



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2008

THESE N° 40

L'APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE ET LE PROFIL EVOLUTIF DU PORTEUR CHRONIQUE DU VHB

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE2008
PAR

Mlle Ibtissam BENNAJMA

Née le 27 Novembre 1981 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Virus de l'hépatite B – Cirrhose – Epidémiologie
Evolution – Hépatite active – Prévention

JURY

Mr. A. ABOUSSAD

Professeur de Néonatalogie

PRESIDENT

Mme. K. KRATI

Professeur de Gastro-Entérologie

RAPPORTEUR

Mme. I. ZRARA

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur agrégée de Médecine Interne

Mr. L. MAHMAL

Professeur agrégé d'Hématologie Clinique

} JUGES

**UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

DOYEN HONORAIRE	: Pr. MEHADJI Badie-azzamann
VICE DOYENS HONORAIRES	: Pr. FEDOUACH Sabah
	: Pr. AIT BEN ALI Said
	: Pr. BOURAS Najib

ADMINISTRATION

DOYEN	: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET COOPERATION	: Pr. Ahmed OUSEHAL
VICE DOYEN AUX AFFAIRES PEDAGOGIQUES	: Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie

Approche épidémiologique et profil évolutif du porteur chronique du VHB

Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOUFALLAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BEN ELKHAIAI	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed	Anesthésie-Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie

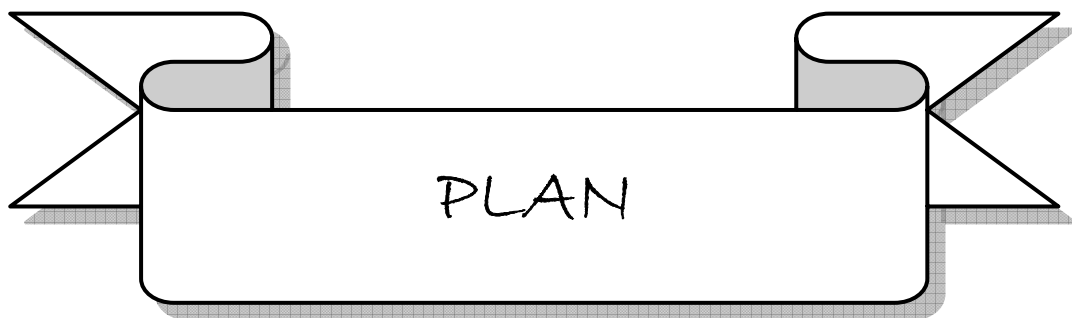
PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie - Pathologique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie - Réparatrice
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo - Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. TASSI	Nora	Maladies - Infectieuses
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie –Mycologie



LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	:	Acide désoxyribonucléique
AFP	:	Alfa foetoprotéine
ALAT	:	Alanines aminotransférases
ASAT	:	Aspartates aminotransférases
CHC	:	Carcinome hépatocellulaire
FOGD	:	Fibroscopie œsogastroduodénale
HTP	:	Hypertension portale
PBH	:	Ponction biopsie hépatique
PCR	:	Polymérase chaîne réaction
TP	:	Taux de prothrombine
VHB	:	Virus de l'hépatite B
VHC	:	Virus de l'hépatite C
VHD	:	Virus de l'hépatite Delta
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine
VO	:	Varices œsophagiennes

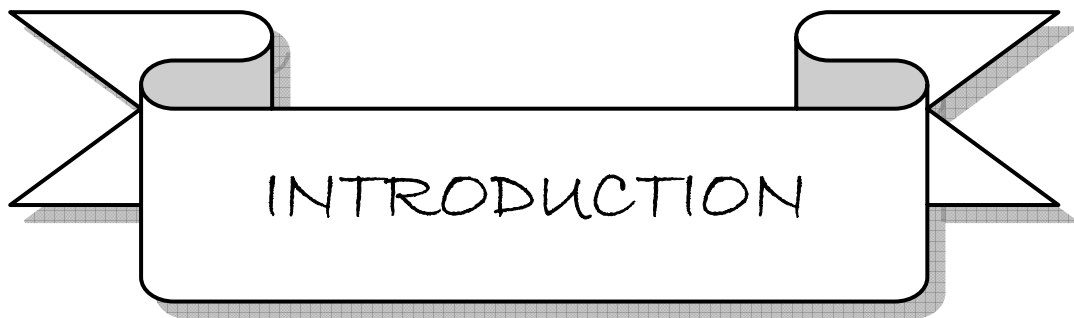


INTRODUCTION.....	01
PATIENTS ET METHODES.....	04
I– Critères d’inclusion.....	05
II– Critères d’exclusion.....	05
III– Origine des informations.....	06
RESULTATS.....	07
I– Données épidémiologiques.....	08
1– Age.....	08
2– Sexe.....	09
3– Facteurs de risque.....	10
4– Antécédents.....	11
II– Données cliniques.....	12
1– Circonstances de découverte.....	12
2– Signes cliniques.....	13
III– Données paracliniques.....	13
1– Marqueurs virologiques du VHB.....	14
1–1 Sérologie virale.....	14
1–2 Charge virale.....	15
2 – Marqueurs du VHC et de l’HIV.....	15
3 –Tests hépatiques.....	16
3–1 Enzymes hépatiques.....	16
3–2 Bilan d’hémostase.....	16
3–3 Electrophorèse des protides.....	16
4– Echographie abdominale.....	17
5– Fibroscopie digestive haute.....	18
6 – Ponction biopsie hépatique.....	18
IV –Profils évolutifs et complications.....	19
1 –Porteurs inactifs.....	19
2 – Hépatite virale active.....	19

3– Immunotolérants.....	19
4– Cirrhose virale B.....	20
5 – Carcinome hépatocellulaire.....	20
V – Infections associées à l’hépatite virale B.....	21
VI – Prise en charge.....	21
1 – Porteurs inactifs.....	21
2 – Hépatite chronique active.....	21
3 – Patients immunotolérants.....	21
4 – Cirrhose virale B.....	21
5 – Carcinome hépatocellulaire.....	22
VII – Evolution.....	22
DISCUSSION.....	24
I – Virologie de l’hépatite B.....	25
1– Classification.....	25
2 – Structure.....	26
3 – Variabilité génétique du VHB.....	30
II – Epidémiologie.....	31
1–Prévalence.....	31
1 – 1 Age.....	34
1 – 2 Sexe.....	34
2 – Modes de transmission.....	34
2– 1 – Transmission parentérale.....	35
2– 2 – Transmission sexuelle.....	37
2– 3–Transmission Périnatale ou maternofoetale.....	38
2–4 –Transmission horizontale.....	40
III – Histoire de la maladie.....	41
IV – Diagnostic positif de l’hépatite chronique B.....	45
1 – Diagnostic clinique.....	45
2 – Diagnostic paraclinique.....	46
2 –1– Marqueurs virologiques du VHB.....	46

a – Marqueur HBS.....	46
b – Marqueur HBc.....	47
c – Marqueur HBe.....	48
d – ADN du VHB.....	50
2 –2– Biologie.....	50
2 –3– Imagerie.....	51
2 –4– Endoscopie.....	52
2 –5– Ponction biopsie hépatique.....	52
V – Profils évolutifs et complications de l'hépatite chronique B	54
1 – Immunotolérants.....	54
2 – Hépatite chronique active.....	55
3 – Porteurs inactifs du VHB.....	56
4 – Cirrhose virale B.....	56
5 –Carcinome hépatocellulaire.....	58
6– Hépatite virale B et virus Delta.....	59
7 – Hépatite virale B et VHC.....	59
8 – Coinfection VHB/ VIH.....	60
VI – Prise en charge.....	61
1 – Traitement de l'hépatite chronique B.....	61
1-1– Objectifs thérapeutiques.....	61
1-2 – Moyens thérapeutiques.....	62
a – Traitement immunomodulateur.....	62
a1– Interféron alpha standard.....	62
a2 – Interféron alpha pégylé.....	62
b – Traitement par les analogues nucléotidiques.....	63
b1 – Lamivudine.....	63
b2 – Adéfovir.....	64
b3 – Autres analogues nucléotidiques.....	64
c – Associations thérapeutiques.....	65
1-3 – Indications thérapeutiques.....	66

2 – Prévention de l’hépatite virale B.....	68
2-1 – Mesures générales de prévention.....	69
2-2 – Vaccination contre le VHB.....	69
2-3 – Immunoprophylaxie anti- HBs.....	71
CONCLUSION.....	73
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	



L'hépatite virale B est l'une des principales maladies infectieuses, elle pose un sérieux problème de santé publique à l'échelle mondiale (1).

Selon l'organisation mondiale de la santé, on estime à 2 milliards le nombre de personnes infectées par le virus, dont plus de 350 millions deviennent des porteurs chroniques et peuvent transmettre le virus pendant des années (1).

L'hépatite virale B est responsable d' 1 million de décès par an. La prévalence du VHB est donc de 5,4 % à l'échelle mondiale (2).

La prévalence de l'infection par le VHB en France est de 0,68 % de la population (2).

Le Maroc se situe dans la zone d'endémie moyenne (2 à 7 %) (3).

Dans notre pays, l'ampleur du VHB au sein de la population générale reste mal connue.

Le portage chronique du VHB est défini par la persistance de l'antigène HBs six mois après l'hépatite aigue. Trois types de profils évolutifs sont identifiés :

- L'immunotolérance ;
- L'hépatite chronique active ;
- Le portage inactif du VHB.

La gravité de l'hépatite B chronique est liée surtout au risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (4).

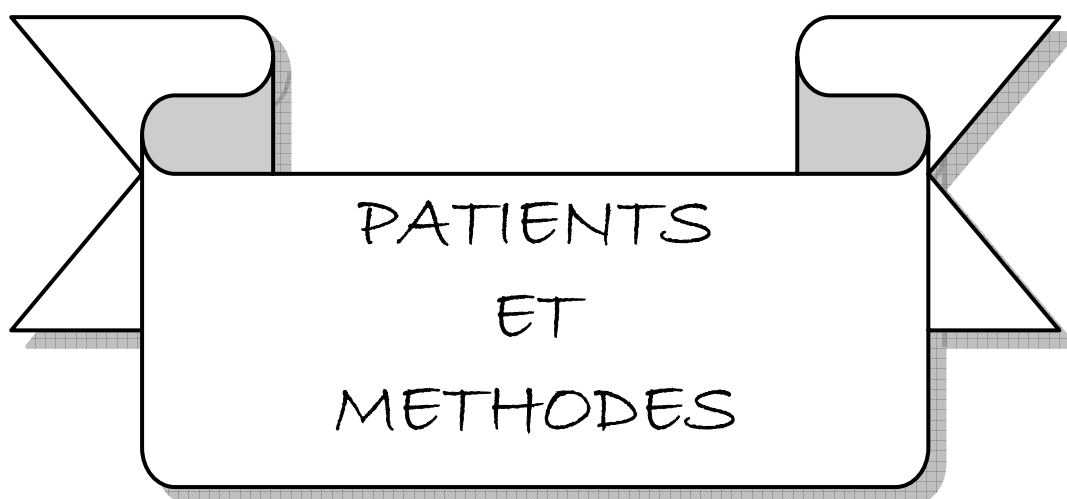
A la lumière de ces données, il s'avère donc impératif d'établir le diagnostic de l'infection par le VHB à un stade précoce et d'instaurer une thérapie efficace et adaptée, permettant de prévenir l'évolution vers un stade évolué.

Pour prévenir l'hépatite B, deux types d'action sont à développer : la vaccination et l'application de mesures de réduction des risques de transmission.

La vaccination contre le VHB s'inscrit dans le cadre d'une politique mondiale de lutte contre le virus dont l'homme est le seul réservoir (2).

Cette politique définie par l'OMS, a pour objectif de réduire le nombre de porteurs de l'Ag HBs ainsi que d'éviter la survenue des complications graves de l'hépatite virale B.

L'objectif de notre travail est de déterminer, à travers l'étude d'une série d'observations de malades porteurs chroniques du VHB, les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs de cette maladie dans notre contexte.



C'est une étude rétrospective, épidémiologique et analytique réalisée au service de Gastroentérologie et d'hépatologie du CHU Mohamed VI de Marrakech de juin 2003 au juin 2007, ayant porté sur 125 patients consultants ou hospitalisés pendant cette période.

I) CRITERES D'INCLUSION :

Tous les malades ayant un portage chronique de l'Ag HBs, ou l'anticorps antiHBc positif, qui étaient hospitalisés ou qui ont consulté durant la période Juin 2003 – Juin 2007.

II) CRITERES D'EXCLUSION :

Nous avons exclu de notre étude :

- Les patients ayant un portage du VHB et n'ayant pas bénéficié de bilan pour préciser le profil évolutif de la maladie.
- Les patients ayant été perdus de vue.

III) ORIGINE DES INFORMATIONS :

Les informations sont recueillies à partir de l'étude de dossiers des patients, exploités selon une fiche préétablie (annexe 1)

Pour analyser ces informations nous avons utilisé le logiciel statistique Epi Info (version6)

Nos patients ont bénéficié d'un bilan pour connaître le profil évolutif et rechercher des coinfections. Il a comporté systématiquement :

- Une sérologie de l'hépatite B (AgHBs – Ac anti HBc (IgG))
 - Une étude de la réplication virale (AgHBe – Ac anti HBe – ADN sérique virale)
 - Une sérologie de l'hépatite C (Ac anti VHC)
 - Une sérologie HIV.
 - Une sérologie VHD.
-

- Un bilan hépatique comportant le dosage des enzymes hépatiques, un taux de prothrombine, une albuminémie.
- Une numération formule sanguine.
- Une échographie abdominale.
- Une fibroscopie digestive haute.
- Un dosage de l'alphafoetoprotéine

Ainsi, en fonction du contexte, nous avons fait :

- Une ponction biopsie hépatique
- Une tomodensitométrie abdominale.
- Une imagerie par résonnance magnétique.

L'évaluation des lésions histologiques est faite selon la classification Métavir (Annexe 2)



I – DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1 – Age

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est 39 ans, avec des extrêmes allant de 12 à 84 ans.

On note un pic de fréquence au niveau de la tranche d'âge 31 – 40 ans. (Figure 1)

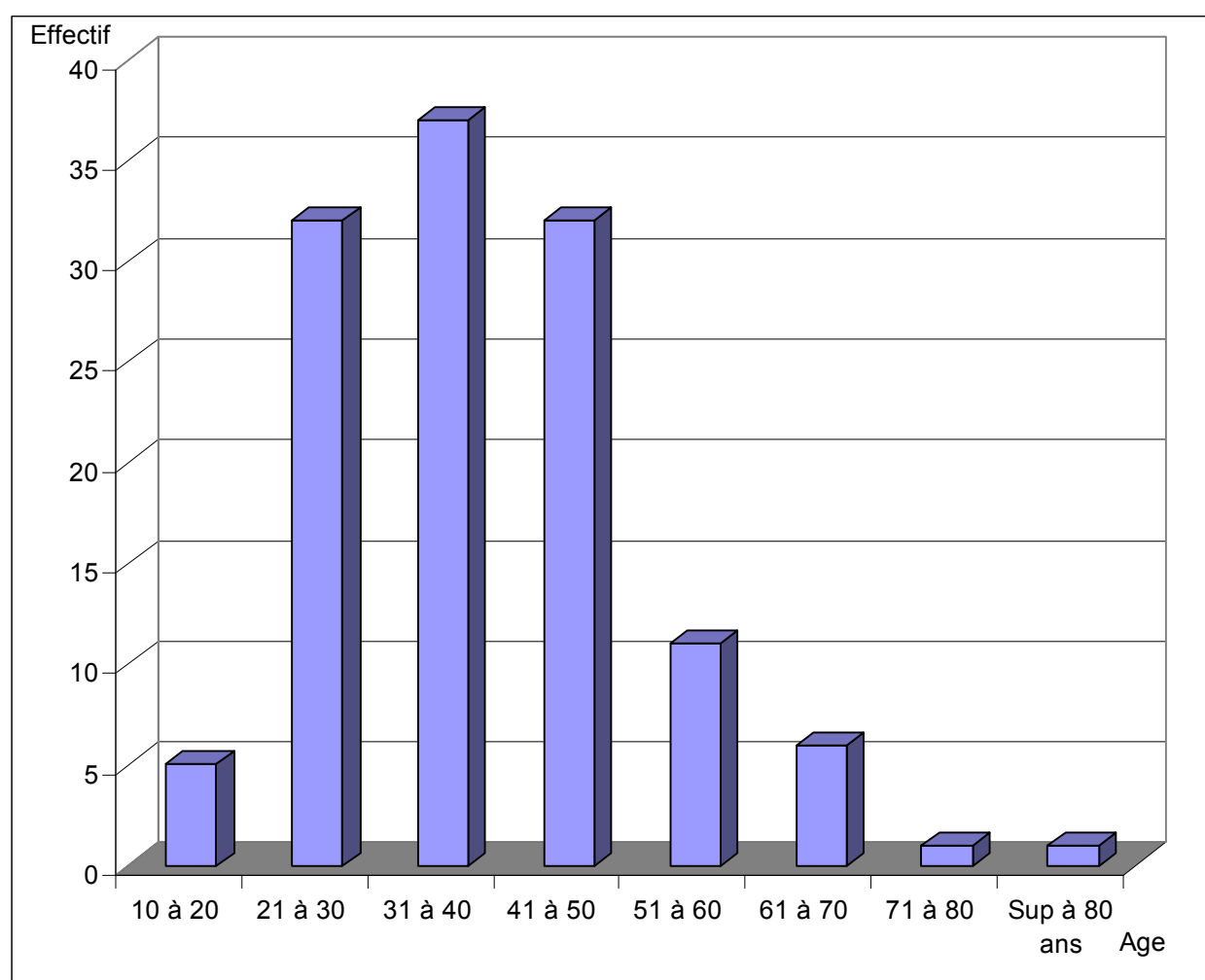


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge

2- Sexe

Parmi 125 patients on compte 91 de sexe masculin (73 %) et 34 de sexe féminin avec un sexe Ratio de 2,68. (Figure 2)

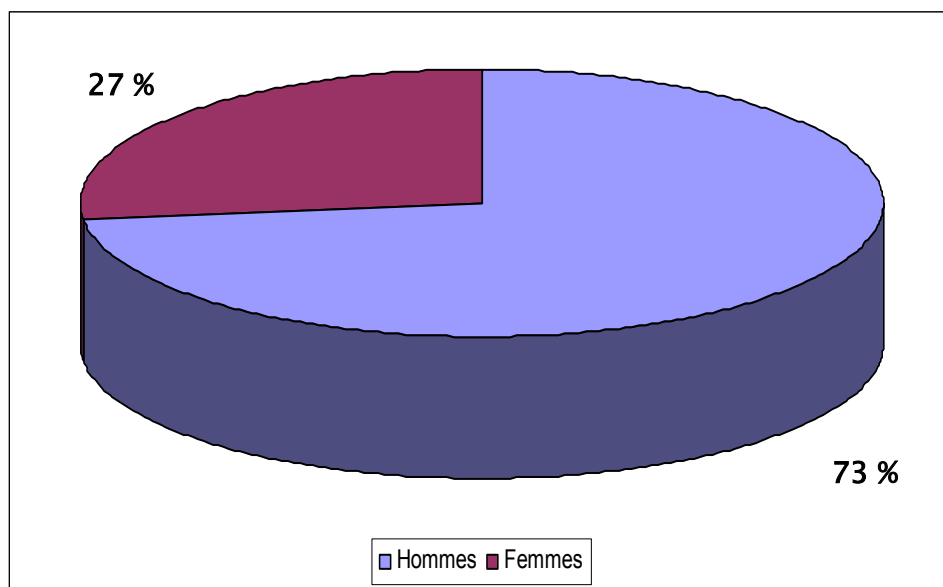


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

3- Les facteurs de risque

L'anamnèse à la recherche d'un facteur de risque dans notre série a montré que (Tableau I)

- 54 cas (43 %) avaient comme facteur de risque des soins dentaires informels ;
- 36 cas (29 %) avaient des rapports sexuels non protégés.

Il y a lieu de noter l'existence de patients ayant deux ou trois facteurs de risque à la fois.

Tableau I : Différents facteurs de risque

Facteur de risque	Nombre	Pourcentage
Soins dentaires informels	54	43
Rapports sexuels non protégés	36	29
Transfusion sanguine	8	6
Curetage à répétition	1	1
Chirurgie	7	6
Plaie suturée	4	3
Toxicomanie intraveineuse	1	1
Seringue à usage multiples	2	2
Cas d'HVB dans la famille	15	12
Tatouage	3	2
Infirmier	5	4
Aide soignante	1	0,8
Pas de facteur de risque évident	48	38

Parmi les patients chez lesquels un facteur de risque a été identifié : (Tableau II)

- 24 cas avaient un délai d'évolution présumé entre 5 et 10 ans ;
- 11 cas avaient un délai d'évolution présumé supérieur à 20 ans

Tableau II : Délai d'évolution présumé

FDR & Date	Nombre	Pourcentage
Entre 0 et 5 ans	11	9
Entre 5 et 10 ans	24	19
Entre 10 et 15 ans	20	16
Entre 15 et 20 ans	8	6
Supérieur à 20 ans	11	9
Non précisé	3	2

4- Antécédents

Nous avons recherché les antécédents de nos patients :

- * 8 cas (6,4 %) avaient un antécédent d'ictère ;
 - * 2 cas (1,6 %) avaient un antécédent d'hématémèse ;
 - * 8 cas (6,4 %) étaient diabétiques.
 - * D'autres antécédents ont été trouvés : tuberculose pulmonaire (3 cas) ; maladie de hodgkin (1 cas), maladie de behcet (1 cas) ; polyarthrite rhumatoïde (1 cas);
 - * 20 cas (16 %) avaient des habitudes toxiques : éthylisme chronique.
 - * 101 cas (80 %) n'avaient pas d'antécédents pathologiques particuliers ;
-

II – DONNEES CLINIQUES

1 – Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte étaient variées, dominées par la découverte fortuite (Tableau III)

Tableau III : Répartition selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Nombre	Pourcentage
Don de sang	74	59
Bilan	15	12
Ascite	9	7
Hématémèse	7	6
Asthénie	6	5
Douleurs abdominales	5	4
Ascite – Douleurs abdominales	4	3
Ictère – Douleurs abdominales	2	2
Asthénie – Ictère	2	2
Méléna	1	1
TOTAL	125	100

2– Signes cliniques

L'examen clinique était normal chez 98 cas (78 %) : (Tableau IV)

Tableau IV: Répartition selon les signes cliniques

Signes physiques	Nombre	Pourcentage
Ascite	17	14
Ictère	15	12
Altération de l'état général	13	10
Splénomégalie	9	7
Hépatomégalie	3	2
Circulation collatérale	2	2
Insuffisance hépatocellulaire	2	2
Hémorragie digestive	1	1
Examen clinique normal	98	78

III– DONNEES PARACLINIQUES

Les patients de notre série ont bénéficié tous d'un bilan pour étudier l'activité biochimique et la réplication virologique du VHB, rechercher une éventuelle coinfection et pour évaluer l'atteinte hépatique.

1 – Marqueurs virologiques de l’HVB

1.1 Sérologie virale : (Tableau V)

Tableau V : Sérologie virale

Sérologie	Nombre	Pourcentage
Ag HBs:		
Positif	117	94
Négatif	8	6
Ac anti HBc:		
Positif	125	100
Ag HBe:		
Positif	15	12
Négatif	110	88
Ac anti HBe:		
Positif	110	88
Négatif	15	12
Ac anti HVC:		
Positif	3	2
Négatif	122	98
Ac anti Delta:		
Négatif	125	100

1.2 Charge virale :

Le dosage de l'ADN viral a été fait chez 108 malades (Tableau VI) :

- 73 malades (58 %) avaient une charge virale inférieure à 10^4 copies/ml ;
- 17 patients (14 %) avaient une charge virale comprise entre 10^4 et 10^5 copies/ml ;
- 15 malades (12 %) avaient une charge virale comprise entre 10^5 et 10^7 copies/ml
- 3 patients (2 %) avaient une charge virale supérieure à 10^7 copies/ml ;

Tableau VI : Charge virale

ADN viral (copie/ml)	Nombre	Pourcentage
$< 10^4$	73	59
$[10^4 - 10^5]$	17	11
$]10^5 - 10^7]$	15	12
$> 10^7$	3	2
Non fait	17	15
Total	125	100,0

2- Marqueurs du VHC et de l'HIV :

L'anticorps anti HVC était positif chez trois patients cirrhotiques.

La sérologie VIH était négative chez 125 patients.

3 – Tests hépatiques

3.1 Enzymes hépatiques

– Transaminases

Le dosage des alanines aminotransférases a été réalisé chez tous les patients, il était normal dans 101 cas (81 %), (Tableau VII) :

Tableau VII : Valeurs des transaminases

ALAT	Nombre	Pourcentage
N	101	81
2N	12	10
>2N	12	10
Total	125	100

– Gamma glutamyl transférase

- 113 (90 %) malades avaient un taux de Gamma glutamyl transférase normal;
- 12 (10 %) malades avaient un taux de Gamma glutamyl transférase élevé;

– Phosphatases alcalines

- 18 (14 %) malades avaient un taux élevé ;
- 107 (86 %) malades avaient un taux normal ;

3.2 Bilan d'hémostase

- 110 (88 %) malades avaient un taux de prothrombine normal ;
- 15 (12 %) malades avaient un taux de prothrombine bas;

3.3 Électrophorèse des protéides

- 111 (89 %) malades avaient un taux d'albumine normal;
 - 14 (11 %) malades avaient une hypo albuminémie.
-

4 – Echographie abdominale

L'échographie abdominale faite chez tous les malades a montré (Tableau VIII) :

- Un aspect normal dans 93 cas (74%)
- Un foie dysmorphique dans 15 cas (12%)
- Des signes d'HTP dans 24 cas (19%)

Tableau VIII : Aspects échographiques

Echographie	Nombre	Pourcentage
Foie dysmorphique	15	12
Foie hétérogène	8	6
Foie stéatosique	4	3
Foie nodulaire	2	1
Splénomégalie	10	8
Tronc porte dilaté	9	7
Circulation collatérale	5	4
Ascite	10	8
Calcification hépatique	1	1
Normale	93	74

5 – Fibroscopie oesogastroduodénale (FOGD)

La FOGD réalisée chez tous les patients, elle a noté des signes d'hypertension portale dans 24 cas (19 %) : à type de varices oesophagiennes dans 21 cas (17 %) et de gastropathie d'HTP dans 3 cas (2 %)

6 – Ponction biopsie hépatique (PBH)

La ponction biopsie du foie a été réalisée chez 29 patients (tableau IX) :

L'étude histologique du prélèvement biopsique a noté une fibrose limitée à l'espace porte F1 dans 8 cas (27 %), une fibrose atteignant la lame F2 dans 11 cas (38 %), une fibrose envahissant le lobule avec des ponts F3 dans 3 cas (11 %).

Tableau IX : Aspects Histologiques

Activité	Fibrose	Nombre	Pourcentage
A0	F0	1	3
A1	F0	3	11
	F1	5	17
	F2	3	11
A2	F0	2	7
	F1	3	11
	F2	8	28
A3	F3	3	11
Stéatose hépatique		1	3

IV – PROFILS EVOLUTIFS ET COMPLICATIONS

1 – Porteurs inactifs :

– Soixante quatorze patients (59 %) de notre série étaient des porteurs inactifs avec un taux d'ADN viral $< 10^4$ copies/ml ou un taux $< 10^5$ copies/ml avec des ALAT normales et un stade F0 à la PBH (Tableau X)

Un délai présumé d'évolution a été évalué dans 32 cas, il a été estimé à :

- Moins de 5 ans chez 3 malades ;
- Entre 5 et 10 ans chez 9 malades ;
- Plus de 10 ans chez 20 malades.

2 – Hépatite virale active :

– Le diagnostic d'hépatite active a été retenu sur la ponction biopsie du foie, l'augmentation du taux des ALAT.

- 17 patients (14 %) avaient une hépatite chronique active à virus mutant.
- 1 patient avait une hépatite chronique active à virus sauvage.

Un délai présumé d'évolution a été évalué dans 15 cas, il a été estimé à :

- Moins de 5 ans chez 2 malades.
- Entre 5 et 10 ans chez 7 malades.
- Plus de 10 ans chez 6 malades.

3 – Patients immunotolérants :

– 5 patients (4 %) étaient des immunotolérants, avec un taux d'ALAT normal, une charge Virale $> 10^5$ copies/ml.

Un délai présumé d'évolution a été évalué dans 5 cas, il a été estimé à :

- Moins de 5 ans chez 3 malades et plus de 10 ans chez 2 malades.
-

4 – Cirrhose virale B :

Parmi les patients de notre série, 26 (21 %) ont été diagnostiqués au stade de cirrhose, avec un âge moyen de 49 ans.

- 19 cas avaient une cirrhose décompensée.
- 7 cas avaient une cirrhose compensée.

5 – Carcinome hépatocellulaire :

Dans notre série, nous avons eu 2 cas de carcinome hépatocellulaire, dont 1 est survenu sur cirrhose (Tableau X) :

Le délai entre le diagnostic de cirrhose et la survenue du carcinome hépatocellulaire a été estimé à 1 an et demi.

Tableau X : Profils évolutifs des patients

	Nbre	ALAT		ADN (copies/ ml)			AgHBe		AchBe	
		N	>2N	≤10 ⁴	10 ⁴ – 10 ⁵	> 10 ⁵	+	-	+	-
Porteur inactif	74	74		67	7			74	74	
Immunotolérant	5	5				5	5			5
Hépatite active à virus mutant	17	11	6		9	8		17	17	
Hépatite active à virus sauvage	1	1				1	1			1
Cirrhose compensée	7	6	1	2		2	7			7
Cirrhose décompensée	19	13	6	3		2	2	17	17	2
Carcinome hépatocellulaire	2	1	1		1			2	2	

N : Normal (+) : Positif (-) : Négatif

V – INFECTIONS ASSOCIEES A L'HEPATITE B

Une coinfection par l'hépatite virale B et C a été notée chez trois patients cirrhotiques.

La coinfection par le virus de l'hépatite B et le virus Delta ou le VIH n'a pas été retrouvée chez nos patients.

VI – PRISE EN CHARGE

1 – Porteurs inactifs :

Une surveillance des taux d'ALAT tous les 3 mois et de l'ADN viral tous les 6 mois à 1 an puis tous les 2 ans.

Un dépistage du carcinome hépatocellulaire par l'échographie abdominale et l'AFP.

2 – Hépatite chronique active :

Le diagnostic d'hépatite chronique active a été confirmé par la ponction biopsie du foie, ainsi un traitement antiviral a été indiqué chez 17 malades :

- L'interféron pégylé pour 14 malades.
- La lamivudine a été indiquée dans 3 cas mais n'a été prise que dans 1 cas.

3 – Patients immunotolérants :

- Une surveillance des ALAT tous les 3 mois.
- Un dépistage du CHC.

4 – Cirrhose virale B :

*** Cirrhose décompensée :**

- Traitement antiviral :

2 patients atteints de cirrhose en décompensation oedématoascitique ont été traités par lamivudine.

- Traitement des complications :

16 malades atteints de cirrhose avec décompensation oedématoascitique ont bénéficié d'un traitement à base de diurétiques (furosémide + aldactone).

Une ponction évacuatrice avec perfusion d'albumine a été faite chez 3 patients.

7 patients présentant une hémorragie par rupture de varices oesophagiennes (VO) ont bénéficié d'une ligature de VO avec mise en route d'un traitement bêtabloquants.

* Cirrhose compensée :

-2 patients atteints de cirrhose compensée avec charge virale $> 10^5$ copies/ml ont été traités par Interféron pégylé.

- Un dépistage de CHC.

5 – Carcinome hépatocellulaire :

- 2 malades avaient un carcinome hépatocellulaire :

Une radiofréquence a été indiquée dans 1 cas, la chirurgie dans l'autre cas.

VII – EVOLUTION

L'évolution a été appréciée sur un délai variant de 6 mois et 66 mois.

1 – Porteurs inactifs :

Parmi 74 patients suivis, 9 cas (7 %) ont présenté une réactivation retenue devant l'augmentation des taux de transaminases et l'augmentation de l'ADN viral, la ponction biopsie du foie a été réalisée chez 3 parmi eux, elle a montré des stades d'activité et de fibrose : A2F2 dans 2 cas et A3F3 dans 1 cas.

2 – Patients atteints d'hépatite active :

Les 14 patients traités par l'interféron ont bien répondu, avec rechute dans 1 cas après 2 ans.

Parmi les 3 patients traités par Lamivudine, seul un patient a eu le traitement par Lamivudine pendant 1 an.

3 – Immunotolérants :

– Le taux de transaminases est resté normal chez 4 patients après 12 mois de suivi, seul un a présenté une réactivation avec élévation des ALAT.

4 – Patients cirrhotiques :

*** Evolution sous traitement antiviral :**

– Sous lamivudine (cirrhose décompensée) :

Les 2 patients traités ont eu une régression de l'ascite avec des taux d'ADN $< 10^5$ copies/ml. Parmi ces 2 patients un a développé un CHC multifocal après 2 ans d'évolution.

– Sous Interféron pégylé (cirrhose compensée) :

Un taux d'ADN $< 10^4$ copies/ml a été noté chez les 2 patients traités.



I- VIROLOGIE DE L'HEPATITE B

1- Classification :

Le virus de l'hépatite B, est un virus enveloppé à ADN, appartenant à la famille des hépadnaviridae : « hépa » signifie tropisme hépatocytaire et « DNA » indique que le virus contient l'ADN (5).

2 - Structure :

L'examen au microscope électronique des sérums des patients infectés par le VHB montre trois types de particules (fig 1), (fig 2) :

- Des particules sphériques, ou sphérules, très nombreuses de 22 nm de diamètre.
- Des tubules, ou filaments, de même diamètre mais allongés mesurant jusqu' à 230 nm (6).
- Des particules sphériques plus rares mais plus grandes, dites particules de Dane, mesurant 42 nm de diamètre, qui représentent le virion complet ou la particule infectieuse du virus. Elles comportent une partie centrale, ou core, correspondant à la nucléocapside et une partie périphérique correspondant à l'enveloppe (6).

2 - 1 – L'enveloppe virale :

L'enveloppe du VHB est de nature lipoprotéique. Elle est composée essentiellement d'une protéine, de 226 acides aminés, appelée l'antigène de surface (AgHBs) qui forme 80% de la composition de l'enveloppe en association avec une double couche phospholipidique.

L'AgHBs n'est pas infectieux en lui-même mais c'est l'antigène viral le plus important : **quantitativement** parce que c'est l'antigène le plus abondant dans les sérums infectés, **cliniquement** car c'est sur sa détection dans le sérum que repose le diagnostic de

l'hépatite B, et **fonctionnellement** puisque les anticorps qu'il suscite, confère une protection contre une éventuelle infection ultérieure (1,6).

Par ailleurs, l'enveloppe virale est composée de deux autres protéines : Pré-S1 et Pré-S2 qui interviennent dans la phase de liaison et de pénétration de virus dans l'hépatocyte.

2 - 2 – Le core viral :

Le core viral, appelé également « nucléocapside », est formé d'une protéine disposée en hexagone autour de l'ADN du VHB.

La nucléocapside contient l'antigène du core (AgHBc) et l'antigène « e » (AgHBe) (6).

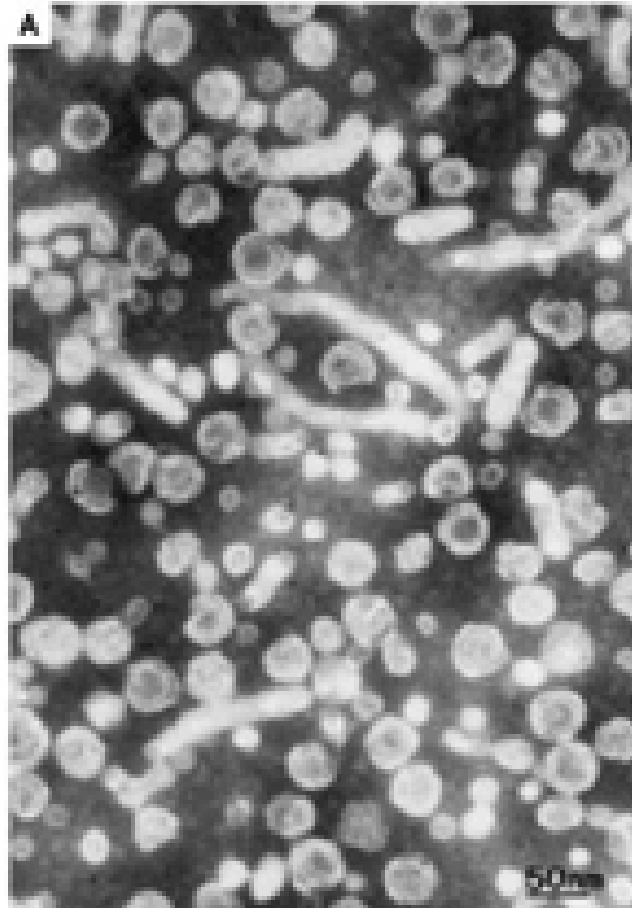
2 - 3 – Le génome viral :

Le génome du VHB est constitué d'un ADN circulaire, bicaténaire partiellement simple par inégalité de ses deux brins (fig 3) :

- Le brin négatif L (-) est le brin le plus long, contient des gènes codant pour toutes les protéines virales : structurales (protéines de surface et protéine du core) et fonctionnelles répliquatives (ADN polymérase, protéine X)
- L'autre brin, dit brin positif S (+), est court avec une longueur et une constitution génique variable. Cette variabilité permet de définir différents génotypes du virus.

Le génome viral contient quatre régions codantes (fig 3) :

- La région S qui code pour les protéines de surface (AgHBs, protéine pré-S1, protéine Pré-S2)
 - La région C qui code pour deux protéines : l'AgHBe et l'AgHBc.
 - La région P qui code pour l'ADN polymérase.
 - La région X qui code pour la protéine X qui jouerait un rôle dans la régulation de la réplication virale et dans l'oncogenèse de l'hépatocarcinome.
-



**Figure 1 : Photographie en microscopie électronique
des différentes particules virales de l'hépatite B (6)**

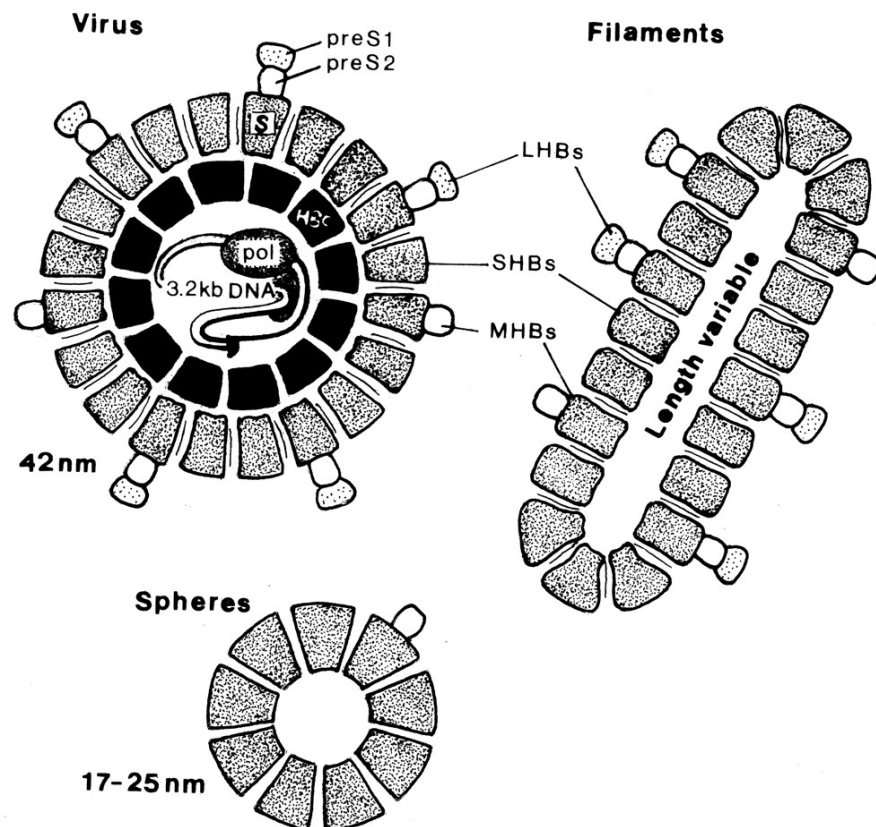


Figure 2 : Représentation schématique des particules virales de l'hépatite B (7)

3 – Variabilité génétique du VHB :

3- 1 – Les génotypes du VHB :

Le virus de l'hépatite B a été classé en huit génotypes viraux dénommés de A à H. ces génotypes sont hétérogènes en terme de distribution géographique, d'évolutivité de l'hépatopathie et de réponse thérapeutique. Ainsi le génotype A est présent en Europe du Nord et en Afrique, les génotypes B et C sont retrouvés en Asie (Chine, Vietnam, Indonésie, Japon). Ailleurs, le génotype D reste le plus fréquent dans le bassin méditerranéen (9).

Le génotype E est présent en Afrique, alors que le génotype F est prédominant en Amérique du sud (9).

Le génotype G a été retrouvé en Amérique du nord et en Europe, alors que celui récemment identifié (H) est présent en Amérique centrale (9).

Une étude cohorte prospective menée à Hong Kong a évalué l'impact de l'hépatite virale B et des génotypes du VHB sur le développement de carcinome hépatocellulaire, parmi 1006 patients atteints d'hépatite chronique B suivis pendant 7 ans, 86 (8,5%) malades ont développé un CHC (10), le génotype B a été retrouvé chez 330 patients, et le génotype C chez 439, le génotype C était associé à un risque élevé de CHC dans cette étude (10).

Une étude marocaine a analysé les différents génotypes du VHB chez 91 patients porteurs chroniques de l'AgHBs, le génotype D était présent chez 77 cas, la mutation précore a été détectée chez 86% des patients (11).

3 - 2 – Mutations virales :

Au cours de la réplication du virus de l'hépatite B, l'étape de la transcription inverse est une source d'erreur transcriptionnelle. Des mutations peuvent ainsi être introduites dans le génome viral (12).

a – Mutations de la région pré- core :

Ce sont des mutations ponctuelles du gène du core empêchant la synthèse et la sécrétion de l'AgHBe (70). La mutation la plus courante et la plus souvent étudiée est la substitution de la base azotée G par A au niveau du nucléotide 1896 de la région pré-core (12).

b – Mutants S :

Les rares mutations qui se produisent dans la région hydrophile de l'AgHBs , cible de la réponse immunitaire humorale de l'hôte au VHB , confèrent aux variants du VHB un net avantage sur le plan de la survie. Elles ont été documentées dans de nombreuses régions du monde, mais sont le plus souvent observées chez des nourrissons d'origine asiatique (12)

Les mêmes mutations se produisent aussi chez les greffés du foie qui reçoivent l'immunoglobuline anti- HBs (IgHB) (12).

c – Mutants de l'ADN polymérase :

Des mutations dans le domaine catalytique de l'ADN- polymérase (ADN-P), l'enzyme responsable de la réplication virale, ont été décrites en association avec l'administration de certains analogues nucléotidiques notamment dans le cas de la lamivudine et le famciclovir (13).

d – Autres mutations :

Des mutations affectant la région du core et la région X ont été décrites (13).

II – EPIDEMIOLOGIE

1 – Prévalence

L'hépatite virale B est l'une des principales maladies infectieuses, elle pose un sérieux problème de santé publique à l'échelle mondiale (1).

La prévalence des porteurs du virus de l'hépatite B varie entre 0,1% et 2% dans les pays de faible endémie (USA, Canada, L'Europe de l'Ouest, L'Australie..), et entre 3 à 5% dans les pays de prévalence moyenne (pays méditerranéens, le Japon, L'Asie centrale, Le Moyen Orient et L'Amérique du Sud) et entre 10 à 20 % dans les pays à haute prévalence (L'Asie du sud, la Chine, l'Afrique subsaharienne) (14).

Le Maroc se situe dans la zone d'endémie moyenne (2 à 7 %), (fig 4).

Dans notre contexte rares sont les études évaluant la prévalence de l'hépatite virale B dans la Population générale.

L'exploitation des résultats des examens effectués sur les dons de sang pour une période de 5 ans, montre que la prévalence de l'hépatite B au niveau des centres de transfusions au Maroc est de 3 à 4 % (15).

Une enquête nationale a été menée en Chine en 2002, a montré que le taux de portage de l'AgHBs est de 9% dans la population générale (16).

Une nouvelle enquête a été réalisée de 2003 à 2004 en France, l'estimation de la prévalence du portage de l'antigène HBs était de 0,68 % (17).

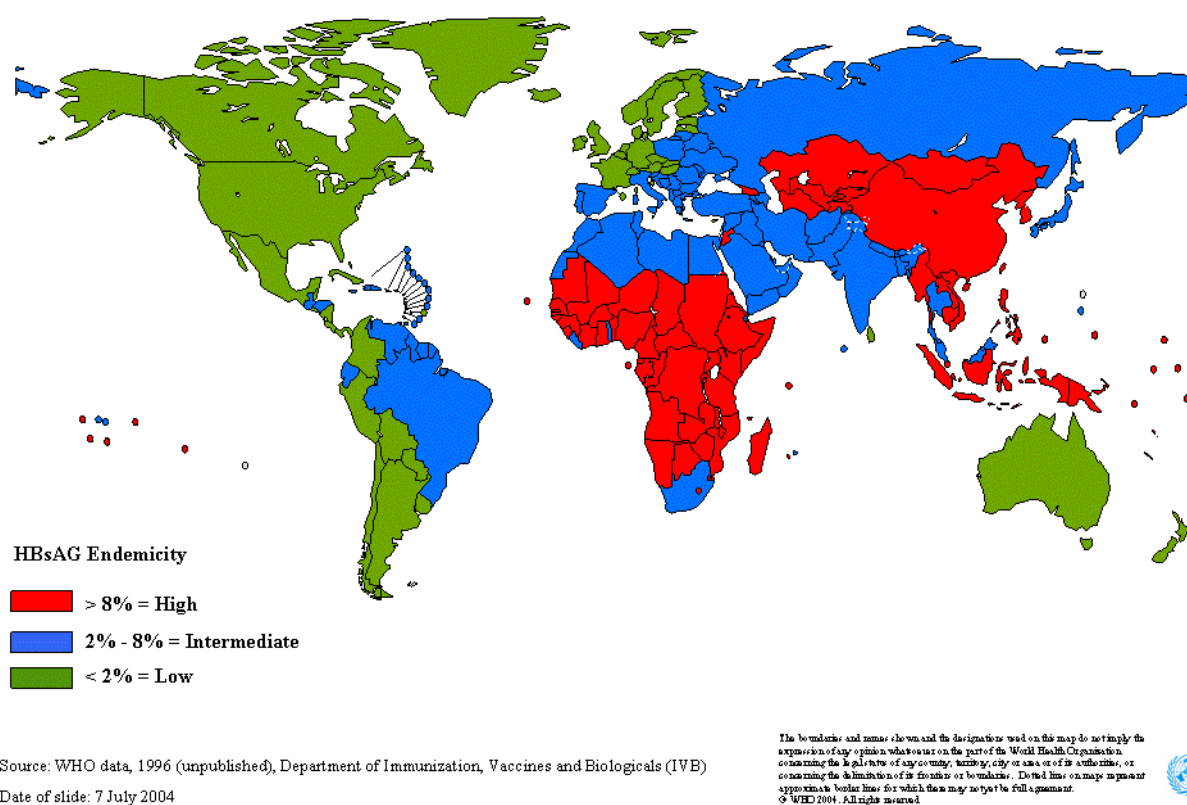


Figure 4 : Distribution géographique de la prévalence de l'hépatite B dans le monde (3)

1-1 Age

Plusieurs études ont montré que l'hépatite virale B touche une population jeune.

Cadranel a évalué les caractéristiques épidémiologiques, cliniques chez 1166 patients porteurs chroniques de l'AgHBs, consultant auprès de 58 centres hospitaliers en France, l'âge moyen des malades était de 41 +/-15 ans (18).

L'âge moyen des malades dans une série allemande incluant 250 cas d'hépatite chronique B était de 40,5 ans (19).

Dans notre série l'âge moyen des malades est de 39 ans.

1-2 Sexe

Dans notre série, la majorité (73%) des porteurs chroniques du VHB est de sexe masculin, ceci correspond aux données de la littérature, en effet les hommes sont plus porteurs du virus que les femmes, que se soit dans les pays de haute endémicité comme la Chine (20) ou dans les pays de faible endémicité comme la France (17).

Une étude italienne faite entre 1994 et 1999 a montré que l'hépatite virale B touche une population jeune, avec une prédominance masculine (72,6%) de sexe masculin contre 27,4% de sexe féminin (21).

2-Modes de transmission :

En raison de la forte charge virale, les infections dues au VHB sont particulièrement contagieuses. Dix fois plus que les infections dues au virus de l'hépatite C et cent fois plus que les infections dues au virus d'immunodéficience humaine (2).

La transmission du VHB est parentérale, sexuelle, maternofoetale et horizontale (intrafamiliale) (2).

Les modes de transmission du VHB varient selon les zones géographiques d'endémicité.

La transmission périnatale est prédominante dans les pays de haute prévalence, la transmission horizontale est répandue dans les régions de prévalence intermédiaire, tandis que

les rapports sexuels non protégés et la toxicomanie intraveineuse chez les adultes sont les modes de transmission prédominants dans les pays de faible prévalence (1).

2 -1 -Transmission parentérale :

La contamination parentérale a lieu avec des aiguilles souillées, des instruments mal stérilisés, la toxicomanie intraveineuse, la transfusion sanguine et les piercing (2).

a- La transmission transfusionnelle :

– La transmission de l'hépatite B par les produits sanguins et leurs dérivés est devenue rare depuis l'introduction en routine du dépistage de l'AgHbs dans le sang des donneurs (2).

– Au Maroc, le dépistage est devenu systématique sur tous les dons de sang depuis 1988 (15).

– Une étude cohorte prospective à propos de l'hépatite B post transfusionnelle a été menée à Taiwan, Elle a montré que parmi 327 receveurs de sang suivis après 6 mois de leur transfusion sanguine, ils ont identifié cinq (1,5%) des receveurs de sang qui ont développé l'hépatite B une semaine après transfusion sanguine, et trois (0,9%) parmi eux ont eu une séroconversion en anti-Hbc indiquant une hépatite B aiguë (22).

Dans les pays en voie de développement, la transmission de l'hépatite B par transfusion sanguine demeure un problème de santé publique car le dépistage de l'hépatite B n'est pas souvent réalisé (23).

Dans notre série, 6 % de malades avaient un antécédent de transfusion sanguine.

b - La transmission parentérale chez le personnel soignant :

– Le risque de contracter une hépatite virale B chez les personnels de santé est cinq fois celui de la population générale (2).

La transmission est parentérale accidentelle par contact ou projection cutanée (sur peau lésée) ou muqueuse direct avec les liquides biologiques contenant le virus, ou indirecte avec des objets ou instruments souillés (2).

Une étude s'est intéressée au risque d'infection par le virus de l'hépatite B chez 311 participants (personnels de santé) à l'Uganda, un dosage des marqueurs de l'hépatite B a été effectué : – l'AgHBs était positif chez 28 (9%) et l'Ac antiHBs chez 120 (38,6%).

- L'anticorps anti HBc (Ig G) était positif chez 174 participant (56%).
- une notion de piqûre accidentelle par des aiguilles souillées a été rapportée par 77% des personnels de santé (24).

Dans notre étude, six malades sont des personnels de santé (cinq infirmiers et une aide soignante), avec un antécédent de piqûre accidentelle chez 1 patient.

Le risque de développer une hépatite virale B après un accident exposant au sang d'un patient contaminé a été estimé à 30% en milieu de soins (5% si le produit infectant est AgHBe négatif et 43% s'il est AgHBe positif) (2).

c - La toxicomanie intraveineuse :

- C'est le mode de transmission prédominant dans les pays occidentaux (2).
 - La toxicomanie intraveineuse entraîne la contamination, par le biais d'échange de seringues souillées entre les toxicomanes (2).
 - Une étude récente menée par Roy et Coll démontre que la prise de drogues injectables augmente le risque de contamination par l'hépatite B par 4,5 (IC à 95%) (25).
 - Roy et Haley ont étudié les différents facteurs de risque de l'hépatite B chez 437 participants jeunes âgés de 14 à 25 ans à Montréal, la toxicomanie intraveineuse a été rapportée chez 45,8% des patients, occupant ainsi la première place parmi les modes de transmission (26).
 - En France, le réseau sentinelle a mené une étude sur 6 ans, elle a montré que la toxicomanie intraveineuse occupe 19 % des modes de transmission par le VHB. C'est la deuxième cause après la transmission sexuelle (27).
 - Une étude allemande prospective a estimé le risque de transmission de l'hépatite B par toxicomanie intraveineuse à 17,7 % (28).
 - Dans notre série, une malade a rapporté la notion d'injection de drogues par voie intraveineuse.
-

d- Autres modes de transmission :

– La transmission du VHB peut se faire également par le biais d'instruments souillés ou mal stérilisés lors de soins dentaires, d'endoscopie, d'interventions chirurgicales (2).

– Une étude italienne faite entre 1994 et 1999, avait comme objectif d'estimer le risque d'hépatite virale B associé à chaque type de chirurgie ou d'intervention invasive a montré que l'infection par le VHB a été fortement associée à des interventions chirurgicales abdominales, gynéco obstétricales et soins dentaires avec un pourcentage de 1,7%, 2,8%, 2,5% respectivement (21).

– La transmission par du matériel médicochirurgical souillé a occupé dans notre série la première place parmi les modes de contamination par le VHB. 43 % de nos patients ont eu une notion de soins dentaires informels. 6 % de nos malades avaient subi une intervention chirurgicale. Trois malades ont un tatouage et un malade a une notion d'injection intramusculaire par des seringues à usage multiple.

2 -2 La transmission sexuelle :

– La transmission sexuelle est fréquente dans tous les pays, mais elle constitue le mode de contamination le plus fréquent dans les régions de faible prévalence (2).

– Ce risque de transmission sexuelle liée à la présence du VHB dans le liquide séminal et les sécrétions vaginales, peut varier de 30 à 80 % pour le VHB, contre 0,1 à 10 % pour le VIH (2).

– Roy et Haley ont étudié les facteurs de risque de l'hépatite B chez des patients jeunes à Montréal, ils ont noté que 24,5 % étaient engagés en prostitution et 8,7 % ont rapporté des rapports sexuels avec des partenaires ayant une hépatite non spécifiée (26).

– Une étude hollandaise a été menée pendant la période 2000–2005, 7352 cas d'hépatite B ont été signalés, 16 % avaient une hépatite B aigue et 80 % une hépatite chronique. Parmi ceux atteints d'hépatite B aigue, 34 % avaient des antécédents de rapports homosexuels ou bisexuels, et 25 % des rapports hétérosexuels (29).

– pour notre série, 29 % de malades ont eu des rapports sexuels non protégés, ainsi ce mode de transmission occupe la deuxième place après les soins dentaires informels.

- La sérologie du conjoint de quatre de nos malades était positive.
- Une étude canadienne avait comme objectif de déterminer les différents facteurs de risques liés à l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), les résultats sont présentés dans le tableau (I) (25) :

TABLEAU I : Facteurs de risque de l'hépatite B au Canada et dans notre série

Facteurs de risque	Etude canadienne (%)	Notre série (%)
– Toxicomanie intraveineuse	34	1
– Relations hétérosexuelles multiples	24	29
– Relations homosexuelles masculines	7,3	–
– Porteur du VHB dans la famille	2,4	12
– Transfusion sanguine	2,4	6
Interventions chirurgicales	2,4	6

2-3 La transmission périnatale ou verticale :

C'est le mode de transmission prédominant dans les pays à forte endémie. Cette fréquence élevée de contamination verticale du VHB est probablement liée à la haute prévalence (40 à 50 %) de l'AgHBe chez les femmes en âge de procréer dans les régions de forte endémie (2).

– Le risque de transmission verticale est élevé (plus de 70%) si l'infection par le VHB a lieu durant le troisième trimestre de la grossesse (30).

– Le risque de transmission est fonction du statut répliatif de la mère lié à la présence de l'antigène (AgHBe) dans le sérum (30).

L'incidence de transmission mère-enfant de l'hépatite B a été évaluée lors d'une étude en Côte d'Ivoire recrutant 380 femmes au dernier trimestre de grossesse, dont 332 avec leurs nouveaux nés. L'incidence de transmission périnatale était de 32,8 %. Cette fréquence était significativement plus élevée chez les nouveaux nés de mères AgHBe positif comparativement à ceux de mères AgHBe négatif (66,7% versus 26,9%) (30).

L'infection par le virus de l'hépatite B est caractérisée par un risque de passage à la chronicité qui varie selon l'âge d'acquisition de l'infection :

- chez les nouveaux nés et les enfants âgés de moins d'1 an infectés par le VHB, le risque de développer une hépatite chronique est de 90 %, pour les enfants d'un âge compris entre 1 et 5 ans, le risque est d'environ 30 %, et pour ceux âgés de plus de 5 ans et les adultes, ce risque est faible aux alentours de 2 % (1).

- Le dépistage de l'antigène HBs est obligatoire en France au cours du 6^{ème} mois de grossesse :

En cas de positivité une sérovaccination systématique du nouveau né est mise en place.

La protection de l'enfant est de 100 % si la mère présentait un ADN viral faible en fin de grossesse (<150 pg /ml) et moindre (de l'ordre de 70 %) si la mère présentait un taux plus élevé d'ADN viral (31).

Dans le cas d'une infection chronique de la mère par le VHB, l'allaitement ne doit pas être déconseillé, même en cas de forte contagiosité supposée (présence de l'antigène HBe ou de l'ADN viral dans le sérum) si l'immunoprophylaxie contre le VHB est correctement exécutée à la naissance. Dans cette situation, en effet, aucune étude publiée n'a montré une aggravation du risque de transmission du VHB à l'enfant (32).

Dans une étude réalisée à Taiwan par Beasley et al, l'antigène HBs était indétectable par des techniques radio-immunologiques dans le lait de 32 mères porteuses chroniques du VHB.

Avant l'utilisation de l'immunoprophylaxie, l'allaitement n'accroissait pas l'incidence de la transmission du VHB : dans une population Taïwanaise, où plus de 50 % des mères porteuses chroniques de l'AgHBs étaient AgHBe positif, l'AgHBs était présent dans le sérum à l'âge de 11

mois en moyenne dans 45 cas sur 92 (49%) en cas d'allaitement contre 29 cas sur 55 (53%) chez les enfants nourris au biberon (32).

- Dans notre série aucun cas de transmission périnatale n'a été signalé.

2-4 La transmission horizontale :

- La transmission horizontale est possible par la salive, la sueur, les larmes et les urines.
 - Elle peut se faire à partir d'objets usuels (rasoirs, brosses à dent, coupe ongles) au sein d'une même famille ou dans le cadre d'un habitat collectif. D'où la nécessité de vacciner L'entourage d'une personne infectée.
 - Une étude canadienne a estimé le risque de transmission intrafamiliale à 2,4 % (25).
 - La transmission horizontale semble particulièrement importante en Afrique Subsaharienne, le contagage se fait entre les enfants de bas âge et les vecteurs de transmission sont les petites quantités de sang ou de salive transmettant le virus à la faveur d'excoriations cutanées ou des érosions muqueuses (33).
 - Dans une étude chinoise incluant 183 porteurs chroniques de l'hépatite B, 56 (30%) patients ont rapporté un antécédent familial d'hépatite B (34).
 - Une étude menée à Lyon pendant 2 ans a déterminé les différents risques liés à l'infection par le VHB (fig 5) :
-

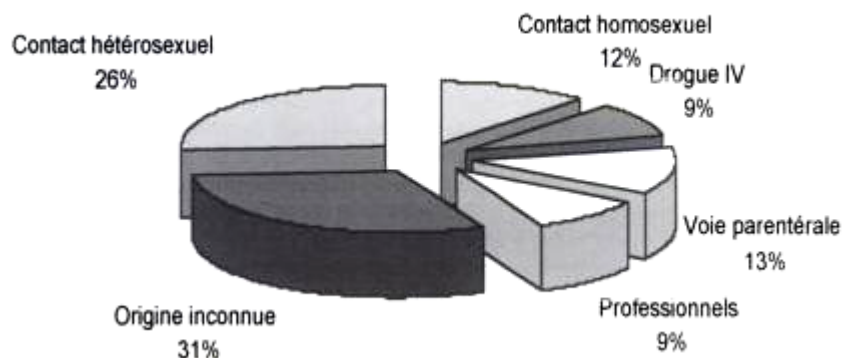


Figure 5 : Facteurs de risque des hépatites virales B dans l'agglomération de Lyon entre 1990 et 1992 (5)

III- HISTOIRE DE LA MALADIE :

Différentes études cliniques ont permis de bien démontrer les différentes phases de l'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB (fig 6) :

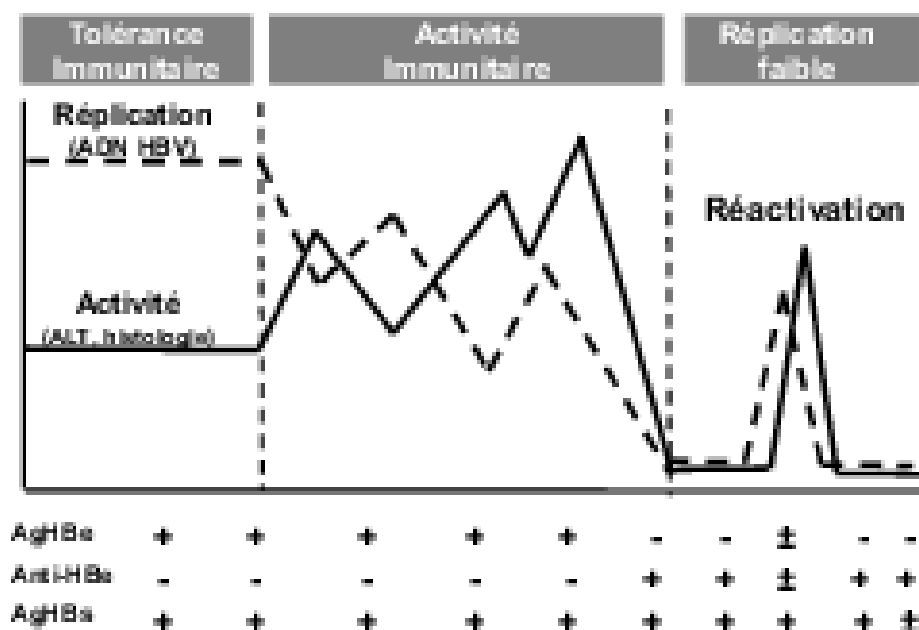


Figure 6 : Histoire naturelle de l'hépatite chronique B (35)

1-Phase d'immunotolérance :

La première phase de l'hépatite chronique B se caractérise par une tolérance immunitaire, avec une réplication virale intense (AgHBe positif, ADN viral positif) et pas ou peu de lésions hépatiques, impliquant donc une activité des aminotransférases normale et un foie normal ou subnormal à la biopsie hépatique (fig 7)

Dans cette situation, la biopsie hépatique n'est, à priori, pas recommandée (6).

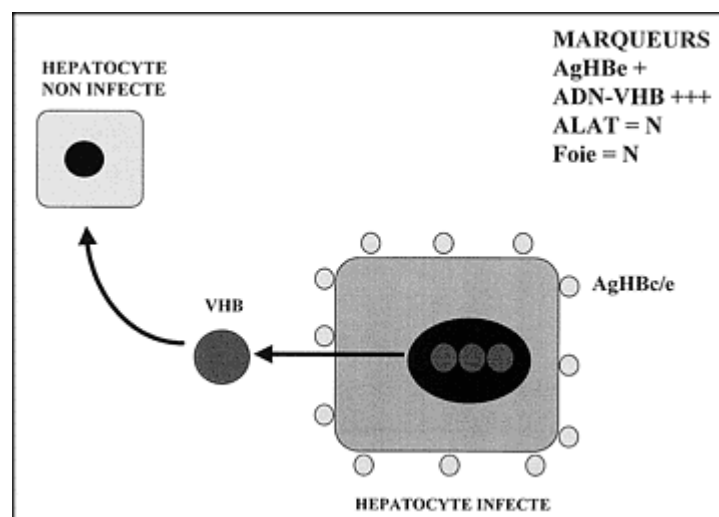


Figure 7 : Phase de tolérance immunitaire (35). (N : normal)

2-Phase d'hépatite chronique B :

Cette phase est caractérisée par la présence d'une réplication virale qui diminue (AgHBe positif, ADN viral circulant positif de façon plus faible) associée à une réponse immunitaire contre le VHB caractérisée par l'augmentation de l'activité des aminotransférases et la présence de lésions inflammatoires intrahépatiques (fig 8)

Dans cette situation, si la réponse immunitaire n'est pas assez vigoureuse pour éliminer tous les hépatocytes répliquant le VHB, un équilibre s'installe entre la réplication virale et la réponse immunitaire et des lésions d'hépatite chronique s'installent de façon durable (6).

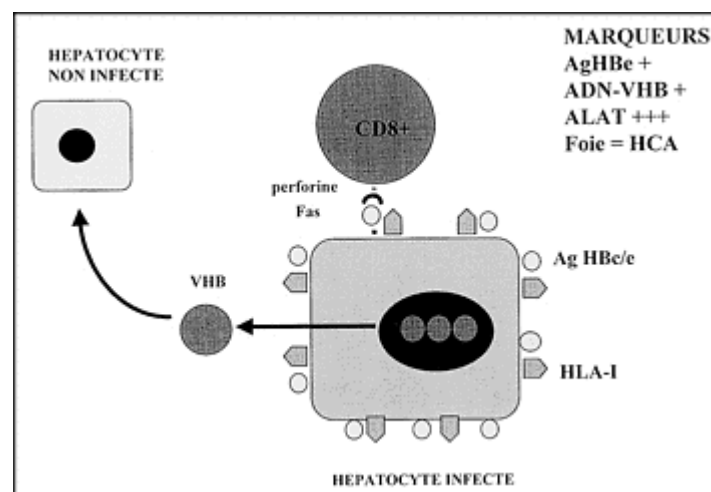


Figure 8 : Phase de clairance immunitaire (35).
(HCA : hépatite chronique active)

2 -1 L'Hépatite chronique antigène HBe positif (virus sauvage)

Elle se définit par la présence persistante de l'AgHBs associé aux deux marqueurs de la multiplication virale : L'AgHBe et l'ADN du VHB et une élévation des ALAT avec des lésions hépatiques.

Lorsque l'antigène HBe est positif, la majorité des malades ont plus de 10^5 génomes/ml et pour la plupart un nombre de génomes d'environ 10^8 génomes de VHB /ml avec une charge virale qui reste stable. Seuls 10 à 15 % des porteurs de l'AgHBe ont moins de 10^5 génomes /ml (36). Dans notre série, 1 malade avait une hépatite chronique B active à Ag HBe positif.

2 -2 L'Hépatite chronique antigène HBe négatif :

Elle également appelée hépatite virale B à mutant pré-C mais en réalité, elle peut être liée soit à la présence d'une mutation située dans la région pré-C du génome viral, entraînant l'arrêt de la transcription de l'antigène HBe, soit d'une mutation située dans la région promotrice du core entraînant une diminution de la sécrétion de l'AgHBe. Ainsi la réplication virale est présente alors que l'AgHBe est négatif et l'anticorps anti HBe est positif.

Ces mutations sont plus fréquemment observées chez les malades infectés par un génotype D du VHB et originaires du bassin méditerranéen, mais elles peuvent aussi être associées aux autres génotypes du VHB (36).

Elle se distingue de l'hépatite chronique antigène HBe positif (virus sauvage) par une charge virale fluctuante avec des phases prolongées d'inhibition de la réplication virale alternant avec des phases de réactivation aboutissant à une exacerbation de la maladie (37).

Dans notre série, 17 malades (14%) avaient une hépatite active à virus mutant.

3-Porteur inactif du VHB (porteur asymptomatique) :

Cette situation est caractérisée par la normalité des transaminases sur plusieurs examens successifs, la présence de l'anticorps anti HBe, une charge virale faible habituellement estimée entre 10^3 et 10^5 copies/ml (fig 9)

Les porteurs inactifs du VHB ont une échographie abdominale normale et si une biopsie hépatique est réalisée, on retrouve un foie normal ou des modifications minimales. Toutefois la biopsie du foie n'est pas requise pour faire ce diagnostic (36).

Une étude française portant sur 1166 porteurs chroniques de l'hépatite B, consultant auprès de 58 centres hospitaliers a montré que : 29% des patients étaient des porteurs inactifs du VHB (18).

Dans une étude italienne, 66 % des patients étaient porteurs inactifs du VHB, 15 % avaient une hépatite chronique à virus mutant (38).

Dans notre série, 74 (59 %) étaient porteurs inactifs du VHB, 17 (14 %) avaient une hépatite active à virus mutant.

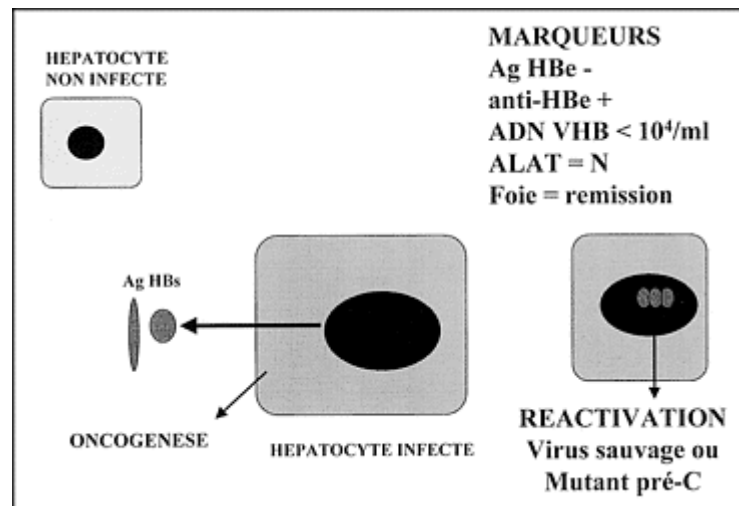


Figure 9 : Phase de portage inactif (35)

IV – DIAGNOSTIC POSITIF DE L’HEPATITE CHRONIQUE B

1 – Diagnostic clinique :

L’hépatite chronique B est le plus souvent asymptomatique (90% de cas). Sa découverte est fortuite dans la grande majorité des cas, au cours d’un bilan de santé, d’un don de sang, ou à l’occasion d’un dépistage dans des groupes à risque (toxicomanes, détenus, hémodialysés...) (1).

Elle peut être découverte également devant une symptomatologie atypique à type d’asthénie, d’hépatalgies, d’arthralgies ou troubles dyspeptiques (1).

Le diagnostic de l'hépatite chronique B peut être porté à un stade avancé de cirrhose décompensée, à l'occasion d'une complication (hémorragie digestive, encéphalopathie) ou encore devant des signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale (39).

Ailleurs, la découverte de l'infection chronique par le VHB peut être faite lors de la surveillance évolutive de l'hépatite aiguë B en notant la persistance de l'AgHBs au delà de six mois (39).

La découverte de l'hépatite virale B chez nos malades a été faite fortuitement, lors d'un don de sang (59%), ou lors de la réalisation d'un bilan (12%)

La majorité de nos patients avait un examen clinique normal (78%), 14% avaient une ascite, 12 % un ictère, 7 % une splénomégalie et 2 % une hépatomégalie.

2-Diagnostic paraclinique :

2 -1 Marqueurs virologiques de l'hépatite virale B :

a- Marqueur HBs :

a1 Antigène HBs :

L'antigène HBs correspond à l'antigénicité liée aux protéines de l'enveloppe virale. C'est le marqueur sérologique essentiel à tout diagnostic de l'infection par le VHB.

L'antigène HBs apparaît précocement au cours de l'infection par le VHB. Il est détectable deux à quatre semaines avant la phase d'état de la maladie et reste détectable en moyenne quatre à six semaines (39).

La disparition de l'AgHBs avec l'amélioration clinique et la normalisation des transaminases signe la guérison de l'infection. En revanche, la persistance de cet antigène au delà de six mois dans le sérum définit le portage chronique du VHB.

Dans notre série, 117 malades avaient un antigène HBs positif.

a2 Anticorps anti-HBs :

Les anticorps anti-HBs sont des anticorps neutralisant du VHB, ainsi la négativation de l'AgHBs avec l'apparition des anti-HBs permet d'affirmer l'élimination virale et la guérison définitive.

L'AgHBs et l'ac anti HBs peuvent être détectés conjointement dans de rares cas d'hépatite chronique ou d'hépatite fulminante. (39)

b -Marqueurs HBc :

b1 Antigène HBc :

Cet antigène correspond à l'antigénicité liée aux protéines du core viral, il n'est pas détecté dans le sérum. Sa recherche se fait par immunohistochimie sur une biopsie hépatique qui n'est pas de pratique courante (39).

b2 Anticorps anti-HBc :

Ce sont des anticorps d'apparition très précoce. Ils sont présents à la phase d'état de l'infection, ils restent détectables des années après la guérison, voire à vie.

Le caractère durable des Ac anti-HBc en fait le marqueur de choix pour témoigner d'un contact avec le VHB.

La présence d'anticorps de la classe des IgM permet d'affirmer le caractère récent et aigu de l'infection. Ces IgM sont remplacées en quelque mois par des anticorps de la classe des IgG (immunoglobulines G). Ainsi, une sérologie AgHBs positive avec négativité des IgM anti-HBc affirme le caractère chronique de l'infection (39).

Dans notre série, l'anticorps anti HBc IgG était positif chez 125 cas.

c- Marqueurs HBe : antigène HBe et anticorps anti-HBe

L'AgHBe sérique est un marqueur indirect de la réplication du VHB. Cet antigène correspond à l'activité antigénique d'une protéine circulante codée par la région C (nucléocapside) (39).

La séroconversion HBe avec la disparition de l'AgHBe et l'apparition de l'anticorps correspondant s'accompagne d'une diminution de l'ADN viral sérique et signe l'arrêt de la réplication virale (40).

Cependant, dans certains cas, en raison d'une mutation sur le gène pré-core, l'activité virale peut persister en l'absence de l'AgHBe (40).

La mutation la plus courante et la plus souvent étudiée, est la substitution de la base azotée G par A au niveau du nucléotide 1896 de la région précore. La mutation de ce gène au niveau du codon stop empêche la traduction de la protéine responsable de l'antigénicité HBe (40).

En France, 70% des malades pris en charge sont infectés par un virus mutant pré-C (41).

Une étude Française a comparé les caractéristiques des malades ayant un AgHBe négatif par rapport à ceux avec AgHBe positif (Tableau II) : (42)

TABLEAU II : Caractéristiques épidémiologiques, biochimiques, et histologiques des patients ayant un AgHBe positifs et ceux avec AgHBe négatifs

	AgHBe négatif Nombre=625	AgHBe positif Nombre =240
Age	46	41
Sexe masculin (%)	67	73
ALAT		
- < 2N (%)	85	70
- > 5N (%)	1	7
ADN sérique (copies/ml)	10 ⁴	10 ⁶
PBH		
- score d'activité (N, %)	1,6	1,5
- score de fibrose	2,4	2,2
- cirrhose (%)	30,5	20,4

Dans notre série, 110 malades avaient un AgHBe négatif et 15 un AgHBe positif.

Une étude menée à Hong Kong incluant 350 malades atteints d'hépatite chronique B, 69% avaient un AgHBe négatif contre 31% ayant un AgHBe positif. Ceux avec sérologie AgHBe négative étaient significativement plus âgés que ceux avec sérologie positive.

Le taux d'ALAT était normal chez la majorité des patients AgHBe négatif par rapport à ceux AgHBe positif (63% contre 38%). Cependant la proportion de signes cliniques de cirrhose était similaire (15% contre 18%) (43).

Au cours de l'hépatite chronique B, le système Ag-Ac HBe va permettre de faire une distinction entre l'infection par le virus sauvage et celle par le variant pré-core, fréquente dans le bassin méditerranéen et en Asie. Pour cela, il est indispensable de surveiller les autres marqueurs de la réplication virale notamment l'ADN du VHB (40).

d- L'ADN viral sérique :

La détection de l'ADN viral dans le sérum est le meilleur marqueur de la réplication virale qui témoigne de la présence de la production de virions infectieux par le foie (39).

L'ADN est détectable par des techniques quantitatives. Les unes utilisent des techniques d'amplification du signal (ADN branché), les autres (plus sensibles) une amplification de la cible (PCR). Le seuil de détection de l'ADN du VHB varie selon les techniques (39).

Une étude rétrospective avait pour objectif de déterminer la valeur seuil de l'ADN du VHB correspondant à la clairance de l'AgHBe, et la valeur utile pour différencier le stade de portage inactif et celui de l'hépatite chronique B active. Une mesure de l'ADN viral par PCR a été réalisée chez 165 patients chinois atteints d'hépatite chronique B (44).

Parmi les patients à AgHBe positif, 89% avaient un taux d'ADN viral supérieur à 10^5 cop /ml.

Le niveau moyen d'ADN était 1000 cop /ml chez les patients ayant un AgHBe négatif.

Le niveau d'ADN sérique décroît par une moyenne de 1000 lors d'une séroconversion de l' AgHBe(44).

Dans notre série, 59 % des malades avaient un ADN viral sérique inférieur à 10^4 copies /ml, un ADN viral a été compris entre 10^4 et 10^5 copies /ml chez 11 % des malades, et entre 10^5 et 10^7 copies /ml chez 12 % des cas.

2 -2 Biologie :

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

En cas d'hépatite chronique virale, la valeur de l'ALAT sérique est habituellement supérieure à celle de l'ASAT, au stade de cirrhose, le rapport ASAT/ ALAT s'inverse et devient

supérieur à 1. Plusieurs études ont souligné la forte spécificité (80 à 100 %) d'un rapport ASAT/ ALAT > 1 pour le diagnostic de cirrhose, la sensibilité de ce signe restait cependant habituellement médiocre. De plus, ce signe ne peut pas être utilisé en cas de maladie alcoolique du foie du fait de l'augmentation habituellement prédominante de l'ASAT sérique dans cette situation, même lorsque les lésions histologiques sont minimales (45).

Au stade de cirrhose, les anomalies biologiques les plus communes sont : l'hypoalbuminémie, l'hypergammaglobulinémie, un bloc bêta gamma, une baisse du taux de prothrombine, une anémie ou thrombopénie ou pancytopenie (46).

En cas de carcinome hépatocellulaire, il est possible d'observer une élévation de l'alpha-foetoprotéine. Cependant, cette protéine a une sensibilité et une spécificité médiocres. Elle est peu sensible pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire, car dans les petits carcinomes, elle n'est augmentée que dans 20% des cas environ. Elle n'est spécifique que pour les valeurs très élevées, supérieures à 500 ng /ml. Elle peut être augmentée en l'absence de carcinome hépatocellulaire, en particulier en cas de cytolyse (46).

Une étude allemande incluant 250 porteurs chroniques de l'antigène HBs a montré que le taux des ALAT était normal chez 140 (56%) patients (19).

Un taux d'ALAT a été normal chez 81 % de nos patients, et supérieur à 2 fois la normale chez 10 % des patients.

Le taux de prothrombine était compris entre 70 et 100 % chez 110 cas (88%), et était inférieur à 70 % chez 15 cas (12%).

2-3 Imagerie :

L'échographie hépatique au stade d'hépatite chronique est normale. Au stade de cirrhose, elle peut montrer :

- Des signes directs : une hypertrophie du lobe caudé, une hétérogénéité diffuse du parenchyme hépatique et une surface nodulaire diffuse.
- Des signes d'hypertension portale : ascite, splénomégalie, circulation collatérale et dilatation de la veine porte (2).

Le principal but de l'échographie hépatique est de vérifier l'absence de carcinome hépatocellulaire.

L'échographie abdominale a montré un aspect normal chez 92 malades (74%) de notre série.

2 - 4 Endoscopie :

La présence de varices oesophagiennes a une valeur prédictive positive de 98% pour le diagnostic de cirrhose ; par contre ; son manque de sensibilité expliquerait une valeur prédictive négative élevée, 39% dans une étude ancienne (47).

Dans une étude française récente, la performance diagnostique des varices oesophagiennes pour le diagnostic de cirrhose était de 77% (47).

2-5 Ponction biopsie du foie :

❖ Intérêt :

La ponction biopsie du foie est d'un intérêt capital dans le bilan de l'hépatite chronique B.

D'abord, elle permet de confirmer le diagnostic d'hépatite chronique active en montrant des lésions hépatiques évolutives de trois types : la nécrose hépatocytaire, l'infiltration Inflammatoire et la fibrose hépatique. Elle permet également d'évaluer l'activité de l'hépatite chronique B, et de poser rationnellement les éventuelles indications thérapeutiques (39).

❖ Contre Indications de la ponction biopsie hépatique transpariétale :

- Les troubles de la coagulation
- Un obstacle biliaire extra- hépatique
- L'angiocholite et les anastomoses biliodigestives
- L'ascite
- Les kystes parasitaires
- Le foie cardiaque
- L'amylose
- L'impossibilité de disposer d'une transfusion sanguine (48).

❖ Limites :

Quelle que soit la méthode de quantification histologique de la fibrose, la fiabilité de la biopsie hépatique est loin d'être absolue, tout particulièrement pour ce qui concerne le

diagnostic de cirrhose : en cas de cirrhose, le taux de faux négatifs a été estimé à 24 % en moyenne, lorsque la biopsie est réalisée par voie transpariétale.

Des fluctuations notables d'échantillonnage expliquent les discordances, en relation à la fois avec la petite taille du prélèvement et avec le caractère très hétérogène de la fibrose. Enfin, la biopsie hépatique constitue un examen invasif, associé à des douleurs dans 20 % des cas, à des complications sévères dans 0,5 %, avec une mortalité liée à l'acte qui peut atteindre 0,1% (49).

❖ Résultats :

Les lésions hépatiques sont cotées selon leur intensité et selon leur étendue dans le parenchyme hépatique (espace porte, lobule hépatique, veine centrolobulaire) et la somme de ces cotations définit l'indice d'activité histologique qu'on exprime soit par le score de Métavir soit par le score de Knodell (50).

❖ Autres méthodes non invasives pour évaluer la fibrose et l'activité :

♦ Fibrotest :

Le Fibrotest combine cinq paramètres sériques (alpha2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, gamma GT et bilirubine totale) et est ajusté sur l'âge et le sexe.

Il a une bonne performance diagnostique pour différencier les hépatites minimes ($F \leq 1$) des hépatites ayant une fibrose sévère ($F \geq 3$). Dans les stades intermédiaires, le fibrotest doit être interprété avec plus de précaution et la biopsie hépatique reste particulièrement utile (51).

Une étude récente a été réalisée concernant la place des marqueurs sériques de fibrose (fibrotest) dans l'hépatite chronique B. Cette étude montre que ce test permet de bien distinguer les malades ayant une fibrose minime à modérée ($F0 - F2$) de ceux avec fibrose avancée ($F3 - F4$) (score METAVIR). Par contre, ce test ne permet pas de bien discriminer d'une part le stade F1 du stade F2, et d'autre part le stade F3 du stade F4 (51).

♦ Fibroscan :

L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (FibroScan) est une approche physique directe permettant d'évaluer la fibrose hépatique en mesurant le degré d'élasticité du foie, à l'aide d'une sonde d'échographie modifiée (52).

Il existait une bonne corrélation entre les valeurs d'élasticité du foie et le degré de la fibrose, évaluée selon la classification Métavir (52).

L'intérêt de la combinaison du Fibroscan et du Fibrotest a été récemment suggérée pour détecter la progression de la fibrose chez les malades atteints d'hépatite chronique B, dans une étude, 266 malades infectés par le VHB parmi lesquels 100 étaient des porteurs inactifs, l'utilisation combinée du Fibroscan et du Fibrotest permettait d'éliminer l'existence d'une fibrose significative ($\geq F2$) chez près de 80 % des porteurs inactifs (52).

V-PROFILS EVOLUTIFS ET COMPLICATIONS DE L'HEPATITE CHRONIQUE B :

1-Patients immunotolérants

Une étude française s'est intéressée au profil évolutif de 40 patients porteurs chroniques de l'AgHBs en phase d'immunotolérance pendant une période de sept ans(53).

Tous les malades inclus avaient des taux d'ALAT normaux, un ADN du VHB supérieur à 10^7 copies/ml.

A la biopsie hépatique : la moitié des malades avaient un stade de fibrose (F0) ; et l'autre moitié un stade de fibrose minime (F1).

L'activité histologique était nulle chez 38 patients et stade (A2) chez 2 patients.

Parmi les 31 malades qui étaient suivis :

- 6 cas ont évolué vers la phase de portage inactif,
 - 3 cas ont évolué vers la phase d'hépatite chronique active,
 - 3 cas ont eu une élévation transitoire des transaminases, puis un retour à la normale.
-

- Un état d'immunotolérance a persisté chez 19 patients (53).

Dans notre série, 5 patients (4 %) étaient des immunotolérants, seul un a présenté une activation avec élévation des ALAT.

2- Hépatite chronique active

Cette phase dite d'activité immunitaire est caractérisée par une réplication virale qui diminue (faible taux d'ADN du VHB sérique), des transaminases élevées et des lésions d'activité histologique modérées à sévères. A ce stade la fibrose évolue rapidement avec un risque élevé de constitution d'une cirrhose ; l'évolution peut se faire d'un seul tenant ou avec des épisodes d'exacerbations. Dans cette situation, il est alors impératif de proposer un traitement antiviral afin d'empêcher l'évolution vers la cirrhose (52).

La séroconversion de l'Ag HBe est un événement important dans l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B AgHBe positif. Plusieurs études longitudinales ont montré que la séroconversion de l'AgHBe est associée à une régression des lésions histologiques actives et inflammatoires chez la majorité des patients(14).

Une étude a montré que le risque de cirrhose chez les patients atteints d'hépatite chronique B active est de 0, 6, 17 % pour des stades de fibrose F1, F2, F3 respectivement (14).

Une étude chinoise rétrospective a suivi l'évolution chez 183 patients atteints d'hépatite chronique B pendant une durée allant de 0,2 à 18 ans, parmi ces patients :

- 22 (12%) ont développé une cirrhose hépatique,
- 12 (6,6%) ont développé un CHC,
- 20 (11%) ont décédé (34).

3- Porteurs inactifs

Une étude cohorte grecque a déterminé le profil évolutif de 307 porteurs inactifs du VHB suivis pendant sept ans :

– Une réactivation a été observée chez 73 malades (23,8 %), marquée par un taux élevé de transaminases ($> 1,5$ N) et un taux d'ADN du VHB supérieur à 10^5 copies/ml. Une biopsie hépatique réalisée chez ces patients a montré des lésions d'activité minimale chez 25 patients, modérée chez 4 patients et sévère chez 6 patients (54).

Manno et al ont suivi 296 porteurs inactifs du VHB en Italie pendant une longue période, ils ont conclu que ces patients n'ont pas développé des signes d'hépatopathie, de carcinome hépatocellulaire par rapport aux cas contrôles (non infectés) (54).

Une étude Taïwanaise s'est intéressée aux facteurs prédictifs de la réactivation du VHB chez les porteurs inactifs. Une réactivation était définie par une élévation du taux des ALAT supérieure à 2 fois la normale. Parmi les 133 patients suivis pendant une durée moyenne de 6 ans, 26 (19 %) ont eu une réactivation du VHB (55).

Une réactivation de l'hépatite B était plus fréquente chez les patients infectés par le VHB génotype C que chez ceux infectés par le génotype B.

Cette étude démontre que la réactivation du VHB chez les porteurs inactifs était corrélée aux facteurs suivants : l'âge de séroconversion de l'antigène HBe supérieur à 40 ans, le sexe masculin, le génotype C (55).

Le pronostic de ce portage est habituellement très bon. A ce stade, les études de suivi à long terme ont montré que la maladie demeurait le plus souvent inactive. Le risque d'hépatocarcinome est exceptionnel (56).

- 74 patients (59%) de notre série sont des porteurs inactifs. Parmi eux 9 cas (12%) ont présenté une réactivation virale.

4 – Cirrhose virale B

La survenue d'une cirrhose est un événement fondamental dans l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B. Le délai d'apparition d'une cirrhose après une infection virale B serait de 20 à 30 ans après le contage. Parmi les facteurs de risque de développer une cirrhose virale B :

– L'âge avancé

- La consommation d'alcool
- La réplication virale active
- La fibrose avancée à la biopsie du foie
- La co-infection avec l'hépatite C ou Delta
- La co-infection avec le VIH
- Le génotype C

Une étude prospective conduite au Mali entre juillet 1998 et janvier 1999 a étudié la séroprévalence des virus des hépatites B et C chez 91 patients porteurs d'hépatopathie chronique au stade de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire et, à titre comparatif, chez 92 donneurs de sang comme population témoin. L'AgHBs a été retrouvé chez 55% des malades contre 25% des témoins (57).

Une étude Taïwanaise prospective a évalué le risque de développer une cirrhose chez 4155 participants porteurs de l'antigène HBs suivis pendant 11 ans. Les patients ont bénéficié d'un examen clinique et d'une échographie abdominale tous les 6 à 12 mois (4).

Un dosage de l'ADN sérique du VHB a été réalisé chez 3851 (93%) patients.

Parmi ces patients étudiés, 365 (10%) ont développé une cirrhose hépatique. L'âge moyen était de 49 ans. Un taux d'ADN du VHB égal ou supérieur à 10^6 copies/ml était associé à une incidence plus élevée de cirrhose, ces résultats révèlent une forte association entre le taux sérique d'ADN du VHB et le risque de cirrhose dans cette population (4).

Une étude faite chez 161 patients cirrhotiques européens suivis sur une période moyenne de six ans, montre que l'incidence cumulée à 5 ans de décompensation était :

- 4% chez les patients à antigène HBe et ADN viral négatifs
- 13% chez ceux à antigène HBe négatif, et ADN viral positif
- 18% chez les malades à antigène HBe positif (58).

Approximativement, 20 % des patients atteints de cirrhose virale B vont développer une décompensation au delà de 5 ans (58).

Dans notre série, 26 malades (21%) ont été diagnostiqués au stade de cirrhose, l'âge moyen des patients présentant une cirrhose était de 49 ans.

5–Carcinome hépatocellulaire et hépatite chronique B

L'infection par le VHB est un important facteur de risque de carcinome hépatocellulaire.

Le risque de développer un CHC est multiplié par sept chez les porteurs de l'AgHBs.

D'après les données recueillies à l'hôpital Beaujon où sont adressés 150 à 200 nouveaux cas de CHC par an, on considère que 15 à 20 % des carcinomes hépatocellulaires observés en France seraient attribués au VHB (59).

La relation entre le CHC et l'infection par le VHB a pu être établie par plusieurs études :

- Une étude menée par Beasley et al, portant sur 22000 sujets masculins à Taiwan, a montré que le risque relatif de développer un CHC chez les porteurs chroniques de l'AgHBs était de 100 par rapport aux sujets non infectés (60).
- Dans une étude prospective, les auteurs ont étudié la relation entre la présence de l'AgHBe et le risque de développer un CHC chez 11893 hommes de sept régions de Taiwan. Les résultats de cette étude indiquent que la prévalence de l'AgHBe est de 39 % chez les malades antigène HBs positif ayant développé un CHC au cours du suivi. Cette prévalence est largement supérieure à celle rapportée dans la littérature.

L'augmentation du risque de survenue de CHC chez les malades positifs pour l'antigène HBe pourrait suggérer un rôle de cette protéine dans le mécanisme de la carcinogenèse (61).

En effet, à côté des lésions de cirrhose, qui jouent un rôle propre dans la survenue de CHC, le VHB semble exercer un effet carcinogène direct lié à la production de certaines protéines virales et aux capacités d'intégration du génome à celui des cellules hôtes (60).

Le taux sérique d'ADN du VHB, paraît être un risque indépendant de carcinome hépatocellulaire.

Une étude Taiwanaise a inclus une cohorte de 3653 porteurs chroniques de l'antigène HBs, après 11 ans de suivi, 164 patients ont développé un CHC. Une incidence élevée de CHC

allant de 108 à 1152 cas par 100 000 personnes par an a été associée à des taux d'ADN viral < 300 et > 1 million copies/ml respectivement (62).

Dans notre série, nous avons eu 2 cas de carcinome hépatocellulaire, dont un est survenu sur cirrhose.

6 – Hépatite virale B et virus Delta

Le virus Delta (VHD) est un virus à ARN défectueux, nécessitant la présence du VHB pour pénétrer dans l'hépatocyte. L'infection par le VHD peut revêtir deux aspects : celui d'une Co-infection B+D (infection simultanée par les deux virus) d'une part et celui d'une surinfection d'une infection chronique B par le VHD d'autre part.

La co-infection VHB-VHD induit un risque élevé d'hépatite fulminante. Ainsi, dans une série de 71 cas d'hépatite fulminante B, la prévalence des marqueurs de l'infection delta était de 34% environ et de 4,2% en cas d'hépatite aigue non fulminante (63).

La surinfection par le virus delta d'un patient ayant une hépatite chronique B ou un portage de l'AgHBs est caractérisée par des lésions hépatiques plus sévères, une évolution plus rapide vers la cirrhose et un risque élevé de développement de carcinome hépatocellulaire (63).

Une étude conduite en Europe de l'Ouest incluant 200 cas de cirrhose virale B compensée, dont 39 (20 %) avaient un anticorps anti- HVD positif, a montré que la surinfection par l'hépatite D augmente le risque de développer un carcinome hépatocellulaire par 3,2 (64).

7 – Hépatite virale B et VHC

La co-infection B-C est associée à des lésions histologiques plus sévères, et habituellement à une inhibition de la réplication du virus de l'hépatite B (33).

La majorité des patients co-infectés par le VHB et le VHC ont un taux détectable d'ARN du VHC et un taux indétectable ou bas d'ADN du VHB, ce qui signifie que le virus de l'hépatite C est prédominant et il est responsable des lésions hépatiques chez ces patients.

Une étude italienne a montré que le risque de développer un carcinome hépatocellulaire est élevé chez les patients présentant une co-infection de l'hépatite B et C par rapport à ceux atteints d'hépatite chronique B ou C (65).

Une co-infection par l'hépatite B et C a été notée chez 3 malades de notre série, ce sont des patients cirrhotiques.

8 – Co-infection VHB/VIH

Du fait des modes de contamination communs, sexuelle, parentérale et maternofoetale, la co-infection par le virus de l'hépatite B est observée chez environ 10% des malades infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH).

Au stade aigu de l'infection, les risques d'une évolution vers la chronicité sont observés chez environ 20% des malades infectés par le VIH contre seulement 5% des malades non infectés par le VIH (66).

Les chances d'une séroconversion HBe/anti HBe sont significativement plus faibles à 2 ans ou à 5 ans dans la population co- infectée que dans les populations mono infectées par le VHB.

L'infection chronique avec multiplication virale persistante explique la prévalence plus élevée de la cirrhose chez les malades co- infectés et la diminution de leur survie. Par comparaison aux malades mono infectés par le VHB, les co- infectés VIH/VHB meurent à un âge plus jeune et plus souvent de complications non carcinomateuses liées à l'insuffisance hépatique et aux hémorragies digestives que de CHC (67).

Une étude cohorte a évalué le taux de mortalité lié à la pathologie hépatique, celui- ci était plus élevé chez les patients de sexe masculins co- infectés par les virus de l'hépatite B et le VIH (14,2/1000) par rapport à ceux monoinfectés par le VIH (1,7/1000) (68).

VI-PRISE EN CHARGE :

1 – Traitement de l'hépatite chronique B :

Au cours des dernières années, des progrès importants ont été réalisés dans le traitement de l'hépatite chronique B, et on assiste actuellement à une révolution rapide grâce à des nouveaux antiviraux (33).

1-1 Objectifs thérapeutiques :

Les objectifs généraux dans le traitement de l'hépatite chronique B sont la suppression durable de la réplication du VHB, l'amélioration des lésions histologiques hépatiques et donc la réduction du risque d'évolution vers la cirrhose, l'insuffisance hépatocellulaire et le CHC (41,69).

La réponse virologique caractérisée par le passage d'une phase répliquative à une phase non répliquative est traduite par la diminution puis la disparition de l'ADN du VHB est la plus précoce après introduction du traitement (69).

La normalisation de l'activité des aminotransférases intervient secondairement.

La séroconversion anti HBe est caractérisée par la disparition de l'antigène HBe et l'apparition de l'anti-HBe et intervient de façon contemporaine ou après la normalisation de l'activité des aminotransférases.

Une réponse complète à un traitement antiviral associera donc : une négativation de l'ADN du VHB, une séroconversion anti-HBe et une normalisation de l'activité des aminotransférases.(69)

Des réponses dissociées sont fréquemment observées avec en particulier négativation de l'ADN du VHB et normalisation de l'activité des aminotransférases sans séroconversion HBe. (69)

1-2 Moyens thérapeutiques :

a –Traitement immunomodulateur :

a1–Interféron alpha standard :

L'interféron alpha, molécule physiologique de défense contre les virus, trouve une place de choix dans le traitement des hépatites chroniques B puisqu'il associe des propriétés antivirales, immunomodulatrices et anti-prolifératives.

La posologie traditionnelle de l'interféron alpha était de 5 MU/m², 3 fois par semaine par voie sous cutanée pendant 4 à 6 mois. Au delà de cette période, le gain de réponse efficace ne semblait pas justifier le coût financier et les effets secondaires ; cependant, certains proposaient l'augmentation des posologies et durées de traitement en vue d'un bénéfice qui reste à prouver (41).

Les effets secondaires de l'interféron alpha sont fréquents, nombreux, mais généralement peu graves et réversibles à l'arrêt de traitement. Le plus fréquent est le syndrome pseudo grippal qui est habituellement modéré et bien contrôlé par le paracétamol.

Les autres effets secondaires possibles sont : une asthénie, un amaigrissement, des troubles de sommeil, des troubles de l'humeur avec une irritabilité, des difficultés de concentration.

Une dépression peut survenir dans environ 10% des cas et doit être dépistée et traitée. Il peut survenir une dysthyroïdie. Le traitement par interféron est contre indiqué pendant la grossesse (69).

a2 –Interféron alpha pégylé :

La pégylation de l'interféron alpha dans sa forme retard (interféron pégylé) permet de prolonger la demi-vie du produit et par là même son efficacité. Elle autorise une injection sous cutanée par semaine (1,5ug/kg pour l'interféron alpha 2b ou 180 ug pour l'interféron alpha 2a ayant actuellement seul son AMM dans cette indication) (41).

Une seule étude contrôlée comparant l'interféron standard alpha 2a (4,5 MU 3 fois par semaine) à l'interféron pégylé alpha 2a à différentes posologies pendant 24 semaines, a montré

une augmentation d'environ 10 % de l'efficacité en terme de négativation de l'ADN du VHB et de séroconversion HBe/anti-HBe (37% de séroconversion HBe pour l'interféron pégylé alpha 2a contre 25% pour l'interféron standard) (69).

14 malades de notre étude ont été traités par l'interféron pégylé.

b-Traitement par les analogues nucléotidiques :

Les analogues nucléotidiques agissent principalement en inhibant la réplication virale par l'inhibition de l'incorporation des nucléosides lors de l'élongation de l'ADN viral par l'ADN polymérase ; leur efficacité et leur toxicité minime doivent être soulignées. (19)

Deux analogues, la Lamivudine (Zeffix, Epivir) et l'adéfovir (Hepsera), sont actuellement les principaux traitements (41).

b 1-Lamivudine :

La Lamivudine est un analogue nucléosidique de la cytidine qui inhibe directement l'activité de la transcriptase inverse du VHB. C'est le premier traitement par voie orale possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication du traitement de l'hépatite chronique B (70).

A une posologie de 100 mg (une gélule le matin), la négativation de l'ADN du VHB survient dans près de 75% des cas, après un délai de 1 à 2 mois mais une reprise de la multiplication virale est observée dans environ deux tiers des cas à l'arrêt d'un traitement de 52 semaines (70). Les effets secondaires sont nuls ou minimes avec en particulier l'absence de toxicité mitochondriale ou rénale (70).

Des nombreux essais thérapeutiques publiés, on retiendra :

- La très bonne tolérance du produit.
 - L'efficacité antivirale remarquable pour des posologies supérieures ou égales à 100 mg par jour.
 - La nécessité de traitements prolongés de plus de 12 mois.
-

– La possibilité d'induction de résistances génotypiques (par mutations ponctuelles dans le gène de l'ADN polymérase), ces mutations se situent dans le motif YMDD, qui représente probablement le site catalytique de l'enzyme virale (71).

b2– Adéfovir :

L'adéfovir et sa pro-droge l'adéfovir-dipivoxil appartiennent à une nouvelle famille d'antiviraux, les phosphonates de nucléosides acycliques, qui possèdent un large spectre antiviral. (41)

L'adéfovir est efficace à des posologies de 10 mg par jour pour le contrôle de la multiplication virale du VHB incluant les souches sauvages, et mutantes pré-C ou d'échappement à la Lamivudine (71).

Comme tous les autres analogues nucléosidiques, son efficacité n'est principalement que virostatique expliquant qu'une séroconversion HBe/anti-HBe ne soit observée après 48 semaines de traitement que chez 12% des sujets traités contre 6% des sujets recevant placebo, et que le risque de rechute à l'arrêt (non recommandé) du traitement, soit probablement élevé.(41)

La durée du traitement par adéfovir n'est pas définie, mais ce médicament étant bien toléré, sa prise peut durer des années. Les effets secondaires de l'adéfovir sont en fait rares et consistent surtout en une augmentation réversible de la créatinine (72).

b3 –Autres analogues nucléotidiques : le Ténofovir et l'Entécavir

Le Ténofovir disoproxil fumarate, un médicament apparenté à l'adéfovir, permet le contrôle de la multiplication virale B avec une absence de mutation induite dans l'ADN polymérase. Bien qu'il ait été développé pour l'infection VIH dans les situations de résistances, il apparaît comme un excellent candidat pour la coinfection virale VHB/VIH où il a montré une efficacité dans le contrôle de la multiplication des mutants d'échappement à la lamivudine.(41)

L'Entécavir est un analogue de la guanilazine. L'efficacité antivirale ($-7 \log$ à 48 semaines), l'amélioration biochimique, la séroconversion anti-HBe et l'amélioration histologique

sont supérieures à ce qui est observé avec la lamivudine. Il n'est pas décrit de résistance génotypique (41).

c – Les associations thérapeutiques :

Etant donné l'efficacité limitée et / ou le risque de résistance des médicaments utilisés en monothérapie, il paraît logique d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la fréquence de la résistance virale en associant les médicaments actuellement disponibles. Jusqu'à présent, un nombre limité d'études, d'associations thérapeutiques a été réalisé et seules les associations de l'interféron ou de l'interféron pégylé avec la lamivudine et de l'adéfovir avec la lamivudine ont été étudiées (69).

❖ Association de l'interféron standard avec la lamivudine :

Dans une étude, 151 malades recevaient soit la combinaison interféron alpha et lamivudine pendant 24 semaines, soit la lamivudine seule pendant 52 semaines. Le taux de séroconversion HBe était de 33% pour la bithérapie, et était supérieur à la lamivudine seule (15%) (58, 73).

❖ Association Adéfovir Lamivudine :

Une étude contrôlée a comparé l'association lamivudine adéfovir versus la lamivudine en monothérapie chez les malades naïfs (sans résistance à la lamivudine).

Après 52 semaines de traitement, la cinétique et l'amplitude de la diminution de la charge virale n'étaient pas différentes dans les deux groupes avec une diminution moyenne de la charge virale de 4,8 log et 5,4 log respectivement dans le groupe monothérapie et le groupe bithérapie.

On notait logiquement une plus grande fréquence de résistance à la lamivudine (mutation YMDD) dans le groupe monothérapie que dans le groupe bithérapie (20% versus 2%) (69).

Si cette étude montre que l'adéfovir prévient la survenue de la résistance à la lamivudine, elle n'apporte aucun argument en faveur de la bithérapie adéfovir et lamivudine par rapport à l'adéfovir en monothérapie puisqu'elle ne comporte pas de bras contrôle avec l'adéfovir seul (69).

1-3 Indications thérapeutiques :

Le traitement s'adresse aux patients porteurs chroniques d'une hépatite B associée à une réplication virale (ADN-VHB positif), une cytolyse (transaminases élevées) et à la présence sur la biopsie d'une activité nécrotico- inflammatoire et/ ou d'une fibrose significative. Il n'y a pas de bénéfice à traiter un patient en état d'immunotolérance ou porteur inactif du VHB (69).

Il n'existe pas de consensus sur les indications des molécules antivirales et sur leur séquence d'utilisation (69).

a-Traitement de l'hépatite chronique B à virus sauvage :

Les patients AgHBe (+) bénéficieront, en première intention, d'un traitement par interféron pégylé pour au moins un an, lorsque les facteurs prédictifs de bonne réponse sont présents : patient jeune, absence de cirrhose, transaminases 3 fois supérieur à la normale, charge virale faible (Inférieur ou égale à sept log 10) (69).

Un traitement par analogues sera prescrit chez les autres patients : porteurs d'un VHB sauvage avec critères de mauvaise réponse à l'interféron ou présentant des contre indications ou des effets secondaires à celui- ci (69).

Du fait des risques de rechute à l'arrêt de la lamivudine et d'échappement en cas de prolongement du traitement et pour éviter la rechute, il est possible d'envisager en première ligne dans le cadre d'infections liées à un VHB sauvage, un traitement par interféron pégylé pour 12 mois si le traitement s'avère efficace à 3 mois. On peut alors espérer un arrêt durable de la multiplication virale chez un tiers des malades.

En cas d'échec ou en l'absence de réponse virologique à 3 mois, un traitement par lamivudine (100mg par jour) ou adéfovir (10mg par jour) sera proposé jusqu'à l'obtention d'une séroconversion durable (41).

Chez les malades porteurs d'une hépatite B chronique positive pour l'antigène HBe, plusieurs essais cliniques ont montré que l'interféron alpha induit la négativation de l'AgHBe dans 30 à 50% des cas contre 5 à 10 % en l'absence de traitement. Ultérieurement, les malades peuvent éliminer l'AgHBs circulant (74).

b-Traitement de l'hépatite chronique à virus mutant :

Chez les patients AgHBe négatif, l'interféron n'est pas la meilleure option, car il devrait être maintenu au moins 2 ans, voire plusieurs années, ce qui est difficilement envisageable à cause des effets indésirables, ce qui justifie un recours privilégié aux analogues nucléotidiques (41,69).

Comme pour les virus sauvages, les analogues nucléotidiques sont efficaces sur les mutants pré-C, mais il existe des risques de rechute à l'arrêt de traitement et un risque d'échappement virologique lié à l'émergence de mutants résistants au niveau du site YMDD de la polymérase virale, pouvant être associé à des réactivations sévères. La tendance, face à une infection par un virus mutant pré-C est donc l'utilisation des nouveaux analogues nucléotidiques pour des durées longues et indéfinies (41).

Di Marco et al ont étudié l'impact clinique de la réponse virologique (définie par un ADN du VHB < 10⁵ copies/ml) à un traitement prolongé par lamivudine chez 656 malades atteints d'hépatite chronique B AgHBe négatif (hépatite chronique : 54%, cirrhose : 46%).

Six cent seize malades (93,9%) ont eu une réponse virologique sous traitement. Une réponse virologique prolongée était observée chez 39% des malades après 4 ans (75).

Tassopoulos et al, ont réalisé une étude évaluant l'efficacité et la tolérance de la lamivudine chez les malades présentant une hépatite B chronique associée à un profil sérologique de mutant pré-C. Les malades étaient randomisés pour recevoir 100 mg de lamivudine par jour pendant 52 semaines (60 malades) ou de placebo pendant 26 semaines (65 malades) (76).

Une proportion significativement plus importante de malades recevant la lamivudine (63%) a eu une réponse complète à la 24^{ème} semaine, par comparaison aux malades recevant le

placebo (6%). Concernant la réponse histologique, 6% des malades traités par la lamivudine présentaient une amélioration du score nécrotico-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points à la 52^{ème} semaine, 29% ne montraient pas de variation et 12% montraient une détérioration histologique (76).

A la 52^{ème} semaine, 27% des malades ayant reçu la lamivudine présentaient un mutant du gène de la polymérase associé à une résistance à la lamivudine (76).

c - Cirrhose virale B :

La tolérance de l'interféron alpha est un facteur limitant important de son utilisation au cours des cirrhoses et les effets secondaires, parfois sévères, ont incité certaines équipes à réduire les posologies dans cette indication. Ce problème est encore plus marqué chez les malades présentant une cirrhose décompensée, chez lesquels l'administration de l'interféron alpha est contre indiquée. En effet, il existe souvent une leucopénie ou une thrombopénie qui en limitent l'emploi, de même, l'altération de la fonction hépatique et les complications infectieuses qui peuvent être induites par l'interféron alpha (47).

La lamivudine a révolutionné le traitement de la cirrhose virale B décompensée grâce à son efficacité et à sa tolérance (76).

Dans une étude québécoise, près de 80% des 35 malades porteurs d'une cirrhose virale B décompensée (10 Child-Pugh de classe B et 25 de classe C) ont été traités pendant au moins 6 mois par la lamivudine. Ce traitement a apporté un bénéfice biochimique et clinique avec une amélioration du score de Child-Pugh d'au moins 2 points. Le bénéfice observé était maximal après 9 à 12 mois de traitement (77).

2 - Prévention de l'hépatite virale B :

Les traitements actuels de l'hépatite chronique B sont encore insuffisants en terme d'efficacité, ont pour certains (l'interféron) de nombreux effets secondaires et induisent fréquemment une résistance (lamivudine). Seule la vaccination permet une protection efficace (77).

2 -1 Mesures générales de prévention :

Elles comprennent :

- L'éviction des dons du sang positifs pour l'antigène HBs, pour les anticorps anti-HBc et ayant une activité sérique des aminotransférases supérieure à la limite supérieure des valeurs normales.
- L'utilisation de préservatifs.
- L'utilisation de matériel médico-chirurgical et dentaire à usage unique chaque fois que cela est possible, ou de matériel correctement stérilisé.
- Le port de gants lors des prélèvements réalisés par le personnel de santé.
- L'utilisation de matériel à usage unique ou correctement stérilisé pour l'acupuncture, les tatouages, le piercing.
- La proscription absolue du partage entre individus de matériel pouvant entrer en contact avec le sang (brosse à dent, rasoirs, peignes, aiguilles, seringues, coupe ongles, ciseaux...) (33).

Au Maroc, les taux élevés d'analphabétisation et de pauvreté représentent une des causes majeures de la prévalence élevée de l'hépatite virale B du fait de l'ignorance des modes de transmission et de prévention du VHB par la population.

Ainsi, une enquête a été réalisée au niveau du centre régional de transfusion sanguine de Casablanca ayant comme objectif d'évaluer les connaissances sur les modes de transmission des virus des hépatites B et C et de l'immunodéficience humaine. Les modes de transmission du VIH semblent mieux connus que ceux de l'hépatite B avec respectivement 85 % et 60 % de réponses justes.

Des efforts doivent être faits en matière d'information sur les modes de transmission du virus de l'hépatite B pour une meilleure prévention (78).

2-2 Vaccination :

Tous les travaux menés dans le monde entier ont démontré l'efficacité de la vaccination dans la prévention des infections aiguës et chroniques par le virus de l'hépatite B et en particulier la survenue de carcinome hépatocellulaire dans les pays de forte endémie (66).

Il est donc d'importance majeure en terme de santé publique de prévenir une infection par le virus de l'hépatite B plutôt que d'envisager son traitement.

➤ **Principes :**

La vaccination contre le virus de l'hépatite B est fondée sur l'injection d'antigène HBs, destinée à induire la production d'anticorps anti- HBs neutralisants. Les vaccins actuellement disponibles sont produits par génie génétique et contiennent de l'antigène HBs recombinant, éventuellement associé à d'autres épitopes de l'enveloppe virale (33).

➤ **Modalités pratiques et schémas vaccinaux :**

Trois vaccins sont actuellement disponibles en France : Engerix B, GenHevac B contenant en plus de l'antigène Prés2, HB-VAX DNA (33).

Il existe une forme adulte, dosée à 20ug d'antigène HBs et une forme enfant, dosée à 10ug.

Deux schémas de vaccination, dont l'efficacité semble identique, peuvent être utilisés :

- Le schéma dit « classique » : 3 injections sous cutanées à 1 mois d'intervalle, suivies d'un rappel à 1 an, puis tous les 5ans. C'est le schéma de choix pour les populations à risque car l'apparition des anticorps protecteurs est plus rapide,
- Le nouveau schéma : 2 injections sous cutanées à 1 mois d'intervalle, suivies d'un rappel à 6 mois, puis tous les 5 ans. C'est le schéma de choix pour la vaccination de masse.

La conférence internationale de consensus, associant des experts internationaux, a recommandé :

- La vaccination universelle de tous les nouveaux nés, en raison du bénéfice attendu, collectif et individuel à long terme.
 - Un programme temporaire de rattrapage de la vaccination à destination des enfants et des adolescents.
 - La sérovaccination obligatoire à la naissance des nouveaux nés de mères porteuses de l'AgHBs.
-

- La vaccination systématique par le schéma classique des groupes à risque (toxicomanes, homosexuels, proche entourage d'un sujet contagieux, hémodialysés, malades soumis à des transfusions sanguines, les malades candidats à une transplantation d'organe, les sujets déclarant des partenaires sexuels multiples ...)
- La vaccination systématique du personnel de santé (étudiants en médecine, médecins, infirmiers, personnel de laboratoire) (33, 79).

➤ **Résultats :**

L'efficacité de la vaccination est bonne puisqu'environ 95% des sujets vaccinés produisent des anticorps anti HBs à un titre protecteur, supérieur à 10 Mui/ ml 2 à 3 mois après le début de la vaccination. Un taux d'anticorps supérieur à 50 Mui /ml semble garantir une protection durable. Il n'est pas nécessaire de titrer systématiquement les anticorps anti- HBs en dehors des sujets exposés qui doivent connaître leur niveau d'immunisation. (33)

Cette vaccination a soulevé des craintes de complications immunitaires et neurologiques (poussées d'affection démyélinisante, en particulier de sclérose en plaques). Néanmoins, jusqu'à présent aucune étude cas- témoin n'a pu démontrer de lien entre la vaccination et la sclérose en plaques (33).

2 -3 L'immunoprophylaxie anti- HBs :

Elle repose sur l'injection d'immunoglobulines spécifiques anti- HBs. Elle doit toujours être associée à une vaccination contre le virus de l'hépatite B et est indiquée dans les cas suivants :

- Chez les nouveaux nés de mères positives pour l'antigène HBs ;
 - En cas de contamination accidentelle (piqûre, blessure) par du sang ou des produits sanguins contenant l'antigène HBs, dans les 48 heures suivant le contage ;
 - Après un contact sexuel avec un sujet infecté ;
 - Après transplantation hépatique chez un sujet porteur chronique du virus de l'hépatite B.
- Dans ce cas, l'administration répétée d'immunoglobulines anti- HBs limite le risque de récurrence
-

de l'infection virale B sur le greffon lorsque la virémie était non détectable au moment de la transplantation.

La posologie recommandée est :

- 500 UI en cas de contamination accidentelle,
- 30 UI/Kg à la naissance chez le nouveau-né de mère porteuse de l'antigène HBs,
- 10 000 UI tous les mois chez les greffés du foie infectés par le virus de l'hépatite B à partir du jour de la transplantation et pendant une période prolongée, l'objectif étant d'obtenir un titre d'anticorps supérieur à 500 Mui /ml.

L'immunisation passive par les immunoglobulines spécifiques permet de réduire de 75% le risque de l'hépatite B si elle est réalisée moins d'une semaine après le contage. Elle doit être répétée 1 mois plus tard (33).

Chez les nouveaux nés de mères positives pour l'antigène HBs, l'administration d'immunoglobuline anti- HBs avant la 12^{ème} heure de vie associée au vaccin contre l'hépatite B réduit le risque de transmission de l'infection par le VHB (80).

La transplantation hépatique s'est considérablement développée ces dernières années. Les cirrhoses d'origine virale en sont devenues une des principales indications. Cependant le risque de récurrence de la maladie virale sur le greffon est apparu comme un facteur limitant l'indication de la transplantation hépatique surtout en cas d'hépatopathie liée au virus B.

En l'absence de prophylaxie, la réinfection par le VHB, définie par la repositivité de l'antigène HBs, survenait dans 75 à 90% des cas entraînant des hépatites fulminantes, subaiguës ou chroniques pouvant conduire à la perte du greffon.

L'utilisation des immunoglobulines anti- HBs a complètement modifié la prise en charge et les résultats de la transplantation pour cirrhose B (80).

Une équipe à San Francisco a utilisé une immunoprophylaxie par perfusion mensuelle de 10000 UI/ml d'anti- HBs permettant d'obtenir des titres moyens d'anticorps de 1275 UI/ml.

Le taux de récurrence virale B à 2 ans était de 19% dans le groupe recevant les anti- HBs (n= 24) contre 76% dans le groupe sans prophylaxie (n=28), avec une amélioration de la survie à 2 ans dans le groupe recevant les immunoglobulines anti- HBs (80% contre 65%) (80).



L'hépatite virale B est l'une des maladies infectieuses les plus fréquentes dans le monde, elle pose un sérieux problème de santé publique à l'échelle mondiale.

Notre étude rétrospective analysant 125 observations d'hépatite chronique B, nous a permis de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives des patients porteurs chroniques de l'antigène HBs dans notre contexte :

- L'âge de survenue de l'hépatite virale B est jeune avec une nette prédominance masculine ceci correspond aux données de la littérature.
- Les soins dentaires informels occupaient la première place parmi les modes de transmission du VHB, suivis par les rapports sexuels non protégés.
- La découverte de l'hépatite chronique B était fortuite dans la majorité des cas.
- Les porteurs chroniques du VHB sont le plus souvent asymptomatiques.
- La majorité de nos patients étaient des porteurs inactifs du VHB, ce qui suggère un bon pronostic avec un risque exceptionnel de carcinome hépatocellulaire.
- 21 % de nos patients ont été diagnostiqués au stade de cirrhose, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce permettant aux patients de bénéficier d'une prise en charge adéquate.

L'arsenal thérapeutique s'est récemment enrichi de nouvelles molécules qui offrent de nouvelles possibilités aux patients, mais vu le coût élevé de traitement, l'information de la population sur les modes de contamination et la généralisation de la vaccination restent les meilleurs moyens de vaincre le VHB.



RESUME

L'hépatite virale B demeure un problème de santé publique à l'échelle mondiale. L'OMS estime à 2 milliards le nombre de personnes infectées par le virus, dont plus de 350 millions deviennent des porteurs chroniques. Entre 1 et 2 millions de personnes meurent chaque année des suites des complications du virus de l'hépatite B (cirrhose et carcinome hépatocellulaire)

Notre travail consiste en une analyse rétrospective de 125 cas porteurs chroniques du VHB, colligés au service de gastroentérologie et d'hépatologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, entre juin 2003 et juin 2007. Le but de notre étude est de tracer les profils épidémiologique et évolutif du portage chronique du VHB dans notre contexte.

Nos résultats concernent 125 patients, 91 hommes et 34 femmes avec un âge moyen de 39 ans. La découverte de l'hépatite chronique B est faite le plus souvent de façon fortuite, lors d'un don de sang (59 %) ou lors d'un bilan (15 %)

Les facteurs de risque de transmission les plus incriminés dans notre étude sont les soins dentaires informels (43 %). 29 % de nos cas avaient des rapports sexuels non protégés, 9 % ont subi une intervention chirurgicale ou autre acte invasif.

L'examen clinique était normal chez la majorité (78 %) de nos malades, 14 % avaient une ascite et 12 % un ictère.

L'antigène HBs était positif chez 117 cas (94 %)

La charge virale était inférieure à 10^4 copies/ ml chez 59 % des malades, comprise entre 10^4 et 10^5 chez 11 % des cas, et entre 10^5 et 10^7 chez 12 % des cas.

La majorité des patients sont des porteurs inactifs (59 % des cas), 14 % ont une hépatite chronique active à virus mutant, 4 % sont immunotolérants, 21 % des cas ont été diagnostiqués au stade de cirrhose et 2 % au stade de carcinome hépatocellulaire.

Une surveillance des taux d'ALAT tous les 3 mois et de l'ADN viral tous les 6 mois à 1 an puis tous les 2 ans a été indiquée chez tous les porteurs inactifs (74 cas).

21 patients ont reçu un traitement antiviral (l'interféron dans 16 cas, la lamivudine dans 5 cas)

La radiofréquence a été indiqué chez un patient atteint de carcinome hépatocellulaire, et la chirurgie pour l'autre.

L'évolution a été marquée par une bonne réponse au traitement antiviral.

L'arsenal thérapeutique s'est récemment enrichi de nouvelles molécules, mais vu le coût élevé de traitement, la vaccination et l'application de mesures préventives restent les meilleurs moyens de vaincre le VHB.

SUMMURY

Hepatitis B virus infection is a global public health problem. World health organization estimated that there are more than 350 million HBV carriers in the world, of whom roughly one million die annually from HBV related liver disease.

Our work is a retrospective analysis of 125 cases of chronic hepatitis B gathered at the department of gastroenterology and hepatology of Mohammed VI University Hospital Complex of Marrakech from june 2003 and june 2007.

Our study aims at drawing the epidemiological profile and the outcome of chronic hepatitis B in our context. Our results are about 125 patients, 91 of them are men whereas 34 are women with a mean age of 39 ans. 74 % of our patients were asymptomatic, 59 % were diagnosed at blood donation, 15 % at the time of a check-up.

The most common risk factor in our study is the informal dental treatment (43 %). 29 % of our patients had heterosexual contact, and 9 % had undergone a surgical intervention or other invasive procedures.

Clinical examination were normal in the majority of our cases (78 %), 14 % had ascite and 12 % had icter.

Hepatitis B s antigen was positive in 117 cases.

Serum hepatitis B virus DNA was below 10^4 copy/ ml in 59 % of patients, between 10^4 and 10^5 in 11 % and between 10^5 and 10^7 in 12 % of cases.

The majority of patients were inactive carriers of hepatitis B virus (59 %), 14 % had chronic hepatitis B active, 4 % were immunotolerant. 21 % were diagnosed at cirrhosis stage, and 2 % at hepatocellular carcinoma stage.

A control of the rate of ALAT every 3 months, and the rate of viral DNA every 6 months to 1 year, then every 2 years was indicated for inactive carriers patients.

21 patients were treated with antiviral therapy (16 cases were received Interferon, 5 cases were received lamivudine).

Radiofrequency and surgery were indicated for patients with hepatocellular carcinoma.

A good response to antiviral therapy was observed.

New therapeutics molecules offer new chances for patients, but considered the high cost of treatment, the vaccination and the application of measures to decrease the factors of transmission are the best means to defeat the hepatitis B virus.

ملخص

يطرح الالتهاب الكبدي الفيروسي (ب) مشكلا عويصا بالنسبة للصحة العمومية. فحسب المنظمة العالمية للصحة، لقد تم إحصاء مليارين من الأشخاص المصابين بالعدوى و 350 مليون لديهم حمل مزمن للفيروس الكبدي (ب). كل سنة يتوفى ما بين مليون و مليوني شخص تباعا لمضاعفات التهاب الكبد (ب).

يتعلق عملنا بتحليل استرجاعي ل 125 حالة حاملة للفيروس الكبدي (ب) بمصلحة أمراض الجهاز الهضمي و الكبد بالمركز الاستشفائي محمد السادس بمراكش في الفترة المتراوحة ما بين يونيو 2003 و يونيو 2007. من خلال هذه الدراسة قمنا بتحديد الصور الوبائية و السريرية و التطورية للحمل المزمن لفيروس الالتهاب الكبدي (ب). تهم نتائجنا 125 مريضا يمثل الرجال 91 منهم بينما 34 منهم من النساء و ذلك بمعدل عمر يبلغ 39 سنة. اكتشف الحمولة لهذا الفيروس يحدث عامة عن طريق الصدفة، اثناء الترع بالدم (59%) من الحالات أو عن طريق حصيلة مجموعة (15%). و تغطي على عوامل الخطر التي عثر عليها علاج الأسنان الغير الرسمي (43%)، بينما نسبت 29% من الحالات للعلاقات الجنسية الغير محمية، 9% من الحالات أفادت أنها خضعت لعمليات جراحية من قبل.

أغلب الحالات (78%) لا تظهر عليها علامات مرضية أثناء الكشف السريري، وجدت علامات الحبن عند 14% من المرضى و علامات اليرق عند 12%.

المستضاد HBs كان إيجابيا عند 117 حالة.

أغلبية مرضانا هم من فئة الحاملين لا أعراضيين (59%)، 14% لديهم التهاب كبدي مزمن نشيط، 4% هم في طور تحمل مناعي. تم تشخيص 21% من الحالات في مرحلة التشمع الكبدي، بينما 2% من الحالات في مرحلة حالة الورم السرطاني الكبدي الخلوي.

تمت مراقبة ناقلة أمين الألانين (أنزيم) كل ثلاثة أشهر و الحمض الريبي النووي المنزوع الأكسجين كل ستة أشهر ثم كل سنتين عند جميع الحاملين بالأعراضيين (74 حالة).

تم علاج 21 مريضا بالأدوية المضادة للفيروسات (الأنترفيرون في 16 حالة، اللاميفيدين في 5 حالات).

تمت معالجة المرضى المصابين بالورم السرطاني الكبدي الخلوي بالجراحة و التردد الإشعاعي.

كانت نتائج العلاجات المضادة للفيروسات ايجابية.

ظهرت جزيئات جديدة من الأدوية لتقدم إمكانات علاجية لمرضى الإلتهاب الكبدي المزمن ب، لكن التكلفة المرتفعة للعلاج تجعل الوقاية و التلقيح من أنجع الوسائل للتغلب عن هذا المرض.



ANNEXE 1

CHU Mohamed VI
Service de Gastroentérologie

Fiche n° ...
N° d'entrée

EPIDEMIOLOGIE ET EVOLUTION DE L'HVB

I) Identité :

- Nom : _____ - Prénom : _____
- Sexe : _____
- Age : _____
- Profession : _____
- Origine : Rural ☐ Urbain ☐
- Statut matrimonial : Célibataire ☐ Marié ☐
- N° de dossier : _____
- Date d'entrée : - Date de sortie :

II) Facteurs de risque

- Transfusion sg : oui ☐ Non ☐ si oui la date : _____
 - Comportement Sexuel à risque : rapport multiple non protégés : oui ☐ Non ☐
Si oui la date : _____
 - Soins dentaires informels : oui ☐ Non ☐ Homosexualité : oui ☐ Non ☐
 - Habitudes Toxiques : toxicomanie IV : oui ☐ Non ☐
 - Tatouage : oui ☐ Non ☐ Si oui date : _____
 - Chirurgie : oui ☐ Non ☐ Si oui date : _____
 - Autres : _____
-

III) Antécédents :

- Ictère : oui ☐ Non ☐
- Tuberculose : oui ☐ Non ☐
- Diabète : oui ☐ Non ☐
- Cas similaire d'HVB dans la famille : oui ☐ Non ☐
- Autres :

IV) Motif de consultation :

- Découverte fortuite : don de sang : oui ☐ Non ☐
Bilan : oui ☐ Non ☐
 - Asthénie : oui ☐ Non ☐
 - Arthralgies : oui ☐ Non ☐
 - Sd grippal : oui ☐ Non ☐
 - Douleur abdominale : oui ☐ Non ☐
 - Ictère : oui ☐ Non ☐
 - Tb de transit : oui ☐ Non ☐
 - Ascite : oui ☐ Non ☐
 - Prurit : oui ☐ Non ☐
 - Urticaire : oui ☐ Non ☐
 - Céphalées : oui ☐ Non ☐
 - Autres :
-

-PAL : Normale ☐ Anormale ☐

-Sd d'IHC : TP :

Albuminémie :

-Sd inflammatoire : VS :

Gamma Globulinémie :

2) Sérologie virale :

-AgHbs : positif ☐ - Ac antiHbc : positif ☐ Négatif ☐

-AgHbe : positif ☐ Négatif ☐ -Ac antiHbe : positif ☐ Négatif ☐

-ADN viral : (copies/ml)

<10⁴ ☐ [10⁴-10⁵] ☐ [10⁵-10⁷] ☐ > 10⁷ ☐

-Acanti HVC : positif ☐ Négatif ☐

ARN du VHC positif ☐ Négatif ☐

-Ac anti Delta : positif ☐ Négatif ☐

3) Echographie abdominale :

- Foie : hétérogène ☐ dysmorphique ☐ stéatosique ☐ calcification ☐

- Hépatosplénomégalie :

- Ascite : oui ☐ Non ☐

- Nodule hépatique : oui ☐ Non ☐

- Tronc porte dilaté : oui ☐ Non ☐

-Circulation collatérale : oui ☐ Non ☐

- Normale ☐

4) Ponction biopsie hépatique :

- Activité : A0 ☐ A1 ☐ A2 ☐ A3 ☐
- Fibrose: F0 ☐ F1 ☐ F2 ☐ F3 ☐ F4 ☐
- Indice de Knodell:
- Cirrhose: oui ☐ Non ☐
- Non faite ☐

5) Fibroscopie digestive haute :

- Faite oui ☐ Non ☐
- VO oui ☐ Non ☐
- Si oui :
- Stade1 ☐
- Stade2 ☐
- Stade3 ☐
- Gastropathie d'HTP : ☐

6) TDM abdominale :

VIII)- Diagnostic :

- Porteur inactif ☐
 - Porteur actif à virus sauvage ☐
 - HVB active à virus mutant ☐
 - Immunotolérant ☐
 - Cirrhose post HVB ☐
-

- CHC post HVB ☐
- Coinfection VHD ☐ Coinfection VHC ☐ Coinfection VIH ☐

IX)– Prise en charge :

- Traitement : Interféron pégylé ☐ Lamivudine ☐ Adéfovir ☐

Protocole

- Surveillance ☐

X)–Evolution & Surveillance :

1) Signes cliniques :

- Stable ☐
- Réactivation ☐
- Cirrhose ☐
- CHC ☐
- Autres ☐

2) Paraclinique :

- Bilan hépatique : ALAT : ASAT :
- Bilan d'hémostase : TP : Facteur V :
- Electrophorèse des protéines :
- NFS : Hb : Plaquettes :
- Alpha foeto–protéine :
 - Echo abdominale :

ANNEXE 2 (Scores de Knodell et Métavir) (33)

Knodell	METAVIR
Score de fibrose	
0 absence de fibrose	F0 absence de fibrose
1 fibrose portale exclusive	F1 fibrose limitée à l'espace porte
3 fibrose en pont	F2 fibrose atteignant la lame avec quelques septas.
4 cirrhose	F3 fibrose envahissant le lobule avec plusieurs septas et ponts
	F4 cirrhose
Score d'activité	
Nécrose périportale	
0 absence	A0 absence d'activité
1 minime	A1 activité minime
3 modérée	A2 activité modérée
4 sévère	A3 activité sévère
5 modérée+ nécrose en pont	
6 sévère + nécrose en pont	
10 nécrose multilobulaire	
Nécrose lobulaire	
0 absence	
1 minime	
3 modérée	
4 sévère	
Inflammation portale	
0 absence 1 minime	
3 modérée 4 sévère	

BIBLIOGRAPHIE

1 – LAI CL, RATZIO V, YUEN MF, POYNARD T.

Viral hepatitis B

Lancet 2003; 362:2089–2094

2– BUFFET

Hépatite virale B

Arch Mal Prof Env 2005; 66 : 254–262

3 – ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS)

WHO data, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB)

Date of slide: 7 July 2004

[http: //www.who.int/ fr](http://www.who.int/fr)

4 – UCHENNA H. ILOEJE, HWAI– I YANG, JUN SU, CHIEN– JEN CHEN

Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load

Gastroent 2006; 130: 678– 686

5 – SEGONDY M, NICOLAS JC.

Infections virales sexuellement transmissibles

Publié en 2003 ;ISBN 2842994841

6 – GANEM D, ALFRED M. PRINCE.

Hepatitis B virus infection – Natural history and clinical consequences

N Engl J Med 2004; 351 (12): 1268

7 – MAHONEY FJ.

Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection

Clinical Microbiology Reviews, 1999; 12(2): 351– 66

8 – GANEM.D, PRINCE.A.

Hepatitis B virus infection– Natural history and clinical consequences

N Eng J Med, 2004; 350(11): 1118– 1129

9 – MASROOR ALAM M, ZAIDI S Z, MALIK SA.

Common Genotypes of hepatitis B virus prevalent in injecting drug abusers (addicts) of North West Frontier Province of Pakistan

Viol J 2007; 4: 63

10 – LIK– YUEN CHAN H , CHI– HANG TSE, SHU– KAM MOK T.

High viral load & hepatitis B virus subgenotypes Ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma

J. Clin. Oncol, 2008; 26 (2): 172– 174

11 – SBAI A, BENNANI A, BENJOUAD A, HASSAR M.

HBV genotypes in Morocco

J Clin Virol, 2007; 38: 184 – 185

12 – CHI– JEN CHU, EMMET B. KEEFFE, ANNA S.F. LOK

Prevalence of HBV Precore/ Core Promoter Variants in the United States

Hepatology, 2003; 38, N 3: 619– 628

13 – LAI C.L.

Prevalence & clinical correlates of YMDD variants during Lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B

Clin. Infect. Dis 2003; 36: 687– 696

14 – FATTOVITCH G.

Natural history of hepatitis B

J. Hepatology, 2003; 39 (1) : 50–58

15 – DKHISSI M.

La politique nationale du sang au maroc

Ministère de la santé marocain

www.sante.gov.ma

16 – JIE – LIU, FAN D.

Hepatitis B in China

Lancet, 2007; 369 : 1582– 1583

17 – ZARSKI JP.

Epidémiologie de l'hépatite chronique B

La presse médicale, 2006 ; 35, N 2– C2 : 304 – 307

18 – CADRANEL JF, LAHMEK P, CAUSSE X, DENIS J , ET AL.

Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis – result of a nationwide survey

Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26(4): 565– 576

19– NIEDERAU. C.

Epidemiology of hepatitis B in Germany

Med Klin (Munich) , 2007; 102(5): 351– 357

20 – GUANG BI YAO.

Management of hepatitis B in China

J. Med. Virol, 2000; 61: 392 – 397

21 – MELE A, SPADA E, SAGLIOCCA L, RAGNI P,STROFFOLINI T, ET AL.

Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy.

J. Hepatology, 2001; 35 (2): 284–289

22 –CHUN –JEN LIU;SHYH–CHYI LO,JIA–HORNG KAO,PING–TSUNG TSENG,DING–SHINN CHEN

Transmission of occult hepatitis B virus by Transfusion to Adult and pediatric recipients in Taiwan

J. Hepatology, 2006; 44 (1): 39–46

23 – HOFFMAN CJ, THIO CL.

Clinical implications of HIV and hepatitis B coinfection in Asia and Africa

Lancet Infect Dis, 2007; 7 (6): 402 – 409

24 – BARAKA F, NANYUNJA M , MAKUMBI I, MBABAZI W,ROSAMUND F.L.

Hepatitis B infection among health workers in Uganda: Evidence of the need for health workers protection

Vaccine 2006; 24, 6930–6937

25 – ZOU S, ZHANG J, TEPPER M, GIULIVI A, ELLIOT L.

Enhanced surveillance of acute hepatitis B and C in four health regions in Canada, 1998 to 1999

Can J Infect Dis, 2001; 12 (6):357– 363

26 – ROY E, HALEY N, LEMIRE N, VINCELETTE J.

Hepatitis B virus infection among street youths in Montréal

Canadian medical association, 1999; 161(6):689–693

27– MASSARI V, MAISON P, DESCENCHOS J. C, FLAHAULT A

Six years of sentinel surveillance of hepatitis B in general practice in France

Eur J Epidemiol, 1998 ; 14: 765 –7

28 – DIEL R, HELLE J, GOTTSCHALK R

Transmission of hepatitis B in Hamburg

Med Microbiol Immunol, 2005; 194(4): 193– 9

29 – KOEDIJK FD, BOOT HJ, VAN DE LAAR

Hepatitis B surveillance in the Netherlands, 2002 – 2005: Acute infection is mainly via sexual contact while chronic infection is via vertical transmission though mothers from endemic regions
Ned Tijdschr Geneeskd, 2007; 151(43): 2389– 94

30 – LOHOUÈS-KOUAKOU MJ, TOURÉ M, HILLAH J, ATTIA Y.

Transmission maternofoetale du virus B de l'hépatite en Cote d'Ivoire. Plaidoyer pour la vaccination de masse
Cahiers d'études et de recherches francophones, 1998 ; 8, N 6 : 401–404

31 – CANDOTTI D, DANSOK, ALLAIN JP

Maternofoetal transmission of hepatitis B virus genotypes E in Ghana, West Africa
J Gen Virol, 2007 ; 88: 2686– 2695

32 – SOULI JC, UZAN M.

L'allaitement accroît-il le risque de transmission de l'état de porteur chronique du virus de l'hépatite B ?
Gastroenterol Clin Biol, 1997; 21, N 3: 197 – 197

33 – CASTERA L, DHUMEAUX D, PAWLOTSKY JM.

Hépatites virales chroniques B et C
Rev Prat, 2001; 51: 1247– 1257

34 – GUI- CHENG WU

The natural history of chronic hepatitis B: a retrospective study
Hepatobiliary & Panc Dis International, 2003 ; 2, N 4:566 – 570

35 – BAILLY.F, ZOULIM.F

Les hépatites chroniques B: Histoire naturelle et traitements
Gastroenterol Clin Biol, 2002; 26 :492– 500

36 – FAFI-KREMER S, ZARSKI JP.

Quels examens prescrire chez un malade antigène HBs positif ?

Gastroenterol Clin Biol, 2005; 29, N 4:363–368

37 – A. WAGNER, F. DENIS, S. RANGER- ROGEZ, S. ALAIN

Génotypes du virus de l'hépatite B

Immuno- analyse et biologie spéc, 2004 ; 19 : 330 –342

38 – FATTOVICH G, OLIVARI N, PASINO M ET AL

Long term outcome of chronic hepatitis B in caucasian patients: mortality after 25 years

Gut, 2008 ; 57(1): 84– 90

39 – DOSQUET P, DUROCHER A, BLONDET E

Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales

Gastroenterol Clin Biol 2003 ; 27 : 177–200

40 –BYUNG CHUL YOO,JOONG-WON PARK,HYUNG JOON KIM,DONG HO LEE,YOUNG JU CHA, ET AL

Precore and core promoter mutation of hepatitis B virus and hepatitis B e antigen- negative chronic hepatitis B in Korea

J. Hepatology, 2003; 38 (1): 98– 103

41 – POL S.

Le traitement de l'hépatite B: Stratégies actuelles

Gastroenterol Clin Biol, 2007 ; 31 ; N 3 : 325 –332

42 – ZARSKI JP, MARCELIN P, CALES P.

Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France : Predominant frequency of HBe antigen negative cases

J. Hepatology, 2006; 45: 335– 360

43 – HENRY L, Y. CHAN, NANCY W. Y. LEUNG, HUSSAIN M, MAY L. WONG AND ANNA S. F. LOK.

Hepatitis B e Antigen– Negative Chronic Hepatitis B in Hong Kong

Hepatology, 2000; 31; N 3: 763– 768

44 – CHI-JEN CHU , HUSSAIN M, ANNA S. F. LOK.

Quantitative DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection

Hepatology, 2002 ; 36, N 6: 1407– 1415

45 – TRINCHET JC, GRANDO– LEMAIRE V.

Diagnostic de cirrhose

Gastroenterol Clin Biol, 2004; 28, N 5: 121 – 128

46 – GANNE–CARRIE N, MOHAND D, TRINCHET JP.

Diagnostic et traitements du carcinome hépatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose

Gastroenterol Clin Biol, 2002; 26, N 1: 73–77

47 – PILETTE C, CROQUET V, CALES P

Diagnostic précoce et non invasif de la cirrhose du foie

Gastroenterol Clin Biol, 1999; 23 ; N 5 : 657– 657

48 – BAPTISTE NOUSBAUM J, CADRANEL JF, CHICHE L ET AL.

Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique

Gastroenterol Clin Biol, 2002; 26, N 10: 848 – 878

49 – MALLAT A, DHUMEAUX D.

Evaluation de la fibrose hépatique

Gastroent Clin Biol, 2003; 27, N 4 : 367– 370

50 – HUI ET AL

Quantitative assesement of fibrosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis B

Liver International 2004 ; 24: 611 – 618

51 – ZARSKI JP, BEDOSSA P, BRONOWICKI JP ET AL.

Utilisation des marqueurs non invasifs de fibrose dans la prise en charge de l'hépatite C

Gastroent Clin Biol, 2007; 31, N 8– 9– C3: 34– 39

52 – CASTERA L.

Intérêt de l'élastométrie (Fibroscan) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique

Gastroenterol Clin Biol, 2007; 31, N 5 : 524– 530

53 – ANDREANI T, SERFATY L, MOHANAD J, DERNAIKA S, POUPON R, ET AL.

Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection:Histologic findings and outcome

Clin Gastr Hepato,2007 ; 5: 636–641

54 – GIGI E, LALLA T, RAPTOPOULOU– GIGI M.

Long term follow– up of a large cohort of inactive HBs Ag (+)/ HBe Ag (–)/ anti– HBe(+) carriers in Greece

J Gastrointestin Liver Dis, 2007; 16: 19– 22

55 – CHIA– MING CHU, YUN– FAN LIAW

Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e Antigen seroconversion in chronic hepatitis B

Gastroenterology, 2007; 133: 1458– 1465

56 – HSU YS, CHIEN RN, YCH CT, SHEEN IS ET AL

Long term outcome after spontaneous HBe Ag seroconversion in patients with chronic hepatitis B

Hepatology, 2002; 35: 1522 – 1527

57 – DEMBELE M, MAIGA I, MINITA D, KONATE A, DIARRAM M, CALES P

Etude de l'antigène HBs et des anticorps anti-virus de l'hépatite C au cours des hépatopathies chroniques dans les services hospitaliers à Bamako, Mali

Bull Soc pathol exot, 2004 ;97, N 3 : 161–164

58 – FATTOVICH G, PANTALENA M, ZAGNI I, REALDI G ET AL.

Effect of hepatitis B & C virus infection on the natural history of compensated cirrhosis : A cohort study of 297 patients

Am J Gastroenterol, 2002; 97: 2886 – 2895

59 – DEGOS F.

Vaccin anti- Hépatite B après la réunion de consensus

Gastroenterol Clin Biol, 2005; 29; N 4: 388 – 392

60 – BRUIX J, LLOVET JM.

Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma

J. Hepatology, 2003; 39 (1): 59– 63

61 – YANG HI, LU SN, LIAW YF, YOU SL, CHEN CJ.

Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma

N Engl J Med, 2002; 347: 168 – 74

62 – CHEN CJ, HWAI-I YANG, SU J, CHIN-LAN JEN, UCHENNA H ILOEJE.

Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level

JAMA, 2006; 295; N 1: 65–73

63– GOVINDA RAJAN S, CHIN KP, REDEKER AG, PEERS RL.

Fulminant B virus hepatitis: role of Delta agent

Gastroenterology, 1984: 1417– 1420

64 – FATTOVICH G, GIUSTINA G, CHRISTENSEN E ET AL.

Influence of hepatitis Delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B

Gut, 2000; 46: 420 – 426

65 – BENVEGNI L, FATTOVICH G, NOVENTA F , ALBERTI A.

Concurrent hepatitis B & C virus infection & risk of HCC in cirrhosis. A prospective study

Cancer. 1994; 74(9): 2442– 2448

66– HADLER SC, JUDSON FN, O' MALLEY PN.

Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men & its relation to prior human immunodeficiency virus infection

J. Infect. Dis, 1993; 163: 454– 9

67 – MARK S, SULKOWSKI.

Viral hepatitis & HIV coinfection

J. Hepatology, 2008; 48: 353– 367

68 – THIO CL, SEABERG EC, MUNOZ A.

HIV– 1 hepatitis B virus infection & risk of liver related mortality in the multicenter AIDS cohort study

Lancet, 2002 ; 360: 1921– 26

69 – ASSELAH T, CASTELNAU C, BOYER N, MARCELLIN P.

Traitement de l'hépatite chronique B

Gastroenterol Clin Biol, 2004 ; 28 ; N 12 : 1215– 1227

70– DIENSTAG J– L

Durability of serologic response after Lamivudine treatment of chronic hepatitis B

Hepatology, 2003; 37(4): 748– 755

71 –.GAILLARD R.K, BARNARD J, LOPEZ V, HODGES P, BOURONE E, CONDREAY LD.

Kinetic Analysis of wild type and YMDD mutant hepatitis B virus polymerases and effects of Desoxyribonucleotide concentrations on polymerase activity

Antimicrobial agents and chemotherapy, 2002; 46 (4):1005–1013

72 – PERILLO RP

Therapy of hepatitis B – viral suppression or eradication?

Hepatology, 2006; 43 (2 suppl 1): S182 – 93

73 – BARBARO G, ZECHINI F, PELLICELLI AM ,FRANCAVILLA R.

Long term efficacy of interferon alpha 2b- and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial

J. Hepatology, 2001; 35 (3): 406– 411

74 – CHAN H.L, TANG J.L, TAM.W, SUNG J.J.

The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta- analysis

Aliment Pharmac Therap, 2001 ; 15: 1899– 1905

75 – DI MARCO V, MARZANO A, CRAXI A.

Clinical outcome of HBe- Ag- negative chronic hepatitis B in relation to virological response to Lamivudine

Hepatology, 2004; 40(4): 883– 891

76– TASSOPOULOS NC, VLPES R, PASTORE G, GRAY DF.

Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen- negative/ hepatitis B virus DNA- positive (Precore mutant)

Hepatology, 1999; 29(3): 889– 896

77 – GREGORY A POLAND, ROBERT M. JACOBSON.

Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine

N Eng J Med, 2004; 351(27): 2832– 2838

78 – BOUTAYEB H, AAMOUM A ET BENCHEMSI N.

Connaissances sur les virus des hépatites B et C et le VIH chez des donneurs de sang à Casablanca

La revue de santé de la Méditerranée orientale, 2006 ; 12, N 5 : 538 – 547

79 – JOSHI N, KUMAR A.

Immunoprophylaxis of hepatitis B virus infection

Ind J Med Microbiol, 2001; 19: 172 – 83

80 – ROCHE B, FERAY C, SAMUEL D.

Prévention et traitement de l'hépatite B après transplantation hépatique

Gastroenterol Clin Biol, 2002; 26, N 3: 271– 283
