-infections	Coût Mutation affectant le résultat
Sérotypage / génotypage	coût réduit EIA : utilisation pour des études à grande échelle Pas d'amplification par PCR	Mutation affectant le résultat

IV-4. Classification en sous-types et génotypes

Les souches de VHB ont été initialement classées en “sérotypes” ou “sous-types”.

Trois déterminants antigéniques majeurs ont été établis :

- Le déterminant “a”: est commun à presque toutes les souches de VHB.
- Deux paires de déterminants: “d/y” et “r/w” qui sont mutuellement exclusifs et permettent, contrairement au déterminant “a”, d’établir des sous types de l’AgHBs. Ces déterminants dépendent de la nature des résidus qui se trouvent aux positions 122 et 160 de l’AgHBs.

D’autres déterminants mineurs ont été identifiés et, au total, 9 sous-types différents ont été définis : ayw1 à 4, ayr, adw2, adw4, adr_q- et adr_q+.

Aujourd’hui, une nouvelle classification fondée sur la comparaison des séquences nucléotidiques des souches de VHB a été établie.

Elle prend en compte la totalité du patrimoine génétique du VHB et fait actuellement état de 8 génotypes, de A à H.

Ces génotypes sont définis par une divergence d’au moins 8% de la séquence nucléotidique dans tout le génome, ou d’au moins 4,1 % dans le gène de surface (préS1, préS2, S). [21]

Bien qu’il existe une certaine corrélation entre sérotypes et génotypes (Tableau.IV), elle est loin d’être parfaite.

Différences entre sous types et génotypes

Sous-type	Serological subtype
A	<i>adw2, ayw1</i>
B 1	<i>adw2</i>
B 2	<i>ayw1</i>
C	<i>adw2</i> <i>adrq+</i> <i>adrq-, ayr, adr</i>
D	<i>ayw2, ayw3</i> <i>ayw4</i>
E	<i>ayw4</i>
F	<i>adw4q-</i> <i>adw2, ayw4</i>
G	
H	<i>adw4</i>

IV-5: Variabilité phénotypique

La variabilité phénotypique est le résultat de l'émergence de variants grâce à une pression sélective. Cette pression peut être le fait de la réponse immunitaire naturelle de l'hôte ou d'une pression immunologique par la vaccination ou sous l'influence d'immunoglobulines anti-HBs.

IV-5-1: Différents mutants

Mutants affectant l'AgHBs

Ces variants sont souvent appelés "mutants d'échappement à la vaccination". En effet, on a retrouvé dans le sérum de malades vaccinés ayant développé une réponse anti-HBs efficace, l'Ag HBs qui était associé pour certains à des marqueurs de multiplication virale B (ADN du VHB sérique ou Ag HBe) et à une hypertransaminasémie, malgré des taux protecteurs d'anti-HBs. L'AgHBs du premier mutant identifié possédait à la position 145 une substitution d'un résidu glycine par un résidu arginine (G145R).

...ant d'échappement le plus fréquent, même si
A ce jour, il ne semble pas nécessaire d'ajouter
aux vaccins des peptides spécifiques de ces mutants.

Mutations affectant les protéines préS1 et préS2.

Les mutations affectant ces deux protéines sont généralement des délétions. Une mutation modifiant le codon initiateur de la protéine préS2, et éliminant donc son expression, a été décrite.

Les mutants préS1 ou préS2 semblent être plus fréquents chez les patients traités par l'interféron alpha.

Les régions préS1 et préS2 possédant des épitopes reconnus par des cellules T cytotoxiques, les délétions pourraient aider le virus à échapper à la surveillance immunitaire.

Les mutants précore

Le séquençage a montré que ces patients possédaient un virus incapable de synthétiser l'AgHBe, en particulier du fait de mutations générant des codons de terminaison. La mutation la plus fréquente (95 % des mutants précore) transforme le codon 28 de la région préC en un codon stop. Les mutants précore sont stables, et une mère AgHBe négative transmettra le mutant précore à son enfant. Cette mutation est souvent décrite chez le génotype D.

Mutants du promoteur core :

Il s'agit de mutations limitant l'expression de l'AgHBe qui devient non ou faiblement détectable. Les mutations au niveau du promoteur du core sont souvent décrites chez les génotypes A et C, mais peu chez les génotypes B et D.

Mutants de résistance aux traitements anti-polymérase

Ce sont des mutations qui vont intéresser le gène P, au niveau ou à proximité du gène de la transcriptase inverse, dont la configuration se trouve modifiée, du fait, l'enzyme ne reconnaît plus les dideoxynucléot(s)ides qui ne seront pas incorporés et donc il n'y aura pas un arrêt de la réplication virale. A titre d'exemple :

- Pour la lamivudine, la mutation M551I est particulièrement invalidante.
- Pour l'adéfovir, Deux mutations sont impliquées : N236T et A181V, elles n'entraînent pas de résistance croisée à la lamivudine.

Les mutants de résistance ne sont en général pas stables. À l'arrêt du traitement, la souche sauvage qui se réplique mieux redevient majoritaire, ce qui impose une prolongation du traitement pour une longue durée.

IV-5-2: Variabilité génétique du VHB et tests diagnostiques

Si le génotype influence peu les résultats des tests virologiques, la variabilité fine du VHB peut au contraire être à l'origine d'un certain nombre de faux négatifs diagnostiques.

Ainsi, les tests détectant l'antigène HBs vont, selon les anticorps utilisés, détecter plus ou moins efficacement les mutants S. Si tous, ou presque, reconnaissent les mutants G145R, il n'en est pas de même des mutations situées dans d'autres régions de l'AgHBs. De même, certaines mutations rares du gène C peuvent être responsables d'absence de détection des anticorps Anti-HBc

influencer les résultats de mesure de la charge de très rares cas, la variabilité génétique des souches de phénotype sauvage peut perturber la quantification lorsque les tests utilisés s'intéressent à une seule région du génome.

IV-5-3: Variabilité phénotypique et génotypes

Mutants préS/S

La majorité des variants S portent des mutations dans la région antigénique majeure (déterminant "a") et peuvent échapper aux techniques de diagnostic sérologique. Ainsi, la méthode de référence pour l'étude des variants repose sur le séquençage de la région d'intérêt (préS1, préS2, S). Les amorces utilisées pour l'amplification et le séquençage doivent être choisies dans des régions conservées entre les génotypes. Chemin et al. [26] ont développé une méthode d'amplification par PCR nichée et de séquençage du gène S qui permet la recherche de mutations dans la région antigénique majeure de l'AgHBs, quel que soit le génotype du VHB.

Il existe une trousse qui permet simultanément l'identification du génotype du VHB et la détection des mutations dans le cadre de lecture du gène S et du gène P.

Mutants précore

La détection des mutants Ag HBe négatifs repose sur la mise en évidence de mutations dans la région préC. Les mutations les plus fréquemment retrouvées portent sur les nucléotides 1896, 1762 et 1764. Ces mutations sont mises en évidence soit par séquençage de la région préC, soit par des méthodes rapides.

Variantes d'échappement au traitement antiviral

L'apparition de résistance virale au cours des traitements est associée à la sélection de mutations dans le domaine RT de la polymérase. La méthode de référence pour rechercher ces mutations de résistance repose donc sur le séquençage du gène de la transcriptase inverse. Les mutations de résistance connues ont été récemment répertoriées dans l'étude de Stuyver et al. [27], et localisées dans le gène P pour les différents génotypes du VHB.

Les mutations sont détectées soit par hybridation du produit d'amplification du gène P avec des sondes spécifiques de chaque mutation soit par séquençage direct du produit de PCR.



I) OBJECTIFS

II) MATERIEL ET METHODES

II-1: Patients

II-2: Profil épidémiologique

II-3: Statut séro-biologique

II-4: Profil virologique

II-5: profil morphologique

II-6: Profil histologique

II-7: Génotypage

III) RESULTATS

III-1: Données générales

III-1-1: Épidémiologie

a) Répartition géographique des malades

b) Age

c) Sexe

d) Circonstances de découverte

e) Modes probables de transmission

III-1-2: Biologie

III-1-3: Sérologie

III-1-4: Virologie

III-1-5: Morphologie

III-1-6: Histologie

III-1-7 : Regroupement des données

III-2: Génotypage: résultats et corrélations

La connaissance des différents aspects et caractéristiques de l'infection par le VHB dans notre pays – zone de moyenne prévalence- reste indispensable pour adapter au mieux la stratégie de prévention et de prise en charge thérapeutique.

Dans ce sens, nous avons réalisé cette étude dont l'objectif principal était de déterminer le (s) génotype(s) présent (s) au Maroc et d'essayer d'élaborer une cartographie de répartition nationale.

Notre étude avait comme objectif secondaire de rechercher d'éventuelles corrélations entre le génotype et les différents aspects de l'infection par le VHB: épidémiologie (âge, sexe, mode de transmission, circonstances de découverte) ; clinique (asymptomatique ou non) ; biologie (sévérité de l'hépatopathie) ; sérologie (profil mutant ou sauvage) ; virologie (charge virale) et histologie.

II- MATERIEL ET METHODES

II-1 : Patients

Il s'agit d'une étude prospective, à la fois descriptive et analytique dans laquelle **cent trente** malades consécutifs répartis des différentes régions du Royaume ont été inclus

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

Les critères d'inclusion étaient : un âge >18ans ; Ag HBs positif datant de plus de 06mois et une charge virale >200Ui/ml datant de moins de deux semaines. Les critères d'exclusion étaient les co-infections HVC, HVD et HIV.

lades ont été recueillis dans une fiche technique

II-2 : Profil épidémiologique

Des renseignements sur la répartition géographique, l'âge, le sexe, les circonstances de découverte et l'éventuel mode de transmission ont été précisés chez tous les patients.

II-3 : Statut séro-biologique

Un bilan hépatique comprenant : ASAT et ALAT ; Phosphatases alcalines (PAL), Gamma-Glutamyl-transférase (GGT), Bilirubine totale et directe ; Taux de Prothrombine (TP) et Albumine a été demandé chez tous les malades, de même que la NFS et les marqueurs sérologiques : Ag HBe, Anti HBe.

II-4 : Profil virologique

La réplication virale a été estimée par quantification du génome du VHB par PCR en temps réel sur un automate Cobas Taqman après obtention des acides nucléiques sur un automate Ampliprep (Roche).

Le seuil de sensibilité théorique était de 12 Ui/ml.

II-5 : Profil morphologique

Une échographie abdominale a été réalisée chez tous les malades.

Le degré d'atteinte hépatique a été apprécié par histologie, en effet la PBF a été réalisée chez la majorité des malades ayant une CV >2000 Ui/ml. La grille de Métavir a été utilisée pour préciser les degrés d'activité et de fibrose.

II-7 : Génotypage

Les prélèvements que nous avons réalisé, chez tous les malades, ont été envoyés au laboratoire de virologie de **l'institut Pasteur de Casablanca** pour génotypage. La méthode utilisée par le laboratoire était le séquençage du gène S avec analyse phylogénétique.

III- RESULTATS :

Sur les cent trente porteurs du VHB que nous avons inclus dans notre étude, seuls **soixante sept** ont pu être génotypés, douze malades sont toujours en cours de génotypage. Pour divers motifs (défaut d'amplification par PCR, problème de séquençage...) le génotype n'a pas été isolé chez cinquante et un malades.

Nous ne rapporterons que les résultats des patients génotypés.

III-1: Données générales

III-1-1: Épidémiologie

a) Répartition géographique des malades

vingt-sept malades (40.3%) étaient originaires de Rabat, dix malades provenaient des deux régions de Tanger-Tétouan et Marrakech (15%), sept patients (10.5%) provenaient de la région de Kenitra-Sidi-Kacem, quatre

Meknès, trois patients (4.5%) étaient originaires de Fès et de L'oriental. Les quatre régions de Gd.casablanca, Chaouia, Souss-massa-daraa et Doukala-Abda étaient représentées par un seul Mde (1.5%). (fig.16)

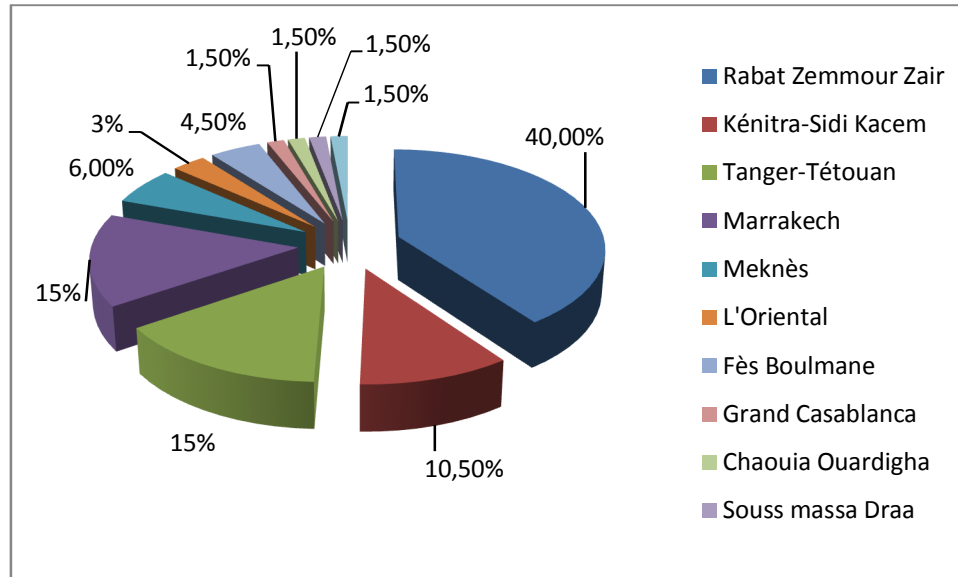


Fig. 16 : Répartition des malades dans différentes régions du Royaume

b) Age

L'âge moyen des malades était de 43 ans, avec des extrêmes de 23 à 62 ans. La majorité des patients (39 soit 58.2%) avaient un âge compris entre 31 et 50 ans. (fig.17)

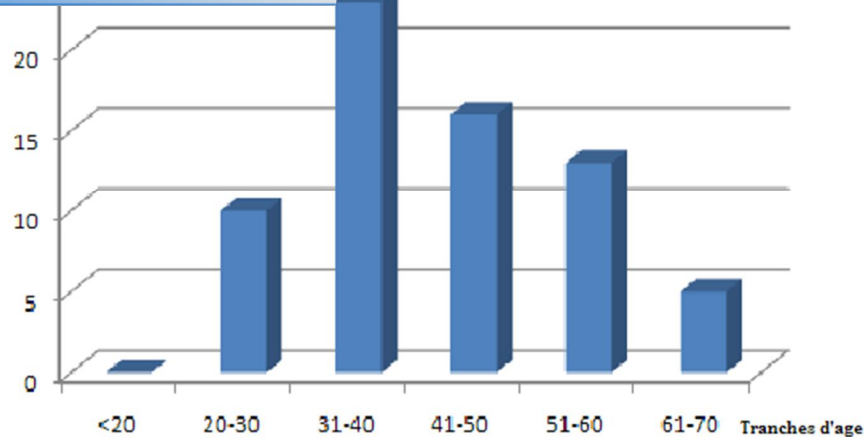


Fig. 17 : Distribution des malades en fonction des tranches d'âge.

c) Sexe

Trente huit malades étaient de sexe masculin, vingt-neuf étaient de sexe féminin, soit un sexe ratio hommes sur femmes de 01.3.

d) Circonstances de découverte

Cinquante quatre malades (80.5%) étaient découverts porteurs de l'Ag Hbs de façon fortuite, après un don de sang (42.3%) ou un bilan systématique (grossesse, bilan d'embauche... 38.2%).

Les autres malades étaient diagnostiqués à la suite d'un bilan fait pour différentes causes : asthénie (quatre malades) ; ictère (quatre malades) ; douleur (trois malades) ; ascite (un malade) et polyradiculonévrite (un malade) (fig.18) Quatre patients avaient une association asthénie, ictère et douleur.

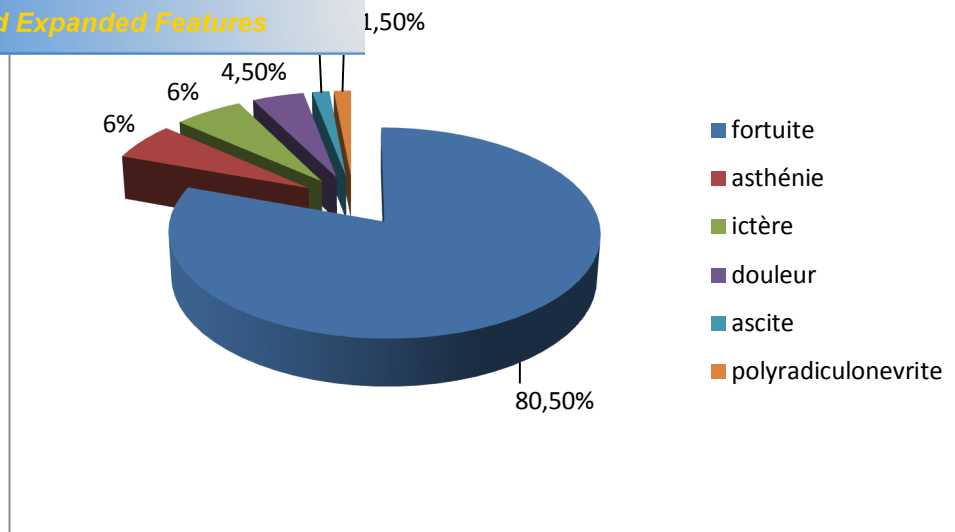


Fig.18 : Circonstances de découverte de l'HVB

d) Modes probables de transmission

Plusieurs modes probables de transmission ont été évoqués.

Une notion de soins dentaires non médicalisés (S.D.N.M) a été retrouvée chez trente neuf malades alors que dix-neuf malades avaient une notion d'injections antérieures.

Onze patients avaient été opérés pour divers motifs, huit sujets avaient un ou plusieurs membres de leur famille atteints de l'HVB et six sujets avaient un comportement sexuel à risque. (fig.19)

Seize malades (23.9%) avaient au moins deux modes probables de transmission associés.

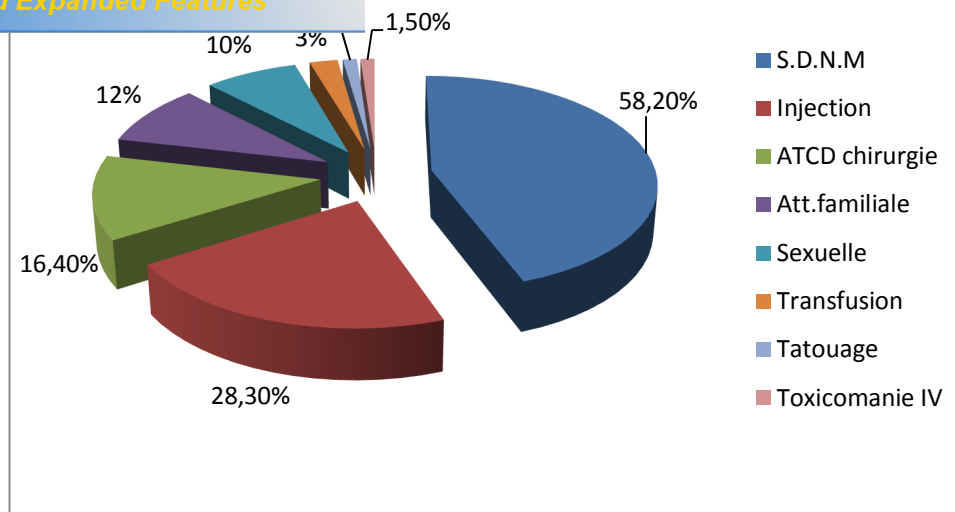


Fig.19 : Modes probables de transmission de l'HVB.

III-1-2 : Biologie

Tous les malades avaient bénéficié d'un dosage des transaminases, dix-sept (25.4%) avaient des taux élevés (cytolyse) supérieurs à 1.5x N. La moyenne de cytolyse était de 3.2x N avec des extrêmes de 1.5 à 10x N.

Quatre malades (6%) avaient des taux de GGT et/ou de PAL élevés (cholestase) avec une moyenne de 4xN et des extrêmes de 3 à 12xN. Ces quatre malades avaient une cytolyse associée.

III-1-3: Sérologie

Dans le but de préciser la nature sauvage ou mutante du virus, tous les sujets avaient bénéficié d'une recherche des marqueurs serologiques: Ag Hbe et Anticorps anti Hbe.

Un seul sujet était Ag Hbe(+) (virus sauvage), les soixante six sujets restants étaient anticorps anti Hbe (+) (virus mutant).

III-1-4: Virologie

Une quantification de l'ADN viral par PCR en temps réel a été réalisée chez tous les sujets. Trente-quatre patients (50.7%) avaient une charge virale (CV) inférieure à 2000Ui/ml (seuil retenu pour indiquer la PBF et éventuellement prescrire un traitement), Vingt-neuf patients (43.3%) avaient une CV comprise entre 2000Ui/ml et 07 log (1.200.000 Ui/ml) et quatre patients (6%) avaient un taux de réplication virale très élevé, supérieur à 07log. La médiane de la CV chez tous les Mdes était de 2339Ui/ml.

III-1-5: Morphologie

L'échographie abdominale a objectivé un foie d'hépatopathie chronique chez deux (3%) malades et un foie de cirrhose avec signes d'hypertension portale chez sept (10.5%) malades. Parmi ces malades cirrhotiques, deux avaient des nodules en faveur de CHC.

L'échographie abdominale était normale chez cinquante huit malades (86.5%).

III-1-6: Histologie

En vue de déterminer le degré d'atteinte histologique, vingt-neuf des trente trois malades ayant une CV supérieure à 2000Ui/ml avaient bénéficié d'une PBF.

Les degrés de fibrose selon la grille de Métavir étaient les suivants: seize (55.2%) F1 ; neuf (31%) F2 ; trois (10.3%) F3 et un (3.5%) F4.

ent des données

A la lumière de toutes ces données, une répartition des patients en fonction des différents stades de l'infection peut être réalisée, ainsi ils peuvent être divisés en trois groupes:

- Un premier, de vingt-neuf malades (43.3%), qui étaient des porteurs asymptomatiques. Ce sont les malades qui avaient une CV<2000Ui/ml sans cytolysé avec une échographie normale.
- Un deuxième de 31 malades (46.2%) qui avaient une hépatite chronique, dont vingt-huit (41.8%) histologiquement prouvée.
- Un troisième de sept malades (10.5%) qui étaient cirrhotiques, dont deux avaient un CHC. Le diagnostic de cirrhose a été posé sur l'ensemble des données cliniques, biologiques et morphologiques chez six malades. Une seule patiente avait bénéficié d'une PBF revenue A2F4.

La répartition des différents paramètres en fonction des trois groupes est représentée par le tableau V.

Tableau V: Répartition des paramètres en fonction des trois groupes de malades

	Nombre	Sexe (M/F)	Âge (ans)	Cytolyse	Cholestase	Ag HBe	CV (UI/ml) (médiane)
Porteurs asymptomatiques	29 (43.3%)	16/13	41	0%	0%	1 (3.5%)	882.8
Hépatite chronique	31 (46.2%)	16/15	41.7	12/31 (38.7%)	1/31 (3.2%)	0%	9591
cirrhose	7 (10.5%)	6/1	43	5/7 (66.6%)	3/7 (24.8%)	0%	847878

La moyenne d'âge était proche chez les trois groupes, elle était cependant un peu plus élevée chez les malades cirrhotiques qui avaient des taux de cytolysse et de cholestase plus importants.

- Un seul malade était Ag HBe positif, il était « porteur asymptomatique». Par conséquent, une analyse des résultats en fonction de l'existence ou non de l'Ag HBe ne peut être significative.

- La médiane de la CV était nettement élevée chez les patients cirrhotiques.

III-2: Génotypage: Résultats et corrélations

Seuls deux génotypes ont été retrouvés, le génotype A chez quatre malades et le génotype D qui était largement prédominant chez soixante trois malades. Les quatre malades de génotype A étaient tous originaires de Rabat et de sexe féminin. Aucune n'avait une notion de séjour à l'étranger, cependant, une malade avait un frère habitant au Canada connu porteur de l'HVB.

Deux patientes avaient une hépatite chronique avec une cytolysse à 2xN, une CV à 2215Ui/ml et 557Ui/ml. Les deux autres étaient au stade de cirrhose, dont une compliquée de greffe néoplasique.

Les malades de génotype D (63) provenaient de différentes régions du Royaume (cf. III-1-1-a: répartition géographique), leur sexe ratio hommes/femmes était de 01.5.

On notera qu'ils étaient équitablement répartis dans les deux groupes: porteurs asymptomatiques et hépatite chronique (21 malades), 04 Mdes étaient cirrhotiques dont un avait un CHC. (Tableau VI)



Génotypes en fonction des trois groupes de malades

Génotypes

	Nbre étudié	A	D
Porteurs asymptomatiques	29	0	29 (100%)
Hépatite chronique	31	2 (6.5%)	29 (93.5%)
Cirrhose	7	2 (28.6%)	05 (71.4%)

L'HVB est un problème majeur de santé publique dans le monde, qui suscite beaucoup d'intérêt, en effet, malgré l'énorme développement que connaît la recherche scientifique, l'infection par le VHB cache encore beaucoup de mystères.

Actuellement, avec l'avènement de nouvelles techniques de biologie moléculaire et leur application en virologie, le virus a été classé en huit génotypes de A à H. Ainsi différentes études sur les corrélations génotype et divers aspects de l'infection ont été menées à travers le monde, surtout en Asie, où l'infection sévit en très forte prévalence.

Le Maroc est classé selon l'OMS en zone d'endémie moyenne, ainsi la connaissance des différents aspects de cette infection en fonction de notre contexte reste indispensable pour adapter au mieux la stratégie de prévention et de prise en charge thérapeutique.

De rares études ont été menées sur le porteur chronique du VHB au Maroc Concernant le génotype, seulement deux études ont été faites [11][28]
D'autres études dans le même sens ont été menées au Maghreb.[12][13]

Nous procéderons à l'analyse des résultats de notre étude puis à leur comparaison avec ceux d'études maghrébines et internationales.

LTATS

En concordance avec la littérature, la découverte du portage de l'Ag Hbs était le plus souvent fortuite (80.5% des cas), ceci pourrait en partie expliquer la prédominance du sexe masculin puisque la majorité des donneurs de sang sont des hommes.

On notera que la plupart des malades (89.5%) étaient des porteurs asymptomatiques ou avaient une hépatite chronique et que seuls sept malades étaient cirrhotiques. Ceci reflète l'histoire naturelle de l'infection.

Le profil mutant et le génotype D étaient largement prédominants. En effet, cette association a été démontrée dans plusieurs études [11][12][13][28]. Vu cette prédominance, une analyse des différents paramètres et leurs éventuelles corrélations avec le génotype ne peut être réalisée. Cependant, il est important de noter que sur les quatre malades de génotype A, aucun n'était asymptomatique, deux avaient une hépatite chronique et deux étaient cirrhotiques, ainsi, une corrélation génotype A et évolution sévère de l'infection pourrait être évoquée, elle nécessiterait néanmoins, beaucoup d'études plus larges pour être fondée et bien élucidée.

II- COMPARAISON AVEC AUTRES ETUDES

Nous procéderons à la comparaison des résultats de notre étude avec d'autres études maghrébines, puis nous rapporterons les données de certaines séries internationales.

La première étude marocaine a été menée par l'institut pasteur de Casablanca en collaboration avec l'institut pasteur de Paris. [11]

Il a été inclus prospectivement sur une période de six mois, allant entre juillet 2007 et juillet 2008 et seulement 77 malades ont pu être génotypés. Ils étaient tous de génotype D.

La deuxième étude marocaine a également été menée par l'institut Pasteur de Casablanca en collaboration avec le laboratoire de Biochimie-Immunologie de la faculté de sciences de Rabat. L'effectif analysé était de 40 malades. [28] Trente-neuf génotypes D et un génotype A ont été retrouvés.

L'étude algérienne a été menée par l'institut Pasteur d'Algérie en collaboration avec le laboratoire de virologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, elle a inclus 75 malades. [12]

Soixante-dix malades étaient de génotype D, quatre malades étaient de génotype A et un seul malade de génotype E.

Enfin l'étude tunisienne faite par le laboratoire d'immunologie de l'Hôpital Charles Nicolle a porté sur 164 malades. [13]

Cent trente neuf malades étaient de génotype D, trois étaient de génotype C. Les génotypes A et B étaient représentés par un seul malade.

La répartition des différents paramètres dans les cinq études est représentée par le tableau VII.

Différents aspects de l'HVB dans les cinq études

Différents paramètres						
	Nbre total	Age moyen	Sexe (H/F)	Cytolyse	Ag HBe (+)	CV (Médiane)
1 ^{ère} série marocaine Ezzikouri et al. (2008)	77	41	40/37	8 (10.4%)	10 (13%)	—
2 ^{ème} série marocaine Sbai et al. (2006)	40	40	25/15	—	0%	—
Série Algérie Khelifa et al. (2008)	75	35	48/27	15 (20%)	10 (13.3%)	3.9log
Série Tunisie Ayed et al. (2006)	164	28.5	117/47	30 (18.3%)	38 (23.2%)	—
Notre étude	67	43	38/29	17 (25.4%)	1 (1.5%)	2339Ui/ml 3.37log

L'âge moyen des malades dans notre série était proche de celui des deux autres séries marocaines (~40 ans). Dans les séries de Khelifa et al.[12] et Ayed et al.[13], il était respectivement de 35 ans et 28.5 ans. Ceci pourrait être expliqué par la fréquence de la transmission verticale qui semble être plus présente en Algérie et en Tunisie qu'au Maroc (en effet, aucun cas de transmission materno-foetale n'a été retrouvé dans notre série, alors que quelques cas ont été rapportés dans les deux séries voisines).

La répartition selon le sexe a montré dans les cinq études une prédominance masculine qui était beaucoup plus marquée dans la série tunisienne avec un sexe ratio de 2.5. Cette prédominance a également été rapportée dans d'autres séries internationales.

La différence de cytolysé n'était pas assez significative, elle était de 25.4% dans notre série, 20% dans la série algérienne et 18.3% dans la série tunisienne.

La plupart des malades étaient porteurs d'un virus mutant. En effet le profil Ag HBe(-) anti HBe (+) variait entre 100% dans la série de Sbai et al. [28] et 76.8% dans celle de Ayed et al. [13] (il était de 98.5% dans notre série).

Les deux séries d'Algérie et de Tunisie ont montré que la présence d'Ag HBe était associée à un âge plus jeune de la maladie et un niveau de réplication virale plus élevé, ce qui est tout à fait cohérent avec l'évolution naturelle de l'infection. Pareils résultats ont été d'ailleurs décrits dans plusieurs autres études.

Ces résultats montrent que l'hépatite chronique B à virus mutant est la forme nettement prédominante au Maghreb. Cette prédominance a été démontrée dans d'autres études récentes partout dans le monde.

La répartition des Mdes en porteurs asymptomatiques, hépatite chronique et cirrhose n'a pu être réalisée que dans les séries de Khelifa et al. [12] et Ayed et al. [13].

Tableau VIII. Répartition des malades en trois groupes (en fonction des stades de l'infection)

Groupes de malades			
	Porteurs asymptomatiques (%)	Hépatite chronique (%)	Cirrhose (%)
Khelifa et al.	21	73.7	5.3
Ayed et al.	19.7	20.5	4.3
Notre étude	43.3	46.2	10.5

Dans la série de Ayed et al., 55.5% des malades n'ont été classés dans aucun des trois groupes. Ils étaient des hémodialysés chroniques, ce qui a constitué un important biais de sélection empêchant une analyse significative des données de l'étude.

Cependant, on notera une certaine concordance entre les résultats des trois séries, ce qui pourrait être expliqué par l'homogénéité épidémiologique du pourtour méditerranéen avec la prévalence du même génotype(D), et donc un même profil évolutif de la maladie.

En effet, Concernant le génotypage, tous les patients de la série de Ezzikouri et al. [11] étaient de génotype D, alors que d'autres génotypes ont pu être isolés dans les autres études. (Tableau IX)

Tableau IX. Répartition des génotypes dans les différentes séries

	Génotypes							
	A	B	C	D	E	F	G	H
Ezzikouri et al. (2008)	0	0	0	77 (100%)	0	0	0	0
Sbai et al. (2006)	01 (2.5%)	0	0	39 (97.5%)	0	0	0	0
Khelifa et al. (2008)	04 (5%)	0	0	70 (93%)	01 (2%)	0	0	0
Ayed et al. (2006)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.83%)	139 (84.75%)	0	0	0	0
Notre série	4 (6.%)	0	0	63 (94%)	0	0	0	0

résultats retrouvés dans notre étude, les quatre séries ont montré une nette prédominance du génotype D,

En plus, l'analyse phylogénétique de ce génotype, réalisé par Ezzikouri et al. [11] et Khelifa et al. [12] a montré qu'il s'agit d'un sous type proche de D2 mais ne correspondant à aucun des sous types figurant sur l'arbre phylogénétique de la GenBank.

Ceci suggère que le génotype D maghrébin a été importé à partir des limites occidentales de son aire de distribution géographique et développé dans le temps pour produire une nouvelle souche subtilement différente des autres (D1, D2, D3, D4). Le séquençage n'ayant été fait que sur le gène S dans les deux séries, il devrait être réalisé sur l'ensemble du génome pour confirmer cette suggestion.

A part la série de Ezzikouri et al., le génotype A a été retrouvé dans toutes les études. Sa prévalence variait entre 0.6% dans la série de Ayed et al. [13] et 6% dans notre série. La présence de ce génotype serait expliquée par son introduction récente à partir de pays où il est prédominant (Europe et Amérique du nord, Afrique subsaharienne, Inde..). En effet, la prévalence du génotype A dans la région maghrébine devrait augmenter dans les prochaines années.

La présence d'autres génotypes, notamment un B et trois C en Tunisie et un E en Algérie pourrait correspondre à des cas isolés importés de zones où ils seraient largement répandus. En effet le géno E a été isolé chez une malade originaire du Mali où il est prédominant.

Dans la série tunisienne, vingt malades (12.19%) étaient infectés par des recombinants de génotypes avec une prédominance de génotype D (15/20; 75%) et C (17/20;85%). Cela semble être étroitement lié à la technique de génotypage. En effet, l'étude tunisienne s'est basée sur la technique PCR-multiplex et

études se sont basées sur le séquençage de la région S qui malgré sa renommée pour le génotypage, ne permet pas de détecter d'éventuelles recombinaisons. Ainsi, il est fort probable que les autres études aient renfermé des recombinants qui n'ont pas été détectés.

Vu l'importante prédominance du génotype D dans toutes les séries, il était impossible d'en tirer d'éventuelles corrélations entre les génotypes et les différents aspects de l'infection.

Dans la littérature rares sont les études qui ont comparé les génotypes A et D, certaines ont suggéré que le génotype D était associé à une évolution plus grave de l'infection, alors que d'autres suggèrent qu'il évolue plus lentement vers l'hépatite chronique. Dans une étude transversale, l'équipe d'Halfon [29] ne retrouve également pas de lien entre les deux génotypes et la sévérité de l'infection.

Mayerat et al. 1999, [30] ont montré que le génotype D avait un faible pouvoir cancérigène. Au Maroc, où le génotype D est largement prédominant, le CHC représente 6% des tumeurs hépatiques (Sebti 1984 [31]), seulement 12.8% des malades qui ont cette tumeur sont porteurs d'Ag HBs (Ezzikouri et al. 2007 [32]). Cependant, Thakur et al. [32] ont trouvé des résultats tout à fait inverses en constatant que le génotype D était associé à une atteinte hépatique sévère et serait un facteur prédictif d'évolution vers le CHC chez les jeunes Mdes indiens. Takeda et al. 2006 [33] ont montré que le génotype A était plus associé à l'HVB aigue que chronique chez les malades japonais.

En effet, le rôle de ces deux génotypes dans la progression de la maladie reste controversé.

De manière générale, diverses études ayant porté sur les génotypes du VHB et l'impact clinique ont montré des résultats assez différents, du fait, une

et loin d'être établie, ce qui nécessite beaucoup plus d'études encore plus larges. Cependant des études émanant de l'Asie, zone de forte endémie, ont démontré de façon pertinente et bien fondée certaines corrélations entre les génotypes B et C et l'évolution de l'HVB.

Une étude taïwanaise menée par Kao et al. en 2000 [35] avait inclus 270 malades répartis en cinq groupes: porteurs asymptomatiques, hépatite chronique active minime, hépatite chronique modérée à sévère, cirrhose et CHC (Tableau X)

Tableau X. Demographic and Clinical Data of 270 HBsAgCarriers With Various Liver Diseases

Diagnosis	No. studied	Sex (M/F)	Age (yr)	ALT (U/L)	HBeAg positivity
Asymptomatic carrier	100	52/48	51 ± 15	19 ± 6	20 (20%)
Chronic hepatitis HAIinfl 4–8 (mild)	30	20/10	36 ± 9	261 ± 176	18 (60%)
HAIinfl 9–18 (moderate/severe)	30	22/8	42 ± 9	606 ± 456*	22 (73%)*
Cirrhosis	30	24/6	46 ± 12	180 ± 159	13 (43%)
HCC					
Age < 50 yr	29	22/7	40 ± 8	67 ± 35	4 (14%)
Age ≥ 50 yr	51	44/7	61 ± 8*	75 ± 30	4 (8%)

HAIinfl, sum of necroinflammatory scores of histology activity index.

* $P < 0.001$ by 1-way analysis of variance.

Les génotypes prévalents étaient le B chez 143 malades (53%) et le C chez 85 malades (32%), quelques cas de génotypes A, F et D ont également été isolés.

La répartition des génotypes en fonction des groupes de patients (Tableau XI) a montré que :

Le génotype C était particulièrement élevée chez les patients atteints de CHC âgés de plus de 50 ans.

- La prévalence du génotype B était surtout élevée chez les jeunes patients de moins de 50 ans ayant un CHC. En plus, 72% des patients ayant ce génotype étaient des porteurs sains ou avaient une atteinte histologique minimale (Knodell modifié entre 4 et 8) alors que 50% des patients de génotype C avaient une hépatite modérée à sévère ou une cirrhose.

- il n'y avait pas de différence significative pour les génotypes restants entre les groupes de malades.

Tableau XI. Distribution of HBV Genotypes in 270 HBsAg Carriers With Various Liver Diseases

Diagnosis	No. studied	HBV genotypes						
		A	B	C	D	E	F	U
Asymptomatic carriers	100	5 (5%)	52 (52%)	23 (23%) ^a	10 (10%)	0	7 (7%)	3 (3%)
Age < 50 yr	46	1 (2%)	24 (52%) ^c	15 (33%)	1 (2%)	0	2 (4%)	3 (7%)
Age ≥ 50 yr	54	4 (7%)	28 (52%)	8 (15%) ^b	9 (17%)	0	5 (9%)	0
Chronic hepatitis								
HALinf 4–8	30	4 (13%)	16 (54%)	7 (23%)	3 (10%)	0	0	0
HALinf 9–18	30	1 (3%)	17 (57%)	12 (40%)	0	0	0	0
HALfibr 0–1	33	3 (9%)	19 (58%)	9 (27%)	2 (6%)	0	0	0
HALfibr 2–3	27	2 (7%)	14 (52%)	10 (37%)	1 (4%)	0	0	0
Cirrhosis	30	0	9 (30%)	18 (60%) ^a	0	0	3 (10%)	0
HCC								
Age < 50 yr	29	1 (3%)	23 (80%) ^c	4 (14%)	0	0	1 (3%)	0
Age ≥ 50 yr	51	1 (2%)	26 (51%)	21 (41%) ^b	1 (2%)	0	2 (4%)	0

HALinf, sum of necroinflammatory scores of histology activity index; HALfibr, sum of fibrosis scores of histology activity index; U, unclassified.
^a*P* < 0.001; ^b*P* = 0.005; ^c*P* = 0.03.

En résumé, on peut dire que la survenue de CHC est associée à un âge précoce dans le génotype B et tardif dans le génotype C qui est caractérisé par une atteinte hépatique plus sévère. En effet, la majorité des porteurs de l'Ag HBs taïwanais sont infectés durant la période périnatale ou la petite enfance,

contracteraient le VHB à un âge plus ou moins sélectique. Cependant, en l'absence de sélection et l'absence de contrôle de facteurs connus carcinogènes, notamment l'aflatoxine limiterait la généralisation des résultats de l'étude.

En plus, la transformation maligne des hépatocytes se fait après plusieurs années d'évolution et vu l'importante fréquence du génotype C chez les malades cirrhotiques, il est raisonnable que la survenue de CHC dans ce génotype augmente avec l'âge.

La survenue de CHC chez les Mdes jeunes non cirrhotiques de géno B reste de mécanisme inconnu.

Enfin, il faut dire que d'autres facteurs tels que l'alcool, l'obésité, l'hémochromatose influencent la progression de l'atteinte hépatique et/ou l'évolution vers le CHC.

Une autre étude taïwanaise menée par « Chu et al. [36] avait montré que le géno C était un facteur prédictif indépendant de réactivation de l'HVB après séroconversion Hbe. Cependant le faible taux de CV chez les Mdes - supposé être le principal facteur d'évolution de la maladie – constituait un obstacle devant la compréhension exacte du mécanisme de cette réactivation.

Une autre étude récente chinoise menée par Chan et al [37], ayant porté sur la relation entre le degré de fibrose hépatique et le génotype a montré que le génotype C est associé à une atteinte plus sévère que le B.

C'est une étude qui a inclus 1106 malades, un algorithme validé de mesure du degré de fibrose a été utilisé pour diviser les Mdes en deux groupes : fibrose minime et fibrose avancée. Sur les 1106 Mdes, 711 (64%) étaient âgés de plus de 40 ans, 370 (34%) étaient Ag Hbe(+) et 386 (35%) avaient des ALAT

Le génotype était comme suit: 524 (49%) génotype B et 502 (51%) génotype C, aucun autre génotype n'a été retrouvé.

La comparaison du degré de fibrose dans les deux génotypes, a montré que 42% des malades de génotype C vs 55% de génotype B avaient une fibrose minime alors que 25 vs 19% avaient une fibrose avancée. La différence du degré de fibrose était plus marquée chez les malades âgés de plus de 40 ans, et les malades Ag Hbe (+). La moyenne d'âge était plus élevée dans le génotype C que le B (41 vs 36 ans). Ces résultats pourraient être expliqués par une séroconversion HBe retardée et une phase de réactivité immune plus prolongée dans le génotype C.

Par ailleurs, Livingston et al. ont mené une étude sur une cohorte de 1536 malades qui étaient découverts porteurs du VHB lors de la campagne de vaccination menée à Alaska entre 1983 et 1987. Les prélèvements de ces malades étaient stockés dans « the Alaska Area Native Health Services/Arctic Investigations Program of the Centers for Disease Control and Prevention serum bank ». L'âge moyen des patients était de 20.5 ans.

Sur les 1276 malades dont le consentement a été obtenu, 1158 ont pu être génotypés. L'âge moyen au moment du génotypage (2007) était de 43.7 ans. Les génotypes isolés étaient A, B, C, D et F. Le suivi régulier, sur plusieurs années, de ces malades a montré que le génotype peut avoir un effet important sur l'évolution de la maladie. En effet, on a remarqué que la séroconversion HBe dans le génotype C survient des décennies bien après celle d'autres génotypes et que ce génotype garde un risque de développement de CHC au fil du temps plus élevé. Dans une autre étude dans la même cohorte, Livingston et al. ont montré que le génotype F était associé à la survenue de CHC à un âge précoce.

s récentes ont montré que le génotype B progresse plus rapidement vers la cirrhose et le CHC que le C, le bénéfice ne semble apparent que pour les malades âgés de moins de 45ans, à terme l'infection par l'un ou l'autre est probablement aussi néfaste. [39] [40]

En conclusion, on peut dire qu'il s'avère évident que le génotype a un effet non négligeable sur le profil évolutif de l'HVB.

La majorité des études ont porté sur les génotypes B et C, puisqu'ils sont les deux largement prédominants en Asie qui est une zone de forte endémie.

Ainsi, on peut dire que le génotype C est associé à une atteinte hépatique plus sévère, ce qui pourrait être expliqué par une phase de réactivité immune très longue et une séroconversion Hbe très tardive.

Les génotype B et F pourraient être associés à la survenue de CHC à un âge jeune.

La relation entre l'évolution de l'infection et des génotypes autres que le B et le C nécessite beaucoup plus d'études pour être bien établie.

Conclusion

L'HVB reste un problème de santé publique dans le monde, nécessitant beaucoup plus d'efforts, notamment en matière de prévention et du traitement.

Depuis l'isolement des huit génotypes, de A à H, nombreuses études portant sur ces génotypes et divers aspects de l'infection ont été menées à travers le monde, surtout en Asie, où l'infection sévit en très forte prévalence.

Notre étude avait pour but de préciser quels sont les génotypes présents au Maroc et de rechercher d'éventuelles corrélations entre ces génotypes et les différents aspects de l'infection par le VHB.

Les deux génotypes retrouvés étaient le A (6%) et le D (94%)

En concordance avec d'autres études menées dans notre pays, Notre étude a clairement démontré que le génotype D est largement prédominant au Maroc, et qu'il est souvent associé au profil mutant du VHB. Les mêmes résultats ont également été retrouvés dans d'autres études maghrébines et méditerranéennes.

Vu l'importante prédominance du génotype D, il était impossible d'en tirer d'éventuelles corrélations entre les génotypes et les différents aspects de l'infection.

Dans la littérature rares sont les études qui ont comparé les génotypes A et D, En effet, le rôle de ces deux génotypes dans la progression de la maladie reste controversé.

A l'inverse, des études émanant de l'Asie, zone de forte endémie, ont démontré de façon pertinente et bien fondée certaines corrélations entre les



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

e l'HVB. En effet, le génotype C est lie à une
évolution plus sévère de la maladie.

RESUME

Thèse n°: 110 Génotypes du virus de l'hépatite B au Maroc : Répartition géographique ; différents aspects et corrélations.

Auteur : Omar Derdabi

Mots clés : Virus de l'hépatite B, génotype, séroconversion AgHBe – Anti HBe.

L'HVB constitue un problème de santé publique dans le monde, on estime à 400 millions le nombre de sujets atteints dans le monde avec un nombre de décès de 02 millions par an.

Malgré l'énorme développement que connaît la recherche scientifique, l'infection par le VHB cache encore beaucoup de mystères. Actuellement, avec l'avènement de nouvelles techniques de biologie moléculaire et leur application en virologie, le virus a été classé en huit génotypes de A à H. Ainsi différentes études sur les corrélations génotype et divers aspects de l'infection ont été menées à travers le monde, surtout en Asie, où l'infection sévit en très forte prévalence.

Le but de notre étude était de préciser quels sont les génotypes présents au Maroc et de rechercher d'éventuelles corrélations entre ces génotypes et les différents aspects de l'infection par le VHB.

Sur les cent trente malades recensés, seuls soixante sept ont pu être génotypés.

Quatre malades (6%) étaient de génotype A alors que soixante trois (94%) étaient de génotype D.

Un seul malade était porteur d'un virus sauvage (Ag HBe(+)) alors que soixante six malades avaient un profil Ag HBe (-) Anti HBe (+), témoignant d'un virus mutant.

En concordance avec d'autres études menées dans notre pays, Notre étude a clairement démontré que le génotype D est largement prédominant au Maroc, et qu'il est souvent associé au profil mutant du VHB. Les mêmes résultats ont également été retrouvés dans d'autres études maghrébines et méditerranéennes.

ABSTRACT

Thesis Number : 110 Hepatitis B virus genotypes in Morocco: geographical distribution; different aspects and correlations.

Author: Omar Derdabi

Key Words: Hepatitis B virus, genotype, Ag HBe – Anti HBe clearance.

Hepatitis B virus is a public health burden. 400 millions patients are infected around the world with two millions deaths per year.

In despite of science development, viral hepatitis B remains a mysterious disease.

Actually, the development of new molecular biology techniques and their application in virology has allowed isolating eight genotypes, from A to H.

Various studies around the world about the correlation between genotype and different aspects of the infection were led, especially in Asia, where the infection is widely spread.

The aim of our study was to determinate which genotypes are present in Morocco and to search eventual correlations between these genotypes and different aspects of the infection.

Only sixty seven patients out of one hundred thirty were successfully genotyped. Four patients (6%) had genotype A whereas sixty three patients (94%) had genotype D. One patient was positive for HBe antigen and sixty six patients were positive for anti HBe antibodies. (mutant virus).

Our study showed that genotype D is widely predominant in our country and that it is highly associated to mutant virus. The same results were found in other national and Mediterranean studies.

ملخص

أطروحة رقم :110 الأنماط الوراثية لفيروس التهاب الكبد "ب" بالمغرب : التوزيع الجغرافي،
مختلف المظاهر وارتباطاتها .

من انجاز الطالب: الدردابي عمر

الكلمات الأساسية : فيروس التهاب الكبد "ب" ، الصنف الجيني ، التحول المصلي من مولد
المضاد Ag HBe إلى مضاد الأجسام Anti HBe .

يشكل الإلتهاب الكبدي "ب" آفة صحية عبر العالم , حيث يقدر عدد المرضى بهذا الداء بأربع مائة
ملايين حالة مع تسجيل مليوني حالة وفاة كل سنة.

رغم التطور العلمي الكبير ما زال هذا الداء يحتفظ بالكثير من الخبايا. وقد مكن تطور علم الأحياء
الجزئية و تطبيقاته في علم الفيروسات من عزل ثمانية أنماط وراثية من "A" إلى "H"
هكذا تم إنجاز عدة دراسات في مختلف أنحاء العالم حول هذه الأنماط وعلاقتها بمختلف مظاهر
هذا الإلتهاب.

كان هدف دراستنا هو تحديد الأنماط الوراثية المتواجدة بالمغرب مع البحث عن علاقات مفترضة
بين هذه الأنماط ومختلف مظاهر التعفن الناتج عن فيروس الإلتهاب الكبدي "ب"
لم يتم التمكن من تحديد النمط الوراثي إلا في سبع و ستين حالة من أصل المائة و الثلاثين التي تم
إدراجها في الدراسة. أربعة مرضى فقط كانوا حاملين النمط الوراثي "A" في حين كان النمط الوراثي
"D" متواجدا لدى ثلاثة وستين مريضا.

كل المرضى الذين تم تصنيفهم كانوا حاملين لفيروس طافر (مضاد أجسام Anti HBe متواجد
في المصل) باستثناء مريض واحد كان حاملا لفيروس متوحش (مولد مضاد Ag HBe متواجد في
المصل).

لقد أثبتت دراستنا أن النمط الوراثي "D" يعد النمط الأكثر انتشارا بالمغرب، كما أثبتت أن هذا
الصنف غالبا ما يكون مقرونا بالفيروس الطافر. هذه النتائج تتماشى مع ما تم تأكيده في دراسات سابقة
وطنية، مغاربية و متوسطة.

Annexe : Fiche technique des hépatites virales B

Dossier n°

Etabli le par Dr.

Profil épidémiologique :

- | | |
|--|----------------------|
| * Nom : | * Prénom : |
| * Date de naissance :/...../..... | * Tél. : |
| * Age : ans | * Profession : |
| * sexe ☐ M ☐ F | |
| * couverture sociale : | |
| * Provenance : - Ville : | |
| - Région : | |
| * Poids : Kg | |
| * Taille : cm | * IMC : |
| * Périmètre ombilical : | |

Mode de transmission probable :

- | | |
|---|--|
| ☐ Sexuelle | ☐ Toxicomanie |
| ☐ Injection parentérale | ☐ Profession à risque |
| ☐ Antécédent d'intervention chirurgicale | ☐ Tatouage |
| ☐ Transfusion | ☐ Soins dentaires non médicalisés |
| ☐ Transmission mterno-fœtale | ☐ Hémodialyse |
| ☐ Atteinte familiale | |
| ☐ Autres (à préciser) | |

Vacciné contre HVB: ☐

Si oui, préciser taux Ac anti HBs :

Circonstances de découverte : * Date :

* lors d'un bilan systématique (malade asymptomatique) ☐

* Ictère : ☐

* Asthénie : ☐

* Douleur abdominale : ☐

* Autres : (à préciser)

Comorbidités :

1- Obésité : ☐ Si oui, BMI =

2- Diabète : ☐

3- Syndrome métabolique :

Périmètre ombilical

Hypertension artérielle

Glycémie à jeun

Taux HDLc

Taux de triglycérides

4- habitudes toxiques :

- Alcoolisme : oui ☐ non ☐ si oui :

Quantité : Type : sevrage : oui ☐ non ☐ si oui, durée :

- Tabagisme : oui ☐ non ☐ si oui, Quantité :

- Autre hépatopathie ou pathologie associée :

- Prise médicamenteuse :

Si oui, Principe actif :

PQ.....

▪ Bilan hépatique :

TP % Albumine :..... Cytolyse : ALATN Cholestase: GGT N
ASAT :..... .N PAL :..... .N
BT :..... .N BD N

Profil sérologique :

Ag HBe ☐
Anti HBe ☐
Anti HBc ☐

Profil virologique :

ADN VHB (PCR en temps réel)

Profil morphologique : (Echographie Abd) :

- Foie :
Taille :..... Homogénéité :..... Reflexion :..... Contours :..... Greffe neoplasique
- Tronc Porte
- Rate :.....
- Ascite
- CVC
- Autres

Profil endoscopique :

- Varices Œsophagiennes : ☐ si oui : Stade :..... Signes rouges : oui ☐ non ☐
- Varices sous cardiales : ☐
- Gastropathie hypertensive : mosaïque ectasie antrale ☐

☐ Par méthode non invasive

Fibrose	Activité	Stéatose (% d'hépatocytes)
F0	A0	< 30%
F1	A1	30 – 70%
F2	A2	> 70%
F3	A3	Non précisée
F4		

Génotype : ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ F ☐ G ☐ H

Conclusion :

.....

.....

Références

- [1] **livre «Une histoire des microbes » par Patrick Berche**, éditions john libbey eurotexts 2007, paris
- [2] **L. F. Barker**; Viral hepatitis, type B. Yale J Biol Med. 1976 July; 49(3): 235–241
- [3] **Yeon soo kim et Hyen sam kang**; Cloning and expression of hepatitis B virus surface antigene gene; Department of microbiology, college of natural science, Seoul National university; January25, 1984.
- [4] **Alan Kay, Fabien Zoulim**; Hepatitis B virus genetic variability and evolution - Virus Research, Volume 127, Issue 2, August 2007, Pages 164-176
- [5] **Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, MiyakawaY, et al.** Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence : comparison of surface antigen subtypes. J Virol 1988;69: 2575–83.
- [6] **Naumann H, Schaefer S, Yoshida CF, Gaspar AM, Repp R, Gerlich WH.** Identification of a new hepatitis B virus (HBV) genotype from Brazil that expresses HBV surface antigen subtype adw4. J Gen Virol 1993;74:1627-32
- [7] **H. Norder, A.M. Courouce and L.O. Magnius**, Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes, *Virology* **198** (2) (1994), pp. 489–503
- [8] **L. Stuyver, S. De Gendt, C. Van Geyt, F. Zoulim, M. Fried, R.F. Schinazi and R. Rossau**, A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness, *J. Gen. Virol.* **81** (Pt 1) (2000), pp. 67–74
- [9] **P. Arauz-Ruiz, H. Norder, B.H. Robertson and L.O. Magnius**, Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America, *J. Gen. Virol.* **83** (Pt 8) (2002), pp. 2059–2073.

Ranger-Rogez, V. Loustaud-Ratti, S. Alain

Genotypes du virus de l'hépatite B Immuno-analyse & Biologie Spécialisée,
Volume 19, Issue 6, December 2004, Pages 330-342

[11] **Ezzikouri et al**; Genotype determination in Moroccan hepatitis B chronic carriers S. Infection, Genetics and Evolution xxx (2008) xxx–xxx

[12] **Caractéristiques des souches virales responsables d'hépatites B chroniques** en Algérie du Nord-Est108 F. Khelifa, V. Thibault / Pathologie Biologie 57 (2009) 107–113

[13] **Khaled Ayed et al**; Hepatitis B virus genotypes and precore/ core-promoter mutations in Tunisian patients with chronic hepatitis B virus infection. Journal of Infection (2007) 54, 291-297

[14] Michel Segondy; Livre Infections virales sexuellement transmissibles

[15] **François Denis et Christian Trépo**; Livre : Virus des hépatites B et Delta

[16] Recommandations de pratiques cliniques de l'EASL. Prise en charge de l'hépatite chronique B.

[17] **C. Trépo, F. Zoulim**; Traitement de l'hépatite B : progrès attendus Gastroentérologie Clinique et Biologique, Volume 33, Issues 8-9, August-September 2009, Pages 811-817

[18] **June Sung Lee et al**. Clevudine Demonstrates Potent Antiviral Activity In The Naive Chronic Hepatitis B Patients , Journal of Hepatology, Volume 50, Supplement 1, April 2009, Page S334,

[19] **J.H. Kim Et Al**. Treatment With Clevudine For 24 Weeks Results In Sustained Antiviral Response Associated With Continued Hbsag Decrease 24 Weeks Post-Treatment In Hbeag-Positive Patients, Journal Of Hepatology, Volume 50, Supplement 1, April 2009, Page S383,

[20] **J. Lamorila, N. Ameziane, J.-C. Deybacha, P. Bouizegarène, M. Bogardc** Les techniques de séquençage de l'ADN : une révolution en marche Immuno-analyse et biologie spécialisée (2008) 23, 260—279

ariability of the S gene of hepatitis B virus:
 Journal of Clinical Virology 32 (2005) 102–112

[22] **Norder H, Courouce AM, Magnus LO.** Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994; 198:489–503.

[23] **Mizokami M, Nakano T, Orito E, Tanaka Y, Sakugawa H, Mukaide M, et al.** Hepatitis B virus genotype assignment using restriction fragment length polymorphism patterns. *FEBS Lett* 1999;450:66–71.

[24] **Naito H, Hayashi S, Abe K.** Rapid and specific genotyping system for hepatitis B virus corresponding to six major genotypes by PCR using type-specific primers. *J Clin Microbiol* 2001;39:362–4 Erratum in : *J Clin Microbiol* 2001 ; 39 : 1686.

[25] **Kirschberg O, Schuttler C, Repp R, Schaefer S.** A multiplex-PCR to identify hepatitis B virus-genotypes A-F. *J Clin Virol* 2004;29:39–43.

[26] **Chemin I, Zoulim F, Merle P, Arkhis A, Chevallier M, Kay A, et al.,** High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol* 2001;34:447–54.

[27] **Stuyver L, Locarnini SA, Lok A, et al.** Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001;33:751–7.

[28] **Amina Sbai et al.** HBV genotypes in Morocco *Journal of Clinical Virology* 38 (2007) 184–185

[29] **Halfon P, Pol S, Bourlière M, Cacoub P.** Les génotypes du virus de l'hépatite B : implications cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques. *Gastroentérol Clin Biol* 2002;26:1005–12.

A., Frei, P.C., 1999. Does hepatitis B virus

genotype influence the clinical outcome of HBV infection? J. Viral Hepat. 6, 299–304.

[31] **Sebti, M.F.**, 1984. Acute viral hepatitis and hepatitis B virus markers in chronic liver disease and primary cancer of the liver. IARC Sci. Publ., pp. 227–236.

[32] **Ezzikouri, S., El Feydi, A.E., Chafik, A., Benazzouz, M., El Kihal, L., Afifi, R., Hassar, M., Pineau, P., Benjelloun, S.**, 2007. The Pro variant of the p53 codon 72 polymorphism is associated with hepatocellular carcinoma in Moroccan population. Hepatol. Res. 37, 748–754.

[33] **Thakur, V., Guptan, R.C., Kazim, S.N., Malhotra, V., Sarin, S.K.**, 2002. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. J. Gastroenterol. Hepatol. 17, 165–170.

[34] **Takeda, Y., Katano, Y., Hayashi, K., Honda, T., Yokozaki, S., Nakano, I., Yano, M., Yoshioka, K., Toyoda, H., Kumada, T., Goto, H.**, 2006. Difference of HBV genotype distribution between acute hepatitis and chronic hepatitis in Japan. Infection 34, 201–207.

[35] **JIA–HORNG KAO et al.** Hepatitis B Genotypes Correlate With Clinical Outcomes in Patients With Chronic Hepatitis B GASTROENTEROLOGY 2000;118:554–559

[36] **Chu, C.M., Liaw, Y.F.**, 2005. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigenpositive patients with normal aminotransferase levels at baseline. J. Hepatol. 43, 411–417.

[37] **Henry Lik–Yuen Chan et al.** Hepatitis B Virus Genotype C Is Associated With More Severe Liver Fibrosis Than Genotype B Clinical Gastroenterology and Hepatology, Volume 7, Issue 12, December 2009, Pages 1361-1366

Clearance of Hepatitis B e Antigen in Patients
and Genotypes A, B, C, D, and F

GASTROENTEROLOGY 2007; 133:1452–1457

[39] **Ding X, Mizokami M, Yao G, Xu B, Orito E, Ueda R, et al.** Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. Intervirology 2001;44:43–7.

[40] **Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, et al.** Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic hepatitis B virus infection in Japan. Hepatology 2001;34:590–4.

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

e 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 أبقر

بسم □ الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ✓ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ✓ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ✓ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- ✓ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ✓ وأن أحافظ بكل مالذي 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.

و □ على ما أقول شهيد



أطروحة رقم:

سنة : 2010

110

الأنماط الوراثية لفيروس الإلتهاب الكبدي "ب" التوزيع الجغرافي، مختلف المظاهر وارتباطاتها

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيد: عمر الدردابي

المزاد في 04 دجنبر 1983 بتطوان

طبيب داخلي بالمركز الإستشفائي ابن سينا الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: فيروس الإلتهاب الكبدي "ب" ، النمط الوراثي ، التحول المصلي:

مولد مضاد AghHBe إلى مضاد أجسام AntiHBe

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد الله السعيد الفايدي

أستاذ في أمراض الكبد والجهاز الهضمي

السيدة: رجاء عفيفي

أستاذة في أمراض الكبد والجهاز الهضمي

السيد: مصطفى بنعزوز

أستاذ في أمراض الكبد والجهاز الهضمي

السيد: ميمون الزهدي

مشرف

أعضاء



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة