



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N°144

Séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région de Tinghir

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/06/2018

PAR

Mlle. Hajar MOUFLIH

Née le 22 Mai 1991 Boumalne Dades

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Séroprévalence – Virus de l'hépatite B – Donneurs de sang – Ouarzazate.

JURY

Mme.	L. ARSALANE Professeur de Microbiologie-Virologie	PRESIDENTE
Mr.	S. ZOUHAIR Professeur de Microbiologie-Virologie	RAPPORTEUR
Mr.	M. BOUKHIRA Professeur de Biochimie-Chimie	} JUGES
Mme.	K. ZAHLANE Professeur agrégée en Microbiologie-Virologie	
Mme.	Z. SAMLANI Professeur agrégée en Gastro-entérologie	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبّئت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم





Serment d'hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

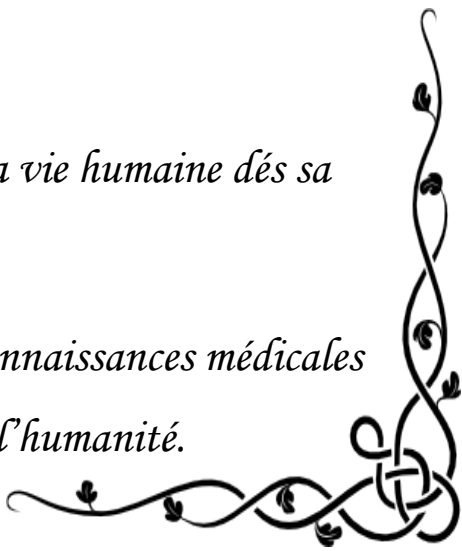
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato-orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- reanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale

ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumatologie orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne

BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie B	QAMOUSSE Youssef	Anesthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie-clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	MOUTAJ Redouane et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUERAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique

FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



DEDICACES



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que :



Je dédie cette thèse à ...



À La mémoire de mes grands-parents et de mon frère Ibrahim,

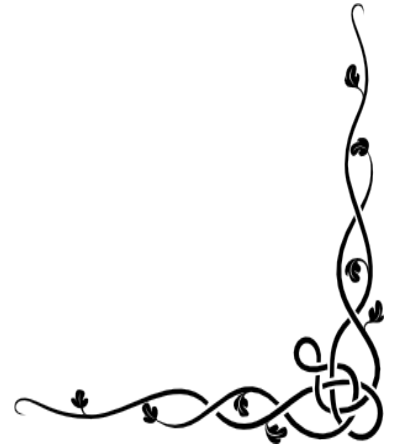
Ma chère grande mère Hourra,

Mes très chers parents Ahmed et Aicha

Pour leur soutien, leur compréhension, Et leur confiance.

Mes sœurs, frères, mes Nièces et neveux.

Mes amies/amis, et toute ma famille.





REMERCIEMENTS



A notre Maître et Présidente de thèse :

Mme le Professeur Lamiae ARSALANE,

Professeur de Microbiologie et Virologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech, laboratoire de Bactériologie-Virologie et Biologie moléculaire de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous sommes persuadés que votre savoir et votre rigueur scientifique, conjugués à vos talents didactiques nous aideront à trouver une chute bénéfique à notre travail. Vous nous avez instruits et nous vous sommes reconnaissants.

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :

Monsieur le Professeur Saïd ZOUHAIR,

Professeur de Microbiologie-Virologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech et Chef service de laboratoire de Bactériologie-Virologie et Biologie moléculaire de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Un grand merci pour avoir accepté de diriger ce travail
Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter ma grande estime.
Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines m'ont profondément émue et resteront pour moi un exemple à suivre.

A Mon Maître et Juge de thèse:

Monsieur le Professeur Abderrahman BOUKHIRA

Professeur de Biochimie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech, laboratoire de Biochimie et Toxicologie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

Nous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté aimablement de juger ce travail.

Votre compétence et votre sens de devoir nous ont profondément imprégnés.

Que ce travail soit l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Mon Maître et Juge de thèse :

Mme le Professeur Kawtar ZAHLANE

Professeur agrégé en Microbiologie et Virologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech et Chef service de laboratoire de Bactériologie-Virologie de l'hôpital IBN-TOFAIL de Marrakech,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous fait en acceptant de juger ce travail.

Nous avons apprécié votre gentillesse, votre simplicité et l'accueil que vous nous avez réservé.

Veillez accepter, cher maître, le témoignage de notre Gratitude, notre haute considération et notre profond respect.

A Mon Maître et Juge de thèse :

Mme le Professeur Zouhour SAMLANI

*Professeur agrégé en Gastro-entérologie de à la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Marrakech, service de Gastro-entérologie de l'hôpital
ERRAZI de Marrakech,*

C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre
honorable jury.

Nous vous exprime ici nos remerciements sincères, notre admiration et notre
profond respect.

A Docteur EL AMRANI Yamina :

Nous avons été séduis par votre disponibilité et votre grande modestie.

Recevez ici, l'expression de nos sincères remerciements.

*A l'ensemble du personnel du centre de Transfusion Sanguine
d'Ouarzazate*

Pour m'avoir si gentiment accueilli et m'avoir sympathiquement apporté leur
collaboration.

À Tous ceux qui ont aidé de loin ou de près à l'élaboration de ce Travail.



**LISTE DES TABLEAUX
& DES FIGURES**



Liste des tableaux

- Tableau I** : Contre indications définitives au don du sang.
- Tableau II** : Contre indications temporaires au don du sang.
- Tableau III** : Répartition des donneurs de sang selon le mode de don
- Tableau IV** : Séroprévalence de l'infection par le VHB chez les donneurs du CRTS
- Tableau V** : Séroprévalence générale de l'AgHBs selon le sexe
- Tableau VI** : Séroprévalence générale de l'AgHBs selon mode de don
- Tableau VII** : Séroprévalence de l'hépatite B par mois
- Tableau VIII** : Résultat de la recherche des coïnfections avec le VHB (VIH, VHC, Treponema pallidum).
- Tableau IX** : Facteurs de risque de l'infection par le VHB chez les patients positifs pour Ag HBs
- Tableau X** : Tableau récapitulatif des différentes méthodes de génotypage du VHB et de leurs avantages et inconvénients
- Tableau XI** : Récapitulatif des profils sérologiques les plus communs
- Tableau XII** : Prévalence de l'hépatite virale B au Maroc selon différentes études nationales.
- Tableau XIII** : Comparaison entre nos résultats avec des études internationales

Listes des figures

- Figure 1** : Principe de test ELISA
- Figure 2** : Nombre de cas a Ag HBs positif
- Figure 3** : Nombre des sujets avec Ag HBS positif selon les tranches d'âge
- Figure 4** : Répartition des Facteurs de risque de l'infection par le VHB
- Figure 5** : Structure des différentes particules du VHB
- Figure 6** : Schéma du virion du VHB
- Figure 7** : Organisation du génome du VHB et phase de lecture
- Figure 8** : Schéma illustrant la multiplication du VHB dans l'hépatocyte
- Figure 9** : Répartition géographique de l'hépatite B dans le monde



LISTE DES ABREVIATIONS



Liste des abréviations

ADN	:	Acide désoxyribonucléique.
ADNccc	:	Covalently closed circular DNA.
AcHBc	:	Anticorps dirigé contre la capsid de l'hépatite B.
AgHBc	:	Antigène de capsid de l'hépatite B.
AgHbe	:	Antigène e de l'hépatite B.
AgHBs	:	Antigène de surface de l'hépatite B.
ALAT	:	Alanine Amino Transférase.
AN	:	Acides nucléiques.
ARN	:	Acide ribonucléique.
Bpm	:	Battement par minute.
CHC	:	Carcinome hépatocellulaire.
CMIA	:	Chemiluminescent microparticle immunoassay.
CRTSO	:	Centre régional de transfusion sanguine d'Ouarzazate.
EDTA	:	Acide éthylène diamine tétracétique.
ELISA	:	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay.
HBV	:	Hépatite virale B.
IgM/IgG	:	Immunoglobulines M et G.
IRES	:	Site interne d'entrée de ribosome.
IST	:	Infections sexuellement transmissibles.
MHL	:	Major hydrophilic loop (la boucle antigénique majeure).
OMS	:	Organisation mondiale de la santé.
PEV	:	Programme élargi de vaccination.
PNI	:	Programme national d'immunisation.
PCR	:	Polymérase chaîne réaction.
RE	:	Réticulum endoplasmique.
RT	:	Rétrotranscriptase.
RFLP	:	Restriction fragment length polymorphism (L'analyse par polymorphisme de restriction)



PLAN



INTRODUCTION	01
PATIENTS ET METHODES	03
I. Type et cadre d'étude	04
II. Période d'étude	04
III. Méthodes d'analyse	04
1. Patients	04
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	04
3. Méthodes	08
IV. Considération éthique	13
V. Saisie des données	13
RESULTATS	14
I. Caractéristiques générales de la population étudiée	15
II. Caractéristiques de la population VHB positive	15
III. Facteurs de risques de l'hépatite virale B	19
DISCUSSION	21
I. Historique	22
II. Biologie du virus de l'hépatite B	22
1. Classification	22
2. Structure de VHB	23
3. Réplication de virus de l'hépatite B	28
4. Variabilité de génome de VHB	31
III. Répartition épidémiologique	32
1. Prévalence	32
2. Incidence	33
3. Morbi-Mortalité	34

IV. Transmission et populations exposées au VHB	36
1. Modes de transmission	36
2. Populations exposées au VHB	38
V. Diagnostic positif de VHB	39
1. Histoire naturelle de l'infection par le VHB et Signes cliniques	39
2. Diagnostic virologique	41
VI. Traitement de l'hépatite virale B	47
VII. Prévention de l'hépatite B	49
1. La vaccination	49
2. Mesures non-vaccinales	51
VIII. Discussion de nos résultats	52
1. Séroprévalence de l'hépatite B dans la région d'Ouarzazate	52
2. Facteurs de risques de l'hépatite virale B dans la région d'Ouarzazate	54
Recommandations	56
CONCLUSION	57
ANNEXES	60
RESUMES	72
BIBLIOGRAPHIE	79



INTRODUCTION



L'hépatite virale B (VHB) représente un problème majeur de santé publique dans monde.

L'organisation mondiale de la santé estime environ 278 millions de personnes vivant avec une infection à VHB. Elle cause près d'un million de décès par an et expose au risque de maladie chronique grave du foie [1 ,2].

Le Maroc est un pays considéré, selon les données de l'OMS, comme ayant une prévalence intermédiaire ou de moyenne endémicité de l'hépatite B.

Actuellement, l'épidémiologie du VHB n'est pas connue avec précision au Maroc. Ainsi, l'objectif principal de cette étude est d'évaluer la séroprévalence de l'infection par le VHB dans la région d'Ouarzazate chez une population de donneurs de sang au Centre de Transfusion Sanguine.



PATIENTS & METHODES



I. Type et cadre d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, visant à déterminer la séroprévalence du VHB chez une population de donneurs de sang. L'étude a été menée au centre de transfusion à Ouarzazate.

II. Période d'étude :

Cette étude a été réalisée sur une période d'une année, allant de 01 janvier à décembre 2017.

III. Méthodes d'analyse :

1. Patients :

L'étude a concerné 3 124 donneurs volontaires de sang au CRTS Ouarzazate, ils ont été systématiquement soumis à un dépistage de l'infection VHB, selon des critères d'inclusion et d'exclusion.

L'échantillonnage était composé de trois catégories de donneurs volontaires (réguliers, occasionnels et nouveaux).

2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

◆ Les critères d'inclusion :

Tout donneur du sang qui se présente au centre de transfusion sanguine d'Ouarzazate ayant :

- ✓ Age entre 18 et 65 ans.
- ✓ Poids corporel minimum 50 kg.
- ✓ Pouls régulier et situé entre 50 et 100 bpm.
- ✓ Tension artérielle systolique entre 100 et 160 mm de mercure et diastolique 90 mm de mercure.

◆ Les critères d'exclusion :

N'étaient pas inclus dans cette étude tous les donneurs jugés inaptes au don de sang par le médecin de centre et présentant les contres indications définitives et temporaires au don (tableau I, tableau II), basant sur les critères de Décret n° 2-94-20 du 16 novembre 1995 pris pour l'application de la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain (Annexe 1).

Tableau I : Contre indications définitives au don du sang.

Affections malignes /cancer les sujets atteints ou ayant été atteints d'une affection maligne seront en général exclus définitivement.
Hémopathies chroniques ou Anémie chronique.
Maladies de Creutzfeldt-Jakob ou antécédents familial de MCJ
Voyage et/ou séjour au Royaume Uni >1an cumulé dans la période de 1 ^{er} janvier 1980 et 31 décembre 1996.
Greffe de dure -mère ou de cornée
Traitement par extraits hypophysaires avant 1989 (d'origine humaine)
Antécédents d'allogreffe ou de xéno greffe
Transmission d'un agent pathogène inconnu (principe de précaution)
Antécédents de transfusion sanguine
Transmission d'un agent pathogène inconnu (principe de précaution)
Affections cardiovasculaires Les sujets atteints de valvuloplasties, troubles de rythmes ou de conduction, insuffisance vasculaire artérielle (Angine de poitrine, infarctus de myocarde) ou anomalies congénitales seront exclus définitivement, sauf pour les anomalies congénitales traitées avec guérison complète.
Antécédents d'AVC ou épisodes répétés de syncope
Pathologie d'hémostase ou coagulopathie
Endocrinopathies chroniques. (sauf hypothyroïdie avec ou sans traitement,...)
Diabète.CI permanente si DID
Toxicomanie par voie IV L'utilisation ou tout antécédent d'utilisation de drogue injectable est une CI permanente
Relation homosexuelle à risque
Néphropathie chronique
SIDA ou porteur de VIH ½
Porteur de HLTV I/II
Hépatite virale ou antécédent d'ictère non étiqueté
Paludisme
Vitiligo
Asthme sévère. (si crises répétées avec traitement au fond)
Antécédents d'anaphylaxie avérée ou d'Allergie sévère
Antécédent de gastrectomie
Maladie auto-immune
HTA. CI permanente si HTA connue et sous traitement
Syphilis

Tableau II : Contre indications temporaires au don du sang.

Affections	Durée de l'exclusion
Endoscopie avec ou sans biopsie	Quatre mois
Acupuncture, tatouage, ou body piercing, ou Hijama	Quatre mois
Soins dentaires (détartrage, extraction dentaire, traitement de carie)	Quatre mois
Accident d'exposition au sang	Quatre mois
Relation sexuelle non protégée avec nouveau partenaire, partenaire occasionnel ou partenaires multiples	Quatre mois après le dernier rapport non protégé
Chirurgie	Quatre mois
Epilepsie	Trois ans après l'arrêt du traitement en l'absence de crise
Température supérieure à +38°C, maladie de type grippale	Deux semaines après la disparition des symptômes
Glomérulonéphrite aiguë	Cinq ans d'exclusion après guérison complète
Prise de médicaments	La prise d'un médicament indique parfois une maladie latente pouvant entraîner l'exclusion de donneur. Il est recommandé de disposer d'une liste des médicaments communément utilisés, accompagnée de règles pour l'acceptation des donneurs approuvés par les médecins de centre de transfusion Les donneurs traités par des médicaments prescrits, notamment ceux qui ont des effets tératogènes avérés, doivent être écartés pendant la durée correspondant aux prospérités pharmaceutiques du médicament.
Ostéomyélite	Deux ans après la guérison
Grossesse	Six mois après l'accouchement ou l'interruption de grossesse, pour laisser à l'organisme le temps nécessaire pour reconstituer sa réserve en fer
Allaitement au sein	Jusqu'au l'arrêt de traitement
Maladies tropicales	Maladies infectieuses
Diarrhées fébriles	Don autorisé 1 mois après la guérison CI de six mois si infection avérée à <i>Yersinia-enterocolitica</i>
Anémie aiguë	CI jusqu'au retour aux valeurs normales du taux d'hémoglobine
Lésions cutanées (Eczéma..) au point de ponction	CI jusqu'à guérison des lésions
Plaie cutanée (ulcère variqueux, plaies infectées)	CI jusqu'à cicatrisation

3. Méthodes :

❖ Sélection des donneurs :

Chaque donneur était invité à remplir un questionnaire d'auto-exclusion dont la lecture attentive est recommandée avant de donner le sang, il comporte les informations suivantes :

- Les règles principales du don en termes d'âge et fréquence.
- L'importance de la validité des réponses du donneur aux questions du médecin lors de l'entretien médicale.
- La liste des principaux facteurs de risque associés aux maladies transmissibles par transfusion sanguine.

Au bureau médical, la sélection a pour Object la recherche des contre-indications médicales au don du sang dans un double souci de protection du donneur et de receveur.

Cette recherche passe par :

- L'application des règles de base comprenant les principes éthiques du don et les règles de limites d'âge des donneurs, de volume et de fréquence des dons.
- Un entretien médical et examen clinique afin de sélectionner le donneur éligible et juger apte pour le don (liste d'inclusion et d'exclusion).

❖ Identification des facteurs de risque de transmission de VHB :

L'évaluation des facteurs de risque et de transmission de l'hépatite virale B à Ouarzazate est réalisée à l'aide de questionnaire des facteurs de risque habituellement décrit pour l'hépatite B.

- Numéro d'identification :

- Sexe :.....

 ♀ ♂

- Age :.....

- Facteurs de risque de VHB :

- Perçage corporel, Tatouage, Hijama, Acuponcture
- Soins dentaires informels
- Rapport sexuel à risque
- Utilisation de drogue (voie intraveineuse ou per-nasale)
- Contacts étroits avec des porteurs de VHB au sein de la famille ou en collectivité (partage de rasoir, brosse des dents...)
- Transmission périnatale de mère atteinte de VHB
- Hémodialyse
- Professionnel de santé
- Aucun facteur n'a été identifié

❖ Prélèvement :

Le prélèvement est effectué avec des échantillons de sérum ou des échantillons de plasma prélevés sur tube EDTA, contient en général un anticoagulant : 2 tubes type EDTA

- Un tube pour étude immunologique (groupage + phénotypage).
- Un tube pour sérologies (VHB, VHC, TPHA, VDRL, HIV).

Le volume des échantillons destinés aux analyses biologiques et tests de dépistage ne dépasse pas 30 ml.

L'identification se fait par apposition d'étiquette mentionnant le numéro d'identification en clair et codé en barres.

❖ Technique de dépistage du VHB :

L'antigène de surface (AgHBs) est le marqueur sérologique le plus couramment utilisé pour le dépistage du VHB.

Dans la présente étude, la recherche de l'Ag HBs est réalisée par le test immunoenzymatique de type ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) de 3ème génération, manuellement.

ELISA 1 :

La technique ELISA est réalisé à l'aide du Kit « Murex HBs Ag version 3 », qui est un test rapide et sensible.

❖ Principes de la technique :

La technique ELISA utilisée se fait par le Kit « Murex HBs Ag version 3 ». Dans ce test, l'échantillon est pré incubé dans des cupules recouvertes d'un mélange d'anticorps monoclonaux de souris spécifiques de différents épitopes du déterminant "a" de l'AgHBs. Des anticorps de chèvre purifiés par chromatographie d'affinité dirigés contre l'AgHBs conjugués à la peroxydase de raifort sont alors ajoutés à l'échantillon contenu dans la cupule. Lors des deux étapes d'incubation, tout AgHBs présent dans l'échantillon, forme un complexe anticorps-antigène anticorps-enzyme dans la cupule.

S'il n'y a pas d'AgHBs, le conjugué ne sera pas lié. Une solution contenant le substrat TMB (3,3', 5,5'-tétraméthylbenzidine) et de l'eau oxygénée est ajoutée dans les cupules.

Les cupules qui contiennent de l'AgHBs, et donc du conjugué lié, développeront une couleur violette qui vire à l'orange lorsque la réaction enzymatique est stoppée par de l'acide sulfurique.

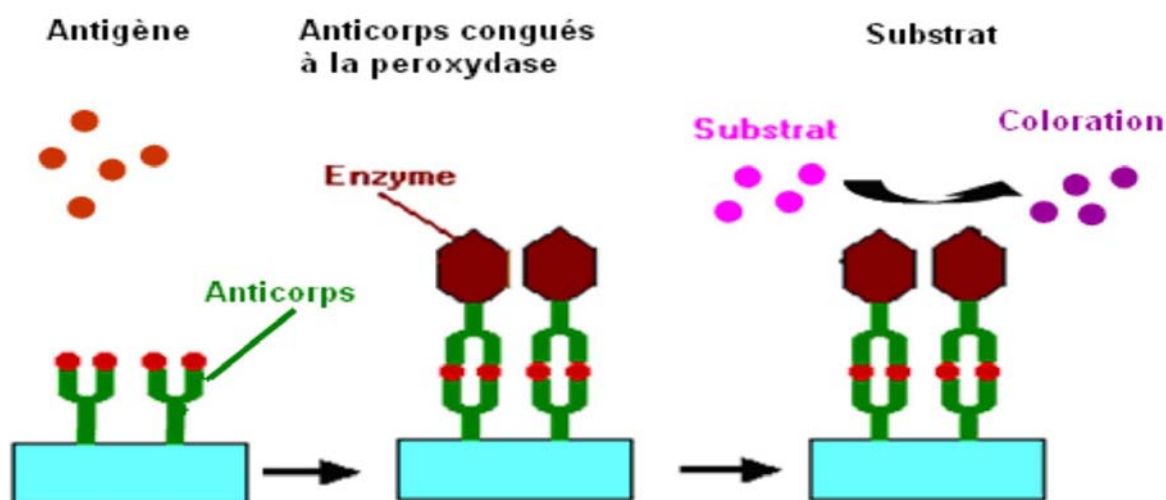


Figure 1: Principe de test ELISA

❖ Procédure de dosage :

Une plaque (9F80-01) de 96 cupules, recouverte d'anticorps monoclonaux de souris dirigés contre l'Ag HBs, est utilisée pour ce dosage.

Vingt-cinq microlitres (25µL) de diluant pour échantillon sont ajoutés dans chaque cupule. Ce diluant est un tampon vert/brun avec des détergents et des protéines de chèvre et de bœuf. Après l'addition de l'échantillon ou du contrôle, cette couleur virera au bleu/vert, ce changement de coloration peut varier d'un échantillon à l'autre, mais doit toujours être visible.

Ensuite, 75µL d'échantillon à tester ou de ~~contrôle~~ sont ajoutés dans les cupules. Le contrôle négatif est un sérum humain normal, alors que le positif est un sérum humain inactivé. Chacun des deux sérums est dilué dans du tampon contenant des protéines d'origine bovine.

Le contrôle négatif est déposé dans les puits A1 et B1, et le positif dans le puits C1.

L'ajout des contrôles dans les puits indiqués sur chaque plaque se fait après avoir distribué les échantillons à tester. L'utilisation d'un fond blanc est utile pour visualiser l'addition des échantillons. Ces derniers doivent être soigneusement homogénéisés avec le diluant pour échantillon.

La plaque est ensuite recouverte d'un couvercle et incubée pendant 1 heure à 37 °C dans des conditions d'humidité.

À la fin du temps d'incubation on ajoute immédiatement dans chaque puit 50µL de conjugué. Ce dernier est de couleur brune, il contient des AC (monoclonaux de chèvre) lyophilisés, marqués à la peroxydase de raifort dans une base protéique bovine.

Après incubation de la plaque, recouverte, pendant 30 min à 37°C dans des conditions d'humidité, cette dernière est lavée, automatiquement, par un liquide de lavage qu'on prépare par la dilution de la Glycine/Borate au 1/20 à l'eau distillée. Ce système automatique est programmé sur 5 cycles de lavage, le rôle de ce dernier est d'éliminer tous les éléments non fixés.

Après lavage de la plaque, 100 µL de solution substrat sont immédiatement ajoutés dans chaque cupule. Cette solution est préparée par l'ajout d'un volume de diluant du substrat incolore à un volume égal de concentré de substrat rose contenant de la 3,3', 5,5'-tétraméthylbenzidine « TMB » et des stabilisants. La solution substrat devient pourpre au contact les puits positifs.

La dernière incubation de la plaque se fait pendant 30 min à l'abri de la lumière. Une couleur violette devrait apparaître dans des puits contenant des échantillons réactifs.

Cinquante microlitres (50µL) de solution d'arrêt (acide sulfurique) sont ajoutés dans chaque cupule. Enfin, la lecture de la densité optique est effectuée dans les 15 min à la longueur d'onde 450 nm.

❖ **Technique de confirmation de VHB :**

Dans le cas où le test ELISA 1 est positif, la poche de sang est détruite, un test ELISA 2 est réalisé.

ELISA 2 « Murex HBs Ag version 3 » fait à la fois pour l'échantillon de donneur et le boudin de la poche correspondante.

Si le test EISA 2 est positif pour l'échantillon et le boudin ; le résultat est donc positif, le donneur de sang est adresser vers un spécialiste (Gastro-entérologue, Infectiologue...) (Annexe 2).

IV. Considération éthique :

Le consentement des donneurs participés à notre étude est pris lors de l'entretien du don de sang, ce dernier s'est déroulé au siège du CRTS d'Ouarzazate.

V. Saisie des données :

Les données ont été saisies sur un tableau Excel permettant de calculer les pourcentages, la moyenne d'âge, le sexe-ratio et générer les graphiques et les tableaux.



RESULTATS



I. Caractéristiques générales de la population étudiée :

Notre étude est constituée de 3 124 donneurs de sang volontaires, avec prédominance des donneurs occasionnels par rapport aux donneurs réguliers et nouveaux (tableau III).

L'âge moyen des donneurs est de 37.9 avec des extrêmes allant de 18 à 65 ans, le sex-ratio homme/femme calculé était 2,4 en faveur de l'homme ; 2214 donneurs de sexe masculin (70,87%) versus 910 de sexe féminin (29,12%).

Tableau III : Répartition des donneurs de sang selon le mode de don

Mode de don	Nombre de prélèvement	Pourcentage
Régulier	919	29 ,41%
Occasionnel	1568	50,19%
Nouveau	637	20,40%
Total	3124	100%

Les donneurs de sang venus au CRTS en 2017 étaient majoritairement des donneurs occasionnels (50,19%).

II. Caractéristiques de la population VHB positive

Sur les 3 124 échantillons analysés, 53 dons ont été positifs pour le VHB, soit une séroprévalence globale de VHB de 1,70% (tableau IV, figure 2)

Tableau IV : Séroprévalence de l'infection par le VHB chez les donneurs du CRTS

Sérologie	VHB		Total
	Positif	Négatif	
Effectif	53	3071	3124
Pourcentage	1,70%	98 ,30%	100%

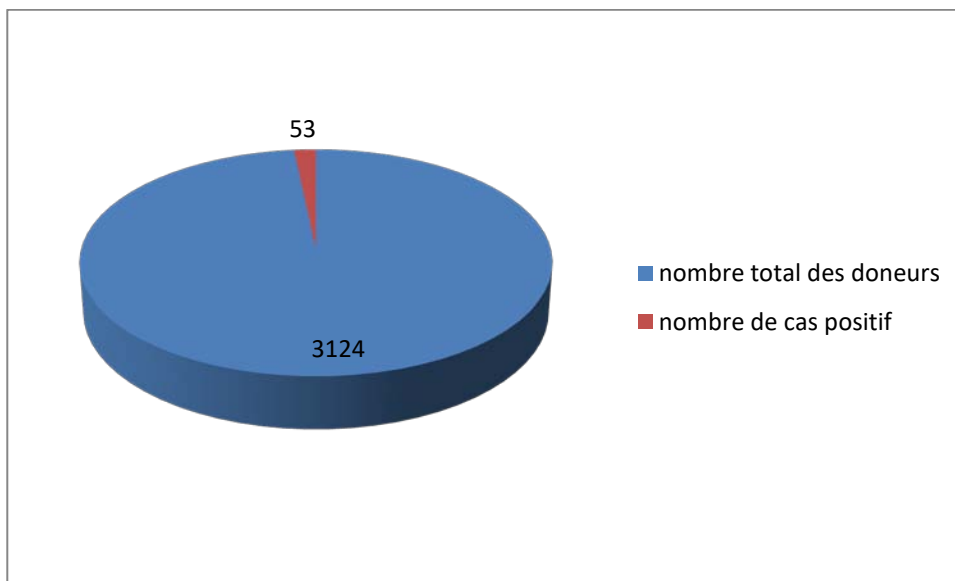


Figure 2 : Nombre de cas a Ag HBs positif

La séroprévalence globale par l'infection de VHB était de 1,70%.

◆ Nombre de cas positifs selon tranches d'âge

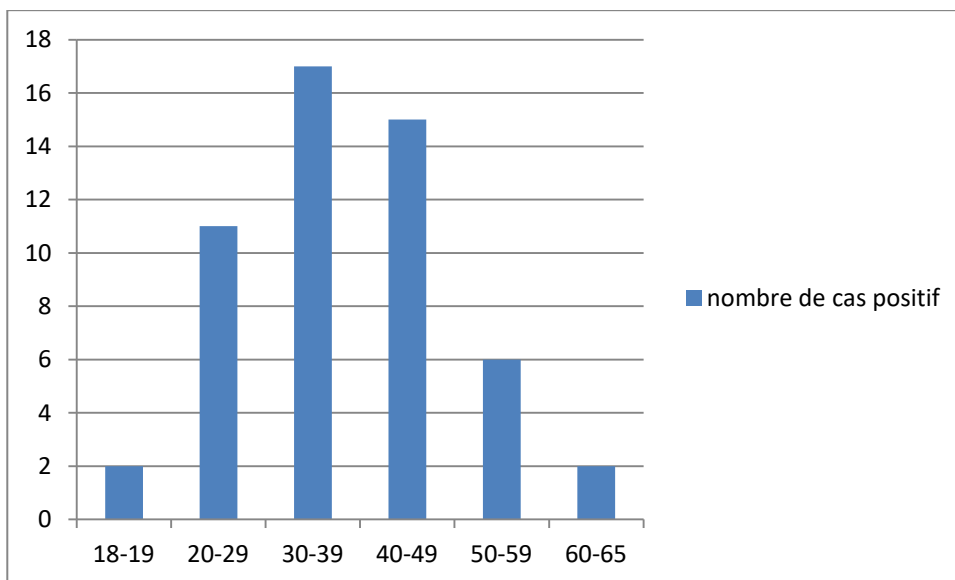


Figure 3 : Nombre des sujets avec Ag HBS positif selon les tranches d'âge

Séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région d'Ouarzazate

◆ Séroprévalence de l'Ag HBs en fonction sexe

Tableau V : Séroprévalence générale de l'AgHBs selon le sexe

	Effectif	Ag HBs positif	Ag HBs négatif	Prévalence
Homme	2214	46	2168	2,07%
Femme	910	07	903	0,76%
Total	3124	53	3071	1,70%

◆ Séroprévalence de l'Ag HBs selon le mode de don

Tableau VI : Séroprévalence générale de l'AgHBs selon mode de don

Mode de don	Effectif	Ag HBs positif	Ag HBs négatif	Prévalence
Régulier	919	0	919	0%
Occasionnel	1568	28	1540	0,9%
Nouveau	637	25	612	0,8%
Total	3124	53	3071	1,70%

Séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région d'Ouarzazate

- ◆ Séroprévalence de l'Ag HBs en fonction du mois

Tableau VII: Séroprévalence de l'hépatite B par mois

Mois	Nombre de donneurs	Nombre des cas positif	Répartitions selon le sexe	Prévalence(%)
Janvier	154	2	1♂ ,1♀	1,2
Février	313	8	0♂ ,8♀	2,5
Mars	241	4	0♂ ,4♀	1,6
Avril	238	4	1♂ ,3♀	1,6
May	312	10	1♂ ,9♀	0,3
Juin	354	7	6♂ ,1♀	1,9
Juillet	304	3	0♂ ,3♀	0,9
Aout	215	1	0♂ ,1♀	0,4
Septembre	216	3	1♂ .2♀	1,3
Octobre	247	0	0♂ ,0♀	0
Novembre	239	6	0♂ ,6♀	2,5
Décembre	291	5	2♂ ,3♀	1,7

- ◆ Séroprévalence des coinfections (HIV, VHC, SYPHILIS) avec VHB

Tableau VIII : Résultat de la recherche des coinfections avec le VHB (VIH, VHC, Treponema pallidum).

Autres sérologies faites lors de don du sang	Coinfection avec VHB
VHC	0(0%)
HIV	0(0%)
TPHA-VDRL	0(0%)

III. Facteurs de risques de l'hépatite virale B :

Les donneurs du sang ayant la sérologie d'hépatite virale B positive (Ag Hbs positif selon test ELISA « Murex HBs Ag version 3) ont été contactés par téléphone pour un entretien.

Parmi les 53 personnes ayant l'Ag HBs positif, on a pu contacter et questionner seulement 24 personnes.

Les facteurs de risque de l'infection par le VHB évalués chez notre groupe sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau IX : Facteurs de risque de l'infection par le VHB chez les patients positifs pour Ag HBs

Facteurs de risque	Nombre	Pourcentage%
Hijama, Piercing, Tatouages, Acupuncture	5	20,8%
Soin dentaire informel	7	29,1%
Relation sexuelle non protégée	2	8,3%
Usage de drogue, par voie intraveineuse ou per-nasale	0	0%
Contacts étroits avec des porteurs de VHB au sein de la famille ou collectivité	1	4,1%
Transmission périnatale de mère atteinte de VHB	0	0%
Hémodialyse	0	0%
Professionnel de santé	0	0%
Facteur de risque non identifié	9	37,5%

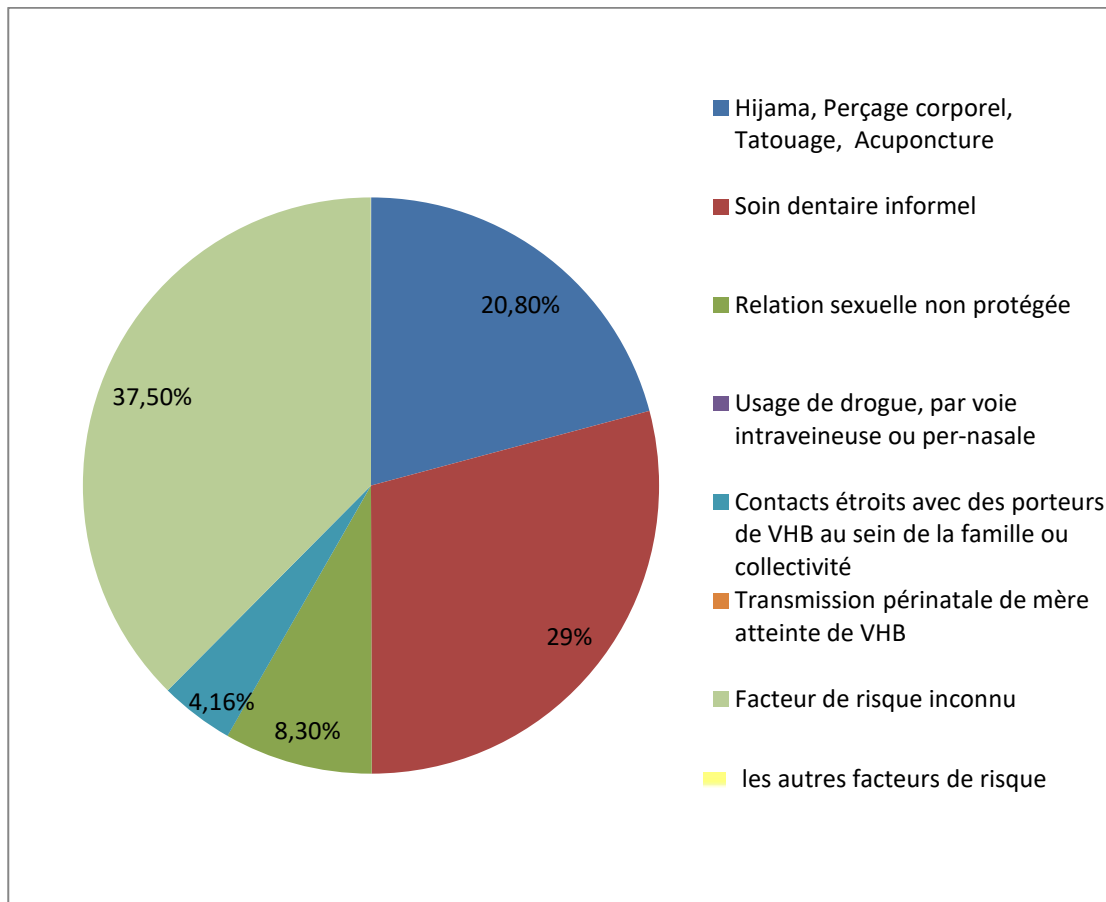


Figure 4 : Répartition des Facteurs de risque de l'infection par le VHB



DISCUSSION



I. Historique :

Le virus de l'hépatite B a été découvert en 1963, quand B.S. Blumberg a mis en évidence une réaction inhabituelle entre le sérum d'individus polytransfusés et celui d'un aborigène australien. Il a alors désigné l'antigène découvert sous le nom d'antigène « Australia » [3].

En 1967, le nom d'antigène HBs, c'est-à-dire antigène de surface de l'hépatite B, fut imposé pour désigner cet antigène [4] dont la découverte a valu à B.S. Blumberg le prix Nobel en médecine en 1976.

En 1970, D.S. Dane identifiait en microscopie électronique, dans le sérum de malades porteurs de l'antigène, des particules "en cocarde" de 42 nm de diamètre (les particules de Dane), qui devaient ultérieurement être considérées comme les particules virales infectieuses du virus de l'hépatite B [5].

II. Biologie de virus de l'hépatite B :

1. Classification:

Le VHB est un virus enveloppé à ADN circulaire, partiellement double brin, appartenant à la famille des Hepadnaviridae, au genre Orthohépadnavirus.

Ils possèdent une polymérase qui est une ADN polymérase ARN dépendante et ADN dépendante (transcriptase inverse) associée à une ARNase H [6].

La famille des Hepadnaviridae regroupe deux genres : orthohépadnavirus et Avihepadnavirus [7] :

- Le genre orthohépadnavirus comprend le virus de l'hépatite B humain ainsi que le virus des rongeurs.
- Le genre Avihepadnavirus regroupe les virus du canard de Pékin, du héron et de l'oie des neiges.

2. Structure de VHB :

2.1. La particule virale :

Au sérum d'un sujet infecté par le VHB de façon aiguë ou chronique, le microscope électronique montre l'existence de trois types de particules en proportions variables : (figure 5) [8]

- Des petites particules sphériques de 22 nm de diamètre dont le nombre peut atteindre 1 milliard/ml;
- Des filaments de même diamètre et de longueur variable moins nombreux ;
- Des particules sphériques de 42 nm de diamètre, infiniment plus rares, prenant un aspect en cocarde en raison de l'existence d'une enveloppe entourant une partie centrale plus dense. Cette grosse particule, décrite initialement par Dane, est habituellement désignée <<particule de DANE>> ou virion complet.

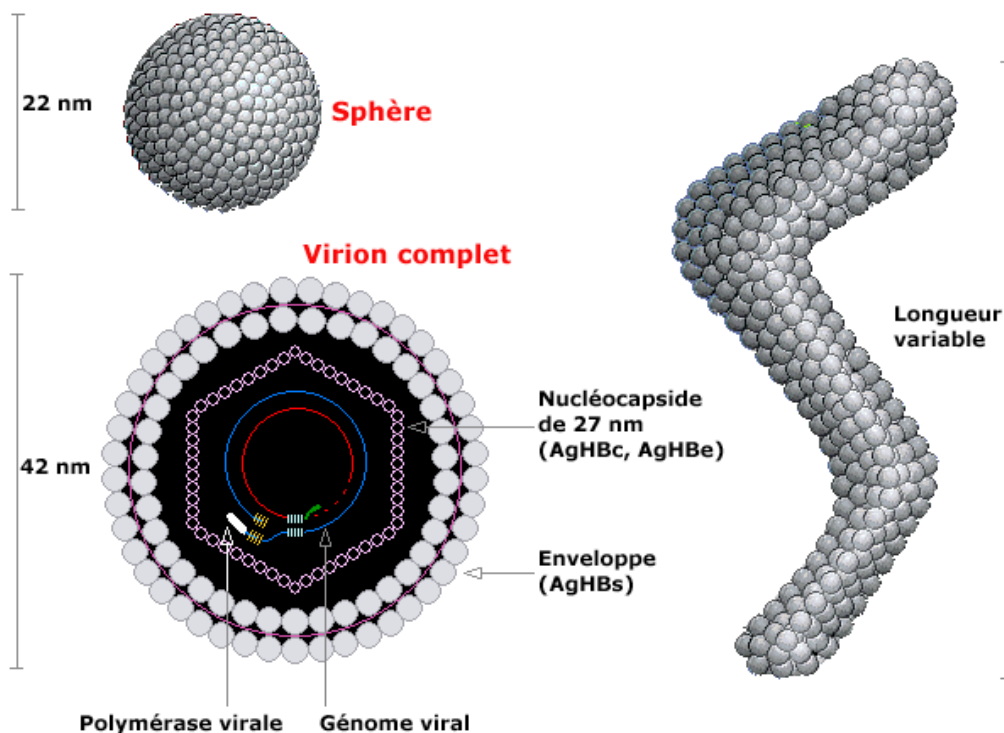


Figure 5 : Structure des différentes particules du VHB

Ce virion complet représente la forme circulante du VHB et est composée : (figure 6) [9]

- d'une enveloppe formée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire, à la surface de laquelle sont ancrées trois protéines virales ; S (protéines majeures), M(protéine moyenne) et une grande protéine dite "L"
- d'une nucléocapside centrale formée de protéines antigéniques portant L'Ag de capsid, AgHBc et l'AgHBe et à l'intérieur, on trouve le génome du VHB.
- d'une polymérase virale du VHB qui possède une activité de transcription inverse et une activité d'ADN-polymérase. L'activité de l'enzyme ne s'exprime pas dans la cellule infectée, qu'à l'intérieur de nouvelles capsides virales.

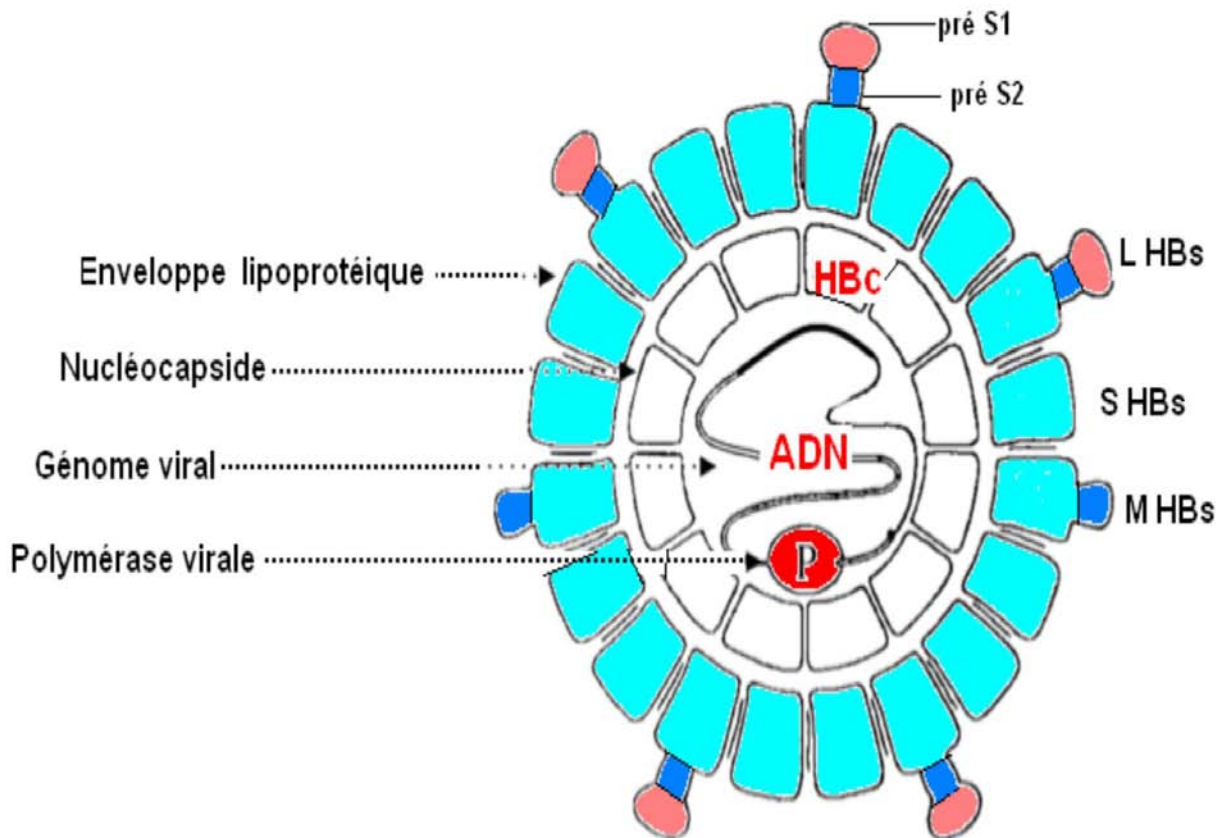


Figure 6 : Schéma du virion du VHB

2.2. Organisation génomique du VHB :

Le génome du VHB, de structure compacte, est constitué d'un ADN circulaire, d'environ 3,2 kb, partiellement double brin et non fermé de manière covalente (figure 7) [10]. L'ADN comporte un brin de polarité positive de longueur variable (brin S ou brin plus.) et un brin complet de polarité négative (brin L) qui contient non seulement la totalité du patrimoine génétique du virus, mais également une courte redondance terminale. La polymérase virale est attachée de manière covalente à son extrémité 5'. Le brin plus possède à son extrémité 5' un court oligoribonucléotide, cette structure particulière est liée au mécanisme de réplication spécifique de ce virus.

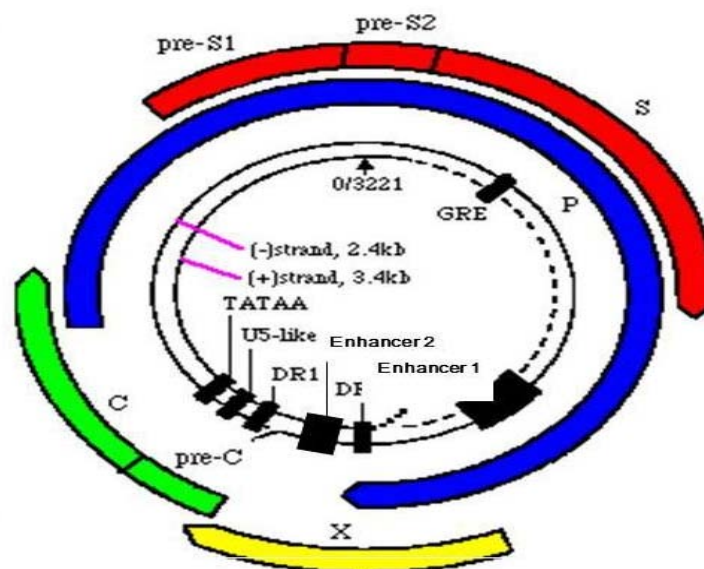


Figure 7 : Organisation du génome du VHB et phase de lecture

Le génome du VHB possède 4 cadres ouverts de lecture chevauchants (ORF) :

- L'ORF S code pour les 3 protéines de surface : la petite protéine majeure S (HBs), la protéine moyenne M ou préS2, et la grande protéine large L ou préS1 ;
- L'ORF P code pour un polypeptide de 830 acides aminés dont le produit est l'ADN polymérase permettant la réplication du génome ;

- L'ORF C code pour la protéine de la capsid, l'Ag HBc, mais aussi pour un peptide portant l'antigénicité HBe ;
- L'ORF X code pour la protéine X dont le produit est un polypeptide de 152 acides aminés. Cette protéine X serait impliquée dans l'initiation et le maintien de la réplication du VHB après l'infection d'hépatocytes [11].

a. L'Ag HBs et les Protéines PréS1, PréS2 :

L'antigène HBs (AgHBs) est la protéine majeure de l'enveloppe du virus de l'hépatite B, commune aux 3 protéines de surface assurant leur ancrage dans la bicouche lipidique de l'enveloppe virale ou dans la membrane du RE, là où elles sont synthétisées [12].

L'Ag HBs est présent dans le sang et dans les hépatocytes, il est le marqueur sérologique le plus couramment utilisé pour le diagnostic des infections aiguës et chroniques dues au VHB, et pour le dépistage des donneurs de sang et d'organes [13].

La protéine pré S2 est constituée de 55 acides aminés et forme avec l'Ag HBs la protéine moyenne (protéine M) de l'enveloppe du VHB. Quant à la protéine pré S1 constituée avec l'Ag HBs et la protéine pré S2 la grande protéine de l'enveloppe ou la protéine L (figure 2).

b. L'antigène HBc et l'antigène HBe :

- **L'ANTIGÈNE HBc :**

L'antigène HBc (AgHBc) ou la protéine « core » est la protéine structurale majeure de la capsid, elle possède une extrémité C-terminale basique permettant sa liaison à l'ADN [14].

Les protéines HBc sont capables de s'organiser spontanément pour former une capsid, même en absence d'ARN pré-génome.

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

- **L'ANTIGENE HBe :**

L'antigène HBe (AgHBe) ou la protéine « précore » proprement dit est détectée dans le sérum des patients infectés par le VHB lorsque celui-ci se multiplie. Cette protéine n'est nécessaire ni au pouvoir infectieux du virus ni à sa multiplication [15], [16] puisqu'il existe des virus incapables de la synthétiser.

- c. L'ADN polymérase :

L'ADN polymérase codée par le cadre de lecture P est une protéine d'environ 850 acides aminés. Elle possède plusieurs fonctions : une fonction d'ADN polymérase ADN-dépendante, une fonction de transcriptase inverse (ADN polymérase ARN-dépendante) et en fin une activité RNase H.

La polymérase possède 3 domaines fonctionnels impliqués dans la réplication et un domaine non essentiel :

- L'extrémité N-terminale ou TP (Terminal Protein) permet la liaison covalente de la protéine avec l'extrémité 5' du brin (-) d'ADN. [17]
- Le domaine SPACER n'est pas indispensable aux activités de la polymérase, car l'introduction de substitutions, délétions et insertions dans cette région n'affecte en rien son fonctionnement [18]
- La région ADN polymérase/transcriptase inverse contient un motif peptidique important pour l'activité de transcription inverse [19]. Le domaine RT est divisé en au moins 5 sous-domaines désignés de A à E.
- Le domaine « RNaseH » possède une activité enzymatique de type RNaseH, c'est à-dire qu'il est capable de digérer l'ARN pré-génome lors de la synthèse du brin (-) de l'ADN viral [18], [19].

d. La protéine X :

Le gène X code pour une protéine multifonctionnelle, dotée d'une faible activité oncogénique, et elle joue un rôle clé dans l'activation de l'expression des gènes du VHB, ainsi que la réplication virale en agissant comme un coactivateur transcriptionnel collaborant avec des facteurs de transcription cellulaire [20], [21].

La protéine X pourrait avoir des implications importantes en ce qui concerne le pouvoir évolutif de certaines infections à VHB, le passage à la chronicité, voire l'évolution vers le carcinome hépatocellulaire [22].

3. Réplication de virus de l'hépatite B :

La réplication virale, élément capital dans la décision thérapeutique pour l'hépatite B, se caractérise par la positivité de l'ADN du virus. Les cellules permissives sont les hépatocytes, bien que de l'ADN viral ait été trouvé en faible quantité dans des sites extra hépatiques, monocytes, lymphocytes B, lymphocytes T CD4+ et CD8+. C'est sans doute à mettre en rapport avec les réinfections du greffon, observé après transplantation de foie, en particulier chez les patients atteints d'hépatite chronique sévère.

Le cycle d'infection par le VHB comporte deux phases :

- ◆ Phase de réplication complète, qui se déroule dans les cellules hépatiques avec libération de virion dans le sérum. Elle se traduit par une double antigénémie AgHBs et AgHBe. A cette phase ; le sujet atteint est très contaminant.
- ◆ Phase de réplication incomplète ou phase d'intégration ; au cours de laquelle l'ADN du virus s'intègre à l'ADN chromosomique hépatocytaire, une recombinaison génétique est alors réalisée avec reprogrammation des hépatocytes qui deviennent capables de produire l'AgHBs. Cette phase ne s'accompagne plus de production de virion complet ni de l'expression d'AgHBe/c sur les membranes hépatocytaires ; donc l'infection est absente.

La multiplication du VHB [23] (Figure 8 [24]), commence par l'attachement du virus sur la cellule cible (hépatocyte) et la fixation se fait par interaction entre l'antigène préS1 côté virus et par l'albumine humaine polymérisée côté hépatocyte. La nature du récepteur de l'HBV n'est, toutefois, pas encore déterminée [25].

Lors de son entrée dans l'hépatocyte le virus perd son enveloppe. La capside rejoint le noyau de l'hépatocyte et désassemble pour libérer son ADN.

Dans le noyau, l'ADN polymérase virale associée au virion ; complète l'ADN génomique, partiellement bicaténaire en ADN bicaténaire circulaire sur-enroulé appelée ADNccc. Celui-ci est transcrit par l'appareillage cellulaire en ARN messagers, traduits en 4 protéines (AgHBs, AgHBc, ADN polymérase et protéine X) et en ARN pré-génomique, particularité de l'HBV, qui est rétrotranscrit par l'ADN polymérase en nouvel ADN génomique.

L'encapsidation s'effectue dans le cytoplasme et seul l'ARN pré-génomique, associé à la polymérase P, est encapsidé, car il est le seul à posséder le signal d'encapsidation. L'ARN pré-génomique est copié en un ADN (-) de 3182 nucléotides, grâce à la transcriptase inverse virale, La synthèse du second brin d'ADN (+), à partir du brin néo-synthétisé s'interrompt prématurément donnant des brins courts, de tailles variables.

La nucléocapside acquiert ensuite son enveloppe. Cette étape se passe dans un compartiment pré-golgien (post-réticulum endoplasmique) correspondant au site de maturation des protéines d'enveloppe. Le virion ainsi formé par bourgeonnement de la membrane du réticulum Endoplasmique (RE) est libéré dans la voie exocytique.

Certaines nucléocapsides ne sont pas enveloppées et retournent dans le noyau, avec libération du génome viral et redémarrage d'un nouveau cycle de multiplication transcript [26]. Cette étape permet le maintien d'un "pool" d'ADNccc dans le noyau de l'hépatocyte, ce qui rend difficile l'élimination totale du virus par les traitements antiviraux.

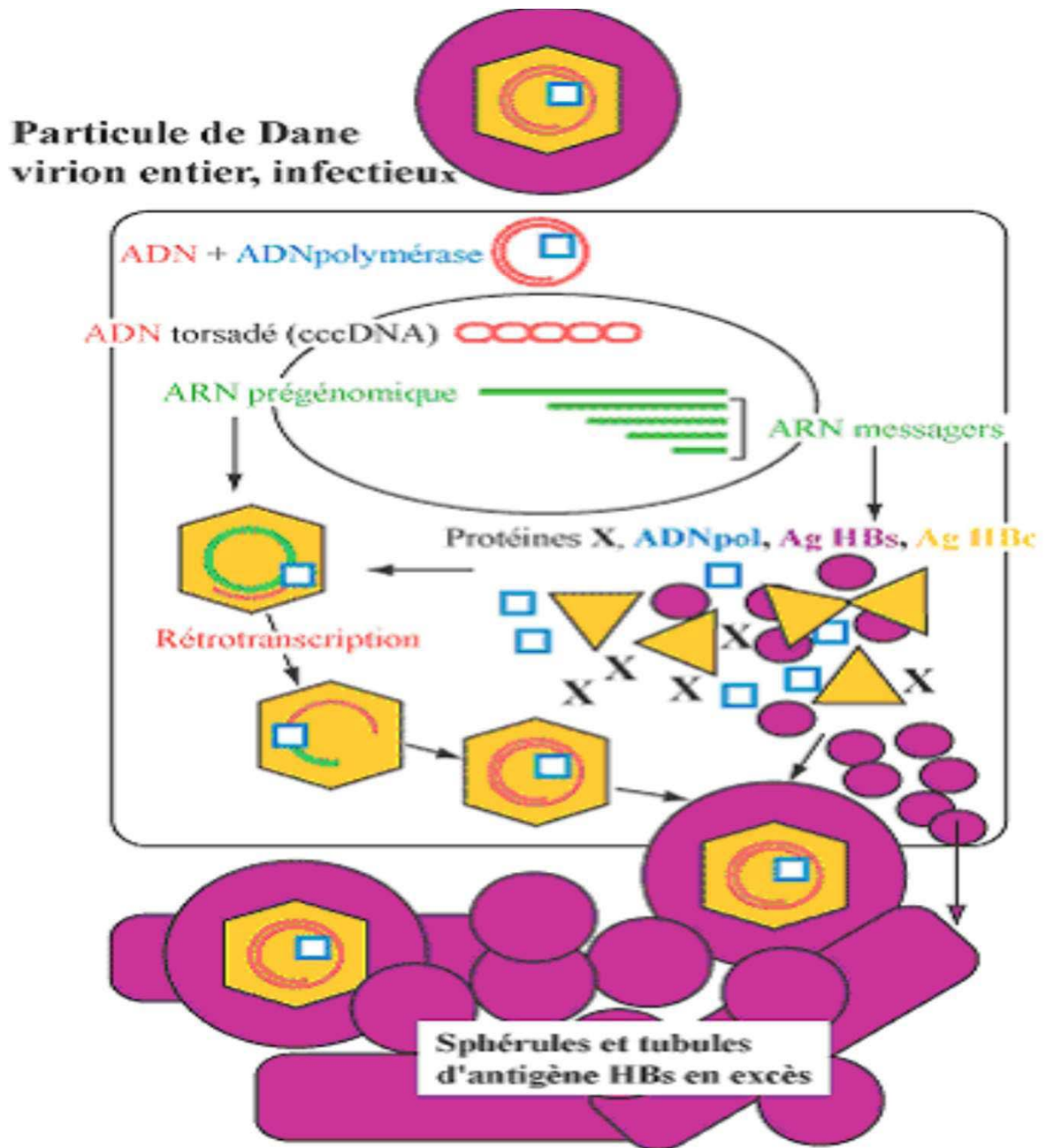


Figure 8 : Schéma illustrant la multiplication du VHB dans l'hépatocyte

Le cycle de réplication des hépadnavirus fait intervenir une transcriptase inverse, qui ne possède pas d'activité 3' 5' exonucléasique et ne corrige donc pas ses erreurs de transcription.

Le taux d'erreur de cette enzyme, favorisé par l'important niveau de production du VHB (environ 10^{11} virions par jour), est estimé à 10^{10} paires de bases par jours [6].

4. Variabilité de génome de VHB :

Le VHB est caractérisé par une hétérogénéité génomique générée par les erreurs de la transcriptase inverse virale, par un niveau de réplication très important et par la persistance du virus sous forme d'ADN superenroulé (ADNccc) dans le noyau des hépatocytes [27].

La majorité des variants du VHB sont défectifs et ne peuvent se multiplier. Cependant, il arrive que certaines mutations influencent peu la biologie du virus et aboutissent à l'émergence de variant dont la séquence ne diffère que légèrement de celle de la population majoritaire ("souche sauvage"). Ces "quasi-espèces" coexistent avec la souche sauvage et sont dans un état d'équilibre, mais leur composition peut être changée par toute modification de leur environnement. Généralement moins viables que la souche sauvage, ces variants ne peuvent évoluer en population majoritaire ou significative qu'en présence d'une pression sélective qui défavorise la souche sauvage.

Les patients contaminés chroniques par le VHB sont infectés par plusieurs quasi-espèces, avec la présence simultanée de la population prédominante correspondant à la souche sauvage et d'autres variants, génétiquement distincts. Le terme « variant génotypique » est généralement utilisé pour désigner les souches de la variabilité génomique spontanée qui apparaissent en l'absence de pression de sélection connue, alors que le terme « mutant » serait plus adapté aux souches qui sont émergent sous pression de sélection telle que la vaccination ou le traitement viral [28].

III. Répartition épidémiologique :

1. Prévalence :

L'infection chronique par le VHB toucherait, selon l'OMS, environ 278 millions de personnes vivant avec une infection à VHB. En 2015, la maladie a entraîné 887 000 décès, et expose au risque de maladie chronique grave de foie ; à savoir : la cirrhose hépatique et le carcinome hépatocellulaire [1].

La répartition géographique n'est pas uniforme, la prévalence varie de 0.1% à 20% selon les zones géographiques, ainsi, on distingue 3 zones (Figure 9 [29]), avec des modes de transmission et des niveaux de risques différents :

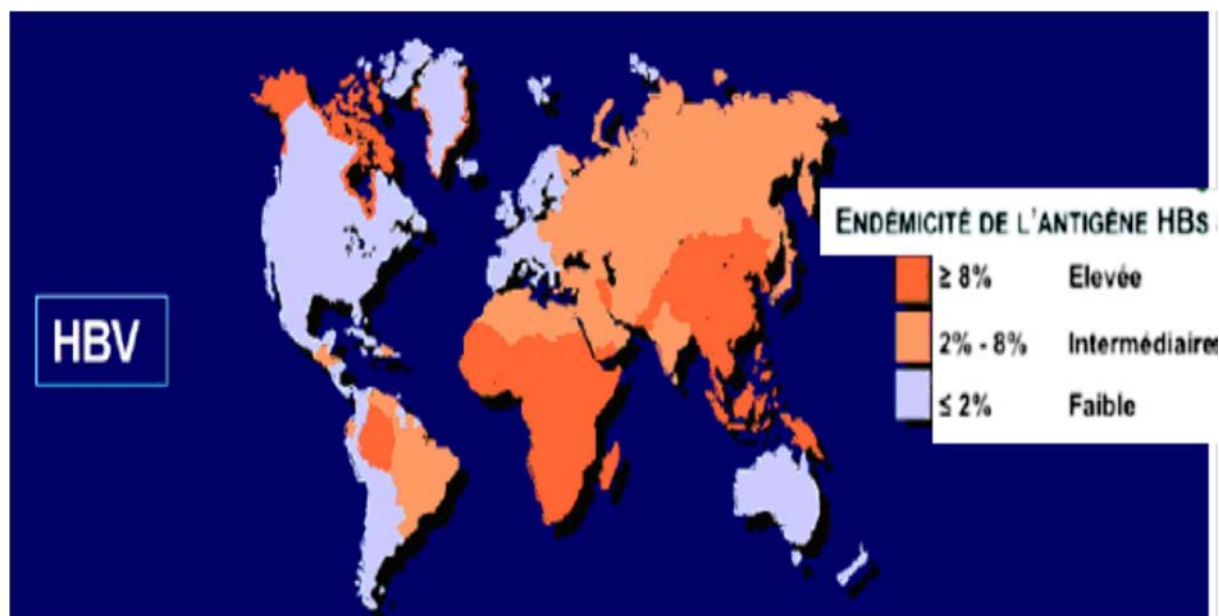


Figure 9 : Répartition géographique de l'hépatite B dans le monde [29]

1.1. Les zones de forte endémicité :

Les zones de forte endémie sont celles dans lesquelles 8 à 20% de la population présente une infection chronique [30].

Regroupent Afrique sub-saharienne, Chine, Asie du Sud-est, dans la plupart des îles Pacifiques (excepté l'Australie, la Nouvelle-Zélande et le Japon), le bassin amazonien, l'Alaska, le

nord du Canada et certaines parties du Groenland, certains pays du Moyen-Orient (Arabie Saoudite, Egypte, Jordanie, Oman, Yémen) ainsi que de l'Europe de l'Est [31].

Dans ces pays, le risque d'infection au cours de l'existence est supérieur à 60%.

1.2. Les zones d'endémicité intermédiaire :

Le risque de contracter le VHB au cours de la vie, dans ces régions, est de 20 à 60%. Avec 2 à 8% de porteurs chroniques du VHB. Cette zone regroupe les DOM-TOM, l'Europe de l'Est, l'ex-URSS, l'Afrique du Nord, le bassin méditerranéen, le proche Orient, l'Inde, certaines régions d'Amérique centrale et du sud [32].

1.3. Les zones de faible endémicité :

Où la prévalence de l'hépatite B chronique est inférieure à 2%. Ces régions sont l'Europe du Nord et de l'Ouest, l'Amérique du Nord, l'Australie, ainsi qu'une partie de l'Amérique du Sud et le Japon. Dans ces pays, le risque d'infection à VHB est inférieur à 20%. Dans ces pays, l'infection virale n'est pas endémique et se transmet principalement par les rapports sexuels et les toxicomanies [33].

La prévalence nationale de l'AgHBs chez les donneurs de sang a été de 1,34%, avec un minimum enregistré à El Jadida (0,43%) et un maximum observé à Er-Rachidia (2,86%) [34].

En conclusion, selon l'OMS 88% de la population mondiale vivrait dans des zones de forte (45%) et de moyenne endémie (43%). De manière générale l'incidence et la prévalence sont inversement proportionnelle au niveau socioéconomique [35].

2. Incidence :

Les systèmes de surveillances ne recensent que les nouveaux cas d'hépatite aiguë symptomatique, qui ne représentent que 30 à 50% des infections à VHB contractées par les adultes et seulement 5 à 15% par les enfants [36].

En 2002, l'OMS estime à plus de 4 millions les cas d'hépatite aiguë survenant chaque année dans le monde.

En Chine, l'incidence a augmenté de 21,9 à 53,3 pour 100 000 habitants, entre 1990 et 2003.

En Europe, l'incidence varie selon les zones géographiques. Dans sa partie occidentale, elle est estimée à 1 pour 100 000 habitants dans les pays scandinaves ainsi qu'au Royaume-Uni. En revanche, elle est de 6 pour 100 000 dans les pays du sud de l'Europe. En Europe centrale, l'incidence est d'environ 20 pour 100 000.

La région Europe de l'OMS inclut aussi des pays d'Asie Centrale, dans lesquels l'incidence varie de 27 à 40 cas pour 100 000 habitants [37].

Aux Etats-Unis, elle a diminué de 78% entre 1990 et 2005 passants de 8,5 à 1,9 pour 100 000 habitants [38].

En Afrique, les données sur l'incidence sont peu renseignées, faute d'études.

3. Morbi-Mortalité :

La morbidité et la mortalité liées à l'infection par le VHB sont principalement la conséquence de la cirrhose et de ses complications :

- Hypertension portale,
- Insuffisance hépatocellulaire,
- Carcinome hépatocellulaire (chc).

La moitié des porteurs chroniques développe une cirrhose ou un CHC. 30 à 50% de ceux là décèderont du fait de l'infection par le VHB.

L'efficacité des traitements actuels prescrits aux porteurs chroniques pour éviter la progression vers ces complications reste très insuffisante. De plus, ces traitements sont contraignants, mal supportés et induisent fréquemment des résistances [39].

L'hépatite fulminante fait également partie des complications de l'infection par le VHB. Elle est rare et représente 1% des hépatites aiguës B symptomatiques, toutefois, elle est fatale dans 80% des cas en l'absence de transplantation [40].

Le VHB est à l'origine de 60 à 80% des cancers primitifs du foie dans le monde.

En Asie 70 à 80% des cas de CHC sont attribués au VHB, en Chine c'est le 2ème cancer le plus fréquent [41].

En Europe, on estime que 20% des patients atteints de CHC sont infectés par le VHB, avec une répartition inhomogène, avec en Italie une proportion de 16% alors qu'en Grèce elle est de 60%.

Aux Etats-Unis, malgré la baisse de l'incidence de l'infection, celle du CHC a doublé ces 15 dernières années.

On peut mettre en évidence une corrélation nette entre les zones de forte prévalence du VHB et du CHC [42].

Selon l'OMS, le nombre de décès liés à l'hépatite B est estimé à 600 000 dans le monde en 2002.

En 2000, ce chiffre était équivalent avec une répartition géographique très inégale :

- 76% des décès survenu en Asie et dans la région pacifique,
- 11% en Afrique,
- 8% en Europe,
- 3% dans le bassin méditerranéen,
- 2% en Amérique du Nord et du Sud.

Pour conclure, le VHB représente la 10ème cause de mortalité dans le monde et une des trois premières causes de décès en Asie et en Afrique.

Chaque année, 263 000 personnes décèdent en Chine, des suites du VHB ce qui représente 37 à 50% des décès liés à l'hépatite B dans le monde [43].

IV. Transmission et populations exposées au VHB :

Le virus de l'hépatite B se transmet directement ou indirectement par les liquides biologiques provenant d'individus infectés ; notamment le sang, les sécrétions sexuelles (sperme, sécrétions vaginales).

Quatre modes de transmission sont classiquement identifiés : la voie parentérale, la voie sexuelle, la voie horizontale et la voie périnatale ou verticale.

Il est important de préciser que la source de l'infection n'est pas identifiée dans 35% des cas [30].

La contagiosité est liée à la résistance du virus dans le milieu extérieur et à sa capacité de garder son pouvoir infectieux pendant plus de 7 jours à température ambiante [44].

Selon l'OMS, le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus contaminant que le VIH.

1. Modes de transmission :

1.1. La voie parentérale :

Le VHB peut se transmettre chez les usagers de drogue, par voie intraveineuse ou per-nasale, lors de l'échange de matériel infecté.

Il peut également être transmis lors de soins, notamment par :

- Transfusion de sang ou de produits sanguins provenant de porteurs de l'HBV ; surtout après transfusions répétées, dans les pays où aucun dépistage de l'Ag HBs n'est pratiqué sur les dons de sang. Dans les pays développés, malgré les tests, il y a 2 à 16 cas de transmission par million d'unités de sang [45].

Le très faible taux du risque transfusionnel rencontré actuellement, pourrait être dû soit à une transmission pendant la fenêtre sérologique au cours d'une infection aiguë, soit à une

transmission par des individus porteurs chroniques du virus sans antigène HBs détectable par certaines techniques [46], [47].

- Des injections administrées avec des aiguilles ou des seringues réutilisées sans stérilisation,
- Contact des muqueuses avec du matériel souillé insuffisamment décontaminé,
- La chirurgie,
- L'hémodialyse.

Le risque professionnel : ce mode de transmission peut toucher le personnel soignant, lors d'accident d'exposition au sang. On estime que le risque de contamination par piqûre souillée par du sang contaminé est de l'ordre de 30%, sans oublier toutes les interventions chirurgicales même sans transfusion de sang [48].

" Body piercing " [49] et les tatouages pratiqués sans respect des règles de stérilisation du matériel utilisé, peuvent constituer un mode de transmission d'individu à individu.

1.2. La voie sexuelle :

Le VHB se transmet très facilement par des rapports non protégés avec une personne porteuse de l'Ag HBs du VHB. Cette contagiosité est liée à la présence du virus dans les sécrétions génitales [50].

Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80%. Ce risque augmente avec le nombre de partenaires sexuels, les années d'activité sexuelle, les autres IST, et le type de rapports notamment les rapports anaux réceptifs [51].

1.3. La transmission horizontale :

Elle se produit par des contacts étroits avec des porteurs chroniques au sein de la famille ou en collectivité. Elle résulte le plus souvent du contact de lésions cutanées ou muqueuses avec du sang contaminé, ou le partage d'objets tels que brosse à dents, rasoir, etc.

1.4. La transmission périnatale :

La transmission périnatale de mère atteinte d'une infection chronique à son nouveau-né se produit habituellement au moment de la naissance. La transmission in utéro est relativement rare et représente moins de 2% des infections périnatales dans la plupart des études. Rien n'indique que le VHB se transmet par l'allaitement maternel [52].

2. Populations exposées au VHB :

- ◆ Nouveau-nés de femmes séropositives pour le VHB ;
- ◆ Usagers de drogues par voie parentérale (intraveineux ou per-nasal) ;
- ◆ Personnes, hétérosexuelles ou homosexuelles, ayant des partenaires sexuels multiples et/ou une maladie sexuelle transmissible récente ;
- ◆ Personnes en contact avec un sujet porteur de l'Ag HBs (en famille ou en collectivité) ;
- ◆ Population migrante ou voyageur en provenance de pays de forte endémie ;
- ◆ Professionnels de santé ;
- ◆ Patients hémodialysés ou transfusés chroniques ;
- ◆ Personnes infectées par le VIH ou le VHC ou une autre IST ;
- ◆ Candidats à une greffe ; détenus ;
- ◆ Personnes adeptes du tatouage ou du piercing.

V. Diagnostic positif du VHB :

1. Histoire naturelle de l'infection par le VHB et Signes cliniques :

Après un contact avec le VHB, plus de 90% des sujets adultes non immunodéprimés guérissent et développent des anticorps anti-HBs après une période d'incubation de 50 à 100 jours. Très peu de patients développent une hépatite fulminante. C'est une complication redoutable, elle intervient dans environ 0,1 à 1% des cas [53-54]. Alors ils sont soumis à un double risque, celui de survenue d'une hépatite fulminante et celui d'évolution vers la chronicité.

1.1. Hépatite aiguë :

La forme symptomatique de l'hépatite aiguë se caractérise par un ictère, une asthénie, une anorexie, des nausées et parfois de la fièvre, ainsi que des taux très élevés de transaminases sériques [40]. Après une incubation variant de 10 semaines à 6 mois [55].

La proportion de cas symptomatiques de l'hépatite aiguë B augmente avec l'âge, alors que le risque de passage à une infection chronique diminue. En effet, lorsqu'elle a lieu à la naissance ou durant la petite enfance, l'infection par le VHB entraîne en règle générale une hépatite aiguë asymptomatique, mais associée à un risque élevé (de 90% à la naissance à 30% à quatre ans) d'évolution vers une infection chronique. Inversement, lorsqu'elle a lieu après cinq ans, l'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aiguë symptomatique et elle est associée à un risque faible d'évolution vers une infection chronique (5%) [56].

Après le passage de la phase aiguë, 90 à 95% des patients connaissent une guérison spontanée [40].

1.2. Hépatite fulminante :

La gravité immédiate de l'hépatite B aiguë est liée au risque d'hépatite fulminante qui est de l'ordre de 1% des formes symptomatiques [40]. Elle est définie par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique : le patient présente des troubles de conscience, des hémorragies cutanées muqueuses associées à une diminution du facteur V, et une forte hypoglycémie et

hyponatrémie. Sans une transplantation hépatique rapide, quatre malades sur cinq décèdent en quelques jours, voire en quelques heures. Pour ceux qui en guérissent, il n'y a en général aucune séquelle [46].

1.3. Hépatite chronique :

L'infection chronique du VHB est définie par une élévation chronique des transaminases ; observée classiquement 6 mois après l'épisode d'hépatite aiguë, par une persistance de l'antigène HBs et d'ADN viral détectable dans le sérum avec présence d'antigène HBe, ainsi que par des données histologiques.

Le portage chronique qui est une infection chronique apparaît chez environ 10% des sujets ayant fait une hépatite aiguë clinique. Trois phases distinctes ont été décrites [55], [56]:

- ◆ Une première phase dite d'immunotolérance (le virus est toléré par l'organisme.), caractérisée par une réplication intense du virus, une normalité ou le quasi normalité des transaminases et des lésions histologiques hépatiques de nécrose et d'inflammation absentes ou minimales.
- ◆ Une seconde phase dite de « clairance immunitaire » caractérisée par une réplication moins importante du virus mais des lésions histologiques importantes, actives, s'accompagnant d'une élévation importante et chronique des transaminases.
- ◆ Une troisième phase dite « faible réplication » correspond au statut de «porteur inactif de l'ag hbs». Elle se détermine par la présence de l'ag hbs, et par la survenue d'une rémission spontanée avec une réplication virale faible ou absente suivie dans le cas du virus « sauvage » de la perte de l'ag hbe, de l'apparition de l'anti-hbe et de la normalisation des transaminases, aboutissant à un portage inactif du virus avec des anomalies des lésions histologiques caractérisées le plus souvent par une cirrhose non active.

2. Diagnostic virologique :

2.1. Outils de diagnostic :

Le diagnostic d'hépatite est posé sur le bilan de la fonction hépatique.

Le bilan initial doit inclure : transaminases (ASAT, ALAT), gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale, libre et conjuguée, taux de prothrombine.

Le diagnostic d'hépatite virale B est confirmé par la recherche de certains antigènes, anticorps et de l'ADN du VHB. A côté de ces tests classiques, de nouvelles techniques de biologie moléculaire permettent aujourd'hui une quantification plus sensible et plus précise de l'ADN virale. De nouveaux marqueurs, comme le génotype du VHB ou le profil des substitutions amino-acidiques associées à la résistance du VHB aux analogues nucléotidiques, pourraient également trouver une indication en pratique clinique [49], [57].

a. Marqueurs sérologiques :

Les méthodes de détection utilisées sont toutes basées sur des tests immunoenzymatiques de type ELISA. Ces tests sont appelés "sandwich", car l'antigène ou l'anticorps recherchés sont pris en "sandwich" entre deux anticorps lorsqu'il s'agit d'un antigène et deux antigènes lorsqu'il s'agit d'un anticorps. Les méthodes immuno-enzymatiques sont faciles à utiliser, automatisables et de ce fait, permettent de traiter un grand nombre d'échantillons. Elles sont en outre peu coûteuses.

Cinq marqueurs sérologiques peuvent être cherchés par les méthodes immuno-enzymatiques.

Type ELISA : L'AgHBs, les anticorps anti-HBs, l'antigène HBe, les anticorps anti-HBe, les anticorps dirigés contre la protéine de capsid de VHB (anticorps anti-HBc).

Le diagnostic de portage du HBV (infection aiguë ou chronique) repose toujours sur la recherche de l'antigène HBs dans le sérum des patients, il est le témoin d'une infection récente ou ancienne par le VHB selon la présence ou l'absence d'autres marqueurs sérologiques (Ag HBe,

anticorps anti-HBs, Ig totales et IgM anti-HBc et anticorps anti-HBe) mais ne nous renseigne pas sur l'état de la réplication virale [58].

La sensibilité et la spécificité des tests de détection de l'AgHBs ont été récemment améliorées. Les résultats faussement positifs sont très rares, mais une première détection de L'Ag HBs doit toujours être confirmée par un test de neutralisation.

La détection de l'antigène HBe sérique est un marqueur d'une réplication virale active du VHB. Cependant, des facteurs peuvent intervenir et moduler le profil d'expression du système HBe, rendant l'interprétation du diagnostic sérologique plus délicate. En effet, la présence d'anticorps anti-HBe ne permet plus d'affirmer la disparition complète de la réplication virale puisque les virus « mutants préC» peuvent émerger spontanément au cours de la chronicité de l'infection virale. La confirmation de la présence d'une souche virale mutante peut être révélée par des tests de biologie moléculaire [28].

b. Tests de charge virale :

Plusieurs types de tests sont actuellement disponibles, reposant soit sur des techniques d'ADN branché, soit sur des techniques de PCR qualitatives et quantitatives, soit sur des techniques de PCR en temps réel.

Il est important de noter que tous les tests n'ont pas les mêmes performances en termes de sensibilité, mais aussi en termes d'éventail de détection. Ceci est important, car certains tests peuvent ne pas quantifier des charges virales très élevées, nécessitant donc une dilution des échantillons sériques pour une détermination précise de celle-ci, si elle est supérieure au seuil supérieur de détection. Les résultats sont rendus en copies d'ADN/ml de sérum ou bien plus récemment en UI/ml. Plusieurs études ont montré qu'il existait une corrélation statistique entre la charge virale et le degré des lésions hépatiques [59–60].

La cinétique de la charge virale permet d'assurer le suivi lors du traitement antiviral. Lors de l'utilisation d'analogues de nucléosides, il est recommandé d'obtenir des charges virales

inférieures à 103 copies/ml pour limiter le risque de développement ultérieur de résistance aux antiviraux [61–62].

c. Tests d'analyse des séquences du VHB :

Les progrès des techniques d'analyse des génomes viraux favorisent désormais l'exploitation de la variabilité génétique du VHB, et la différenciation de ses différents génotypes.

Ces techniques sont comparées à la technique de séquençage et à l'analyse phylogénétique qui constitue la méthode de référence. Ces tests sont : l'analyse par polymorphisme de restriction RFLP, l'utilisation d'amorces spécifiques de type lors d'une réaction par amplification génomique de PCR ou les techniques d'hybridations différentielles (INNO-LiP A Genotyping Kit), technique relativement simple en cours de commercialisation par la firme Innogenetics. Des techniques sérologiques permettent également de sérotyper le VHB avec une bonne concordance avec le génotypage (tableau X) [6] :

Tableau X : Tableau récapitulatif des différentes méthodes de génotypage du VHB et de leurs avantages et inconvénients [6]

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

2.2. Profils sérologiques des différents tableaux cliniques :

a. Hépatite B aiguë :

L'hépatite B aiguë se manifeste par la présence dans le sérum d'AgHBe, d'AgHBs et par l'apparition précoce des anticorps non-neutralisants de type IgM dirigés contre l'Ag HBc.

Une phase de séroconversion AgHBe/anti-AgHBe est ensuite observée. Dans la majorité des cas, l'infection est résolue et les antigènes viraux deviennent indétectables. L'apparition d'anticorps neutralisant anti-HBs indique que les patients ont acquis une immunité durable contre le VHB et confirme la rémission de l'infection.

En cas de persistance de l'Ag HBs au-delà de 3 mois, la recherche de l'ADN du VHB et de l'Ag HBe est indiquée pour dépister un risque d'évolution chronique [63], [64].

b. Hépatite B chronique :

En cas de suspicion d'hépatite chronique B, il est recommandé de prescrire en première intention, la recherche de l'Ag HBs, des Ac anti HBs, des Ac anti HBc.

En cas de découverte de l'Ag HBs, les IgM anti-HBc doivent être recherchés : leur absence affirme l'infection chronique. En revanche, leur présence n'écarte pas totalement le diagnostic d'une infection chronique.

La persistance de l'Ag HBs au-delà de 6 mois définit l'hépatite B chronique. Chez tous porteurs chroniques de l'Ag HBs, pour préciser l'intensité de la réplication du VHB (donc le risque infectieux), évoquer une infection par un mutant pré-C et rechercher une éventuelle surinfection par le VHD, le bilan suivant est recommandé :

- ◆ L'Ag HBe et les Ac anti HBe
- ◆ L'ADN du VHB
- ◆ Les Ac anti VHD.

Une coinfection par le VHD est évoquée en cas de présence simultanée des Ac anti VHD et des IgM anti HBc, alors qu'une surinfection (infection par le VHD chez un porteur chronique du VHB) est évoquée si les IgM anti HBc sont négatifs.

Les porteurs inactifs sont définis par :

- ◆ Des transaminases normales pendant 1 an,
- ◆ Un ADN viral indétectable ou une charge virale inférieure à 100 000 copies/ml
- ◆ L'Ag HBs est présent et L'Ac anti HBs négatif.
- ◆ L'hépatite chronique active peut être définie par :
 - ◆ Des transaminases élevées
 - ◆ Un ADN viral présent à un titre significatif (supérieur à 100 000 copies/ml).

Les malades ayant un Ag HBe présent en l'absence d'Ac anti HBe sont infectés par le virus VHB « sauvage ».

Lorsque l'Ag HBe est absent en présence de l'Ac anti HBe, le malade est infecté par le VHB « mutant de la région pré-C ».

L'infection occulte est définie par :

- ◆ Ag HBs indétectable mais
- ◆ ADN viral positif.

Une sérologie Ag HBs découverte positive pour une première fois doit être systématiquement contrôlée sur un second prélèvement.

Du fait de certains modes de transmission communs, il est recommandé devant une sérologie positive pour l'Ag HBs, de faire une sérologie VIH et VHC ; ainsi que de rechercher d'autres IST.

Pour évaluation de degré de l'atteinte hépatique lors d'une hépatite chronique, la ponction biopsie hépatique ou les tests non-invasifs (Fibrotest et Fibroscan) sont les méthodes d'évaluation de la fibrose et donc elles permettent d'évaluer la gravité de l'atteinte hépatique.

Tableau XI : Récapitulatif des profils sérologiques les plus communs [65]

Interprétation	Ag HBs	Ac Anti-HBs	Ac anti-HBc		Ag HBe	Anti-HBe	ADN VHB
			Ig totaux	Ig M			
Immunité post-vaccinale	-	+	-	(-)	(-)	(-)	(-)
Contact ancien guérison	-	+/-	+	(-)	(-)	(+)	(-)
Hépatite aiguë	+	(-)	(-)	+	(+)	(-)	(+++)
Porteur non répliquant	+	-	+	(-)	-	+	-
Hépatite chronique (virus sauvage)	+	-	+	(-)	+	-	+++
Hépatite chronique (virus mutant)	+	-	+	(-)	-	+	++

À tout moment, les réactivations virales sont possibles (chez les porteurs chroniques et chez les porteurs inactifs) : la réplication virale redémarre, les ALAT (Alanine Amino Transférase) s'élèvent, l'Ag HBe réapparaît chez des sujets qui étaient Ag HBe négatifs. Les réactivations virales sont spontanées ou iatrogènes, survenant après traitement cytotoxique ou immunosuppresseur (corticoïdes, rituximab, infliximab...), ces épisodes de réactivation peuvent évoluer vers une cirrhose ou un cancer du foie [66].

VI. Traitement de l'hépatite virale B :

L'objectif du traitement est d'éliminer le virus ou du moins réduire la réplication virale et diminuer l'activité hépatique afin de prévenir l'apparition de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire. Cet objectif ne peut être atteint qu'en faisant régresser les lésions inflammatoires hépatiques par un contrôle de la réplication virale B [67].

Le traitement s'adresse aux patients porteurs d'une hépatite B associée à une réplication virale (AND-VHB positif), une cytolysse (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 (ADN-VHB positif, transaminases normales, histologie hépatique sans activité nécrotico-inflammatoire) ou porteur inactif du VHB (ADN-VHB indétectable ou faible < 10⁴ copies/ml, transaminases normales, histologie hépatique sans activité nécrotico-inflammatoire) [68].

Le traitement de l'hépatite B chronique peut actuellement reposer sur plusieurs options incluant l'interféron sous forme pégylé, et des analogues de nucléosides, inhibiteurs de la polymérase virale, d'administration orale et bien tolérés, comme l'adéfovir, l'entécavir, la telbivudine, le ténofovir et la combinaison de ténofovir et d'emtricitabine (non approuvée pour le traitement de l'hépatite B chronique, mais approuvée en cas de coinfection VIH-VHB). Ces agents antiviraux induisent une virosuppression efficace qui s'accompagne d'une amélioration des transaminases et de l'histologie hépatique [69].

Chaque traitement présente des avantages et des inconvénients :

- ◆ Le traitement par interféron pégylé est la seule option permettant une durée de traitement définie qui est habituellement d'un an, et entraînant le plus souvent une séroconversion HBs. Cependant, environ 70% des patients traités ne présentent pas de réponse prolongée.

- ◆ L'utilisation des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques constitue une véritable avancée dans le traitement de l'hépatite chronique B. Ces molécules ont une efficacité antivirale supérieure à celle de l'IFN, ont un meilleur profil de tolérance et sont administrées par voie orale. Ils permettent une virosuppression optimale, définie par une indétectabilité de l'ADN viral B après 48 à 96 semaines de traitement, chez la plupart des patients quel que soit le type de virus (sauvage ou mutant pré-C), d'hépatopathie sous-jacente (cirrhose ou non) ou de statut immunitaire (mono- ou coinfection VIH/VHB) [70]. Cependant, les taux de séroconversion HBe et HBs restent faibles nécessitant une administration à long terme [71]. En effet, lors de l'arrêt de la thérapie, on observe chez la majorité des patients une reprise de la réplication du virus. Le problème majeur lié à l'utilisation prolongée de ces traitements est l'émergence de virus mutants résistants nécessitant donc un suivi clinique et virologique rapproché pour dépister les résistances de façon précoce et adapter le traitement antiviral, avant la détérioration de la maladie hépatique. L'apparition de ces virus résistants constitue un facteur limitant pour l'utilisation de ces molécules antivirales. Par rapport à la lamivudine, l'incidence de la résistance est plus faible pour l'adéfovir et très faible pour l'entécavir, mais l'apparition de mutations reste à prévoir et la question des combinaisons thérapeutiques reste ouverte [72], [73].

Avec ces molécules antivirales, on peut distinguer deux stratégies thérapeutiques différentes :

- ◆ Un traitement de durée limitée afin d'obtenir une réponse prolongée après la fin du traitement ; c'est la stratégie proposée avec l'IFN- α , qui a 2 mécanismes d'action : un effet antiviral et un effet immunomodulateur.
- ◆ Un traitement de longue durée pour parvenir à une réponse maintenue; c'est la stratégie utilisée avec les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques qui ont un seul mécanisme d'action : un effet antiviral sans effet immunomodulateur. Cette stratégie pose 2

problèmes : le risque de développement d'une résistance avec un phénomène d'échappement et celui de réactivation rapide après l'arrêt du traitement.

L'avenir du traitement de l'hépatite chronique B repose logiquement sur les associations thérapeutiques utilisant de nouvelles molécules dont les mécanismes d'action seraient différents et complémentaires (immunomodulateurs et antiviraux). Ce traitement est difficile et coûteux, et la prévention de l'infection par le VHB par une politique vaccinale systématique reste actuellement la meilleure option pour réduire la morbidité et la mortalité par insuffisance hépatique et cancer du foie [74].

VII. Prévention de l'hépatite B :

La prévention vise d'une part, à réduire les risques de transmission du VHB par le dépistage et les campagnes de sensibilisation ; et d'autre part, à protéger l'individu par la vaccination.

1. La vaccination :

Il existe deux types de vaccin (plasmatisques et recombinants) ont une immunogénicité comparable induisant l'apparition d'anticorps anti-HBs à un titre protecteur (> 10 mU/mL) dans 90 à 95% des cas. [75]

La majorité des vaccins actuellement disponibles porte uniquement les déterminants HBs(Engerix B[®], HBV VAX DNA[®]), sauf le Genhevac B[®] qui contient HBs et pré S2. La forme adulte est de 20 µg, enfant 10 µg, nouveau-né 5µg.

Le protocole standard recommandé chez l'adulte est de trois injections à des intervalles d'un mois, avec une dose de rappel un an plus tard. Le calendrier pour les nourrissons et les adolescents comprend trois injections administrées à 0, 1 et 6 – 12 mois [76]. L'efficacité vaccinale se définit par l'aptitude du vaccin à réduire significativement l'incidence de l'hépatite B chez les sujets vaccinés comparativement à des sujets n'ayant pas reçu le vaccin [77].

L'immunisation passive est proposée uniquement en cas de contagé accidentel chez un sujet non vacciné ou chez le nouveau-né de mère porteuse de l'AgHBs. Elle peut être obtenue par l'administration intramusculaire des immunoglobulines anti-HBs dans une proportion de 0,06 ml/kg de poids corporel. Pour le nouveau-né, ces immunoglobulines devraient être administrées dans les 12 heures qui suivent la naissance [78].

Le vaccin contre l'hépatite B est le premier et actuellement le seul vaccin contre un cancer humain qui est celui du foie [79].

Les personnes concernées par la vaccination sont le personnel de santé, les sujets devant être transfusés (en particulier les polytransfusés), les sujets hémodialysés chronique, les toxicomanes, toute personne vivant sous le même toit avec un porteur chronique du VHB et les enfants nés de mères positives pour l'Ag HBs.

La protection conférée par la vaccination contre l'hépatite B peut être objectivée directement par la détermination des titres d'anticorps anti-HBs. La présence d'un titre d'anticorps supérieur à 10 UI/l a été démontrée comme protectrice, établissant ainsi un seuil minimal de protection des anticorps. La durée de persistance de ces anticorps est directement liée au taux atteint un à trois mois après la troisième dose vaccinale, dose indispensable à l'installation de la mémoire immunitaire. Les lymphocytes T mémoire et les lymphocytes B mémoires ne sont réactivés que lorsqu'ils sont à nouveau mis au contact de l'antigène dont ils sont spécifiques. En réponse à une exposition infectieuse (ou vaccinale en cas de rappel), les cellules mémoires prolifèrent très rapidement et se différencient de 3 à 5 jours en plasmocytes producteurs de taux élevés d'anticorps ou en lymphocytes T CD4/CD8 capables d'éliminer les particules virales et/ou cellules infectées.

Grâce à l'induction de cellules mémoires, les sujets répondeurs sont vrai semblablement protégés toute leur vie, même après la disparition des anticorps anti-HBs protecteurs ou le passage de leur taux en dessous du seuil de 10 UI/l [80].

En plus de la vaccination préventive contre l'hépatite virale B, on distingue :

◆ La vaccination post-accident

Elle est recommandée dans les 72 heures qui suivent l'exposition au risque infectieux au VHB (rupture de préservatifs, par exemple ou exposition au sang contaminé par le VHB).

◆ La vaccination post-exposition du nouveau-né

Elle est depuis longtemps efficace à plus de 75%. La transmission materno-foetale de l'HVB est de loin la plus élevée (30 à 90%) de toutes les infections acquises au cours de la grossesse, avec une fréquence aussi élevée de la chronicité chez l'enfant.

2. Mesures non-vaccinales:

La vaccination n'est pas le seul moyen de lutter contre l'infection par le VHB.

Les autres mesures de prophylaxie sont d'autant plus importantes qu'elles préviennent d'autres pathologies.

La sélection et l'exclusion des donneurs de sang porteurs de marqueurs du VHB ont considérablement réduit la contamination par transfusion de sang et de produits sanguin. Le risque transfusionnel résiduel est évalué sur la période 2000-2002 à 1/400 000, ce qui représentait 6 dons potentiellement infectés par le VHB par an [81].

Le respect strict des règles d'hygiène et de stérilisation du matériel de soins utilisé lors d'actes médicaux invasifs, permet de lutter contre la transmission nosocomiale.

La contamination parentérale chez les usagers de drogues peut être prévenue en sensibilisant cette population au risque du partage du matériel d'injection. Des programmes d'échange de seringues existent pour diminuer les risques de contamination. Et établir des mesures de contrôle pour lutter contre les IST.

VIII. Discussion de nos résultats

1. Séroprévalence de l'hépatite B dans la région d'Ouarzazate

L'hépatite virale B est très contagieuse, en moyenne, 10 fois plus que l'hépatite C et 100 fois plus que l' HIV, et expose au risque de maladie chronique grave du foie. C'est l'infection sexuellement transmissible la plus répandue dans le monde : on estime que 278 millions de personnes vivent avec une infection à VHB [2].

Au niveau des centres de transfusion sanguine, les candidats donateurs de sang sont présélectionnés sur la base d'un questionnaire, et d'un examen physique.

Rares sont les études qui ont été réalisées pour estimer la séroprévalence du VHB au Maroc. Cependant, plusieurs études ont été réalisées au sein des donateurs du sang [84, 34, 83] à Agadir, Rabat et Casablanca, avec des prévalences estimées respectivement à 0,75%, 1,34% et 0,63%.

La spécificité des caractéristiques sociodémographiques de la population faisant l'objet de notre étude, concerne un échantillon qui est composé par les donateurs de sang à prédominance masculine, qui se sont présentés au CRTS d'Ouarzazate pour le don, et dont le dépistage de Virus de l'hépatite B par l'antigène HBs a été fait systématiquement.

Au CRTS d'Ouarzazate, nous avons colligé 2214 donateurs de sexe masculin (70,87%) et 910 de sexe féminin (29,12%), soit un sexe-ratio de 2,4.

Sur les 3124 donateurs de sang, 53 étaient porteurs de l'antigène HBs, soit une séroprévalence de 1,7%. Cependant une prévalence plus élevée de l'Ag HBs a été trouvée chez les hommes 2,07% versus 0,76% chez les femmes avec un sexe-ratio de 6,5 (tableau V).

La séroprévalence dans cette étude est de 1,7%, ce qui est largement supérieur aux chiffres retrouvés dans d'autres villes du royaume (Tableau XII). Ceci peut être dû à l'usage de matériels non stérilisés, aux rapports sexuels non protégés et à l'absence de vaccination des donateurs actuels ce qui peut être amélioré par une sensibilisation de vaccination contre

Séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région d'Ouarzazate

l'hépatite B pour les sujets n'ayant pas bénéficié du programme national d'immunisation instauré depuis 2001 au Maroc.

À l'échelle internationale, les séroprévalences de VHB chez les donneurs du sang au Maghreb et dans les pays de l'Afrique sub-saharienne sont supérieures à celle de notre étude (tableau XIII), avec un taux de 2,4% en Libye [87], 12.6% en Cameroun et 4.7% en Ethiopie [88,89], soulignant l'importance des efforts à fournir en ce qui concerne la sensibilisation et l'information de la population marocaine.

Notre séroprévalence est nettement supérieure à celle observée chez les donneurs de sang en France et aux Etats-Unis d'Amérique, dont la séroprévalence est respectivement 0.073%, 0.0078% [90, 91]. Cette faible séroprévalence de l'hépatite B peut être expliquée par l'amélioration des conditions sanitaires, socioéconomiques et les campagnes de sensibilisation contre les infections sexuellement transmissibles.

Tableau XII : Prévalence de l'hépatite virale B au Maroc selon différentes études nationales.

Etude	Année	Auteurs	Prévalence
séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région d'Agadir [84]	2017	Saghir .k et al.	0 ,75%
séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région de Marrakech [86]	2016	BAADI.Fet al.	0,55%
Notre étude	2017	Centre de Transfusion Sanguine d'Ouarzazate	1,7%

Tableau XIII : Comparaison entre nos résultats avec des études internationales.

Auteurs	Pays	Prévalence
Khmmaj A et al .2012 [87]	Libye	2.4%
Ankouane Fet al. 2013[88]	Cameroun	12.6%
Tessema B et al. 2010 [89]	Ethiopie	4.7%
Pillonel J et al.2012 [90]	France	0.073%
Zou S et al.2012 [91]	Etats-Unis d'Amérique	0.0078%
Notre étude	Maroc ; Ouarzazate	1,7%

Les coinfections de VHB au VHC-VIH et au *Treponema pallidum* sont caractérisées par une évolution plus rapide vers la chronicité, une répllication et une réactivation virale plus importante responsable d'un taux de fibrose et cirrhose du foie plus augmenté. Ces virus possèdent le même mode de transmission : les rapports sexuels non protégés, la consommation des drogues par voie intraveineuse, la transmission mère-enfant, la transfusion sanguine et les greffes d'organe.

Dans notre étude, aucun cas de coinfections n'a été décrit, ces résultats concordent avec les taux obtenus à l'échelle nationale (0.0039%) [83] et sont beaucoup plus bas que ceux obtenus dans les pays d'Afrique sub-saharienne [88, 89]. Au Cameroun, ce taux des coinfections chez les donneurs de sang [88] est de 0,6% pour VIH - VHB, 0,6% pour VHB-VHC et 0,1% pour VIH-VHB-VHC.

2. Facteurs de risques de l'hépatite virale B dans la région d'Ouarzazate

Le virus de l'hépatite B se transmet le plus souvent par voie sexuelle et sanguine.

L'hépatite B est considérée comme une maladie infectieuse extrêmement contagieuse [1].

Dans notre étude, un questionnaire a été élaboré dans le but d'évaluer les facteurs de risque et les modes de transmission de l'hépatite B dans la région d'Ouarzazate.

Parmi les 53 donneurs séropositifs, seulement 24 personnes ont pu être contacté.

Les soins dentaires informels ont représenté le facteur de risque le plus incriminé dans la transmission de l'infection par le VHB (29,1%) dans notre étude. En l'absence de stérilisation des porte-instruments rotative entre chaque patient lors des soins dentaires. En France le risque individuel moyen de contracter une infection au VHB est de 1/516 000 contre 1/420 millions pour le VIH [92]. Selon Arboleda et al, les patients traités par des dentistes non-professionnels étaient 2,6 fois plus infectés par le VHB que par ceux traités par des professionnels qualifiés.

Cinq donneurs ont eu recours à la Hijama (20,8%). Aucun cas de piercing, de tatouage ni d'acupuncture n'a été mentionnée. En l'absence de conditions d'hygiène lors de la Hijama, la transmission du VHB est essentiellement liée à l'usage de matériel souillé par le sang d'une personne infectée et sa réutilisation pour une autre personne jusqu'alors indemne.

Parmi les 24 donneurs interrogés, deux (8,3%) ont eu des rapports sexuels non protégés. Ces résultats sont plus bas que ceux rapportées par Romanò en Italie, pour qui les rapports sexuels non protégés représentent le facteur de risque le plus incriminé [94]. Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80% pour le VHB, contre 0,1 à 10% pour le VIH [82].

Dans notre étude, le contact étroit avec les porteurs chroniques du VHB au sein de leurs familles ou en collectivité a présenté 4,16%. Ce taux est plus faible par celui rapporté dans une étude coréenne (14.1%) [85], dû aux partages des serviettes, des mouchoirs et des récipients utilisés pour boire.

Dans notre série, aucun cas d'exposition prénatale, ni d'usage de drogue (voie intraveineuse ou per-nasale), ni d'hémodialyse, ni professionnel de santé n'a été mentionné. (Tableau IX).

Dans notre échantillon, 9 donneurs n'ont présenté aucun facteur de risque (37.5%).

Recommandations

- ◆ Organisation de campagnes médiatiques de sensibilisation de la population pour mettre en lumière le chiffre alarmant des hépatites B et C et leur lien avec l'exercice illégal de la médecine dentaire.
- ◆ Promotion des pratiques sexuelles à moindre risque et la mise en place de « programmes préservatifs » comportant des activités très diverses allant des actions en faveur du préservatif jusqu'à sa distribution, en passant par la planification et la gestion de la fourniture.
- ◆ Élargissement de l'offre de dépistage VHB et renforcement des capacités et des ressources des laboratoires périphériques (CHP/CHR).
- ◆ Élargissement de la vaccination du VHB chez la population à risque (entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B, les professionnels de la santé, les patients dialysés ...).
- ◆ Réglementation de certaines pratiques à risque : Hijama, Tatouage, Piercing.



CONCLUSION



Le Maroc est situé parmi les pays à moyenne endémicité pour l'hépatite virale B selon l'OMS, qui estime la prévalence de l'HVB entre 2 et 2,5% chez la population générale.

Cependant notre étude, menée de 01 janvier à décembre 2017, montre que la séroprévalence du VHB chez 3 124 des donneurs de sang dans la région d'Ouarzazate est de à 1,7%. Ce qui devrait classer le Maroc comme pays à faible endémicité à l'HBV.

Ce résultat est d'une grande importance pour mesurer l'efficacité des stratégies de prévention, d'où la nécessité de renforcer les programmes d'information, d'éducation, de communication en matière de VHB et de toutes les infections sexuellement transmissibles.

Le dépistage de l'hépatite B doit être systématique chez la femme enceinte et les sujets à risque. Cette approche est d'importance capitale pour la détermination des porteurs chroniques du VHB qui va permettre de détecter la maladie à un stade précoce, augmentant ainsi les chances de guérison ou de stabilisation. En effet, plusieurs personnes séropositives ne présentent aucun symptôme pendant des années, alors que le virus continu à se multiplier et à induire des lésions dans le foie. Le dépistage va permettre d'éviter d'autres contaminations en incitant les individus identifiés porteurs de prendre des dispositions nécessaires pour éviter la propagation du virus.

La présente étude s'est penchée également sur l'évaluation des facteurs de risque de l'hépatite B chez les personnes positives pour l'Ag HBs. L'utilisation du questionnaire structuré indique que les soins dentaires informels et la hijjama sont les principaux facteurs de risque de transmission du VHB.

La prévention de l'hépatite B doit faire l'objet des plans d'action à travers une stratégie nationale, une mobilisation pluridisciplinaire et pluri-professionnelle pour organiser les filières de prise en charge.

La stratégie adoptée par le ministère de la Santé, inclut un programme de ciblage des efforts de prévention des hépatites, y compris la sensibilisation du public, la définition des

exigences en matière de sécurité et la promotion des normes de contrôle des infections dans les établissements de soins.

La prévention demeure la méthode la plus efficace pour contrôler avec succès l'infection par le VHB, et la vaccination reste le meilleur moyen de prévention.



ANNEXES



Annexe 1

REFERENCE: B.O N° 4336 – 13 reieb 1416(6-12-95).

Décret n° 2-94-20 (22 jourmada II 1416) 16 novembre 1995 pris pour l'application de la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement

Le Premier Ministre,

Vu la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain, promulguée par le dahir n° 1-95-133 du 19 safar 1416

(18 juin 1995) ;

Sur proposition du ministre de la santé publique ;

Après examen par le conseil des ministre réuni le 29 kaada 1414 (11 mai 1994),

Décète :

Chapitre Premier : Du Prélèvement du Sang

Article Premier : (modifié par décret n° 2-01-2023 du 4 septembre 2002, art 1er) En application des dispositions du 1er alinéa de l'article 4 de la loi n° 03-94 susvisée, le sang objet du don doit faire l'objet des analyses biologiques suivantes ;

- ✓ La détermination du groupe sanguin ABO et Rhésus. La détermination du groupe Rhésus doit rechercher les antigènes D-C-E. Ne peut être considéré comme Rhésus négatif que le sang dépourvu de ces trois antigènes;
- ✓ La détermination de tout groupe sanguin doit être faite dans les conditions ci-après:
 - Sur deux prélèvements faits à 24 heures d'intervalle;
 - Avec deux lots de réactifs;

- Par deux techniciens différents;
- Selon deux techniques différentes;
- ✓ La mesure du taux de l'hémoglobine ou de l'hématocrite;
- ✓ Le dépistage sérologique de la syphilis;
- ✓ La détection de l'antigène HBs (marqueur de l'hépatite B);
- ✓ La détection des anticorps dirigés contre le virus responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA);
- ✓ Le dépistage de l'Hépatite C et le dosage des ALAT;
- ✓ La recherche d'hémolysines Anti A et Anti B dans le sang du groupe O. En cas de positivité une étiquette portant la mention " A ne transfuser qu'à des sujets de groupe O " doit être collée sur la poche;
- ✓ Le dépistage systématique des agglutinines irrégulières.

Cette liste peut être complétée ou modifiée par arrêté du ministre de la santé publique en fonction de l'évolution des connaissances médicales.

Article 2 : Conformément aux dispositions du 2e alinéa de l'article 6 de la loi susvisée n° 03-94, chaque prélèvement du sang est précédé d'un examen médical du donneur.

Article 3 : La fréquence des prélèvements de sang ne doit pas être supérieure à cinq fois par an pour les hommes et trois fois par an pour les femmes.

L'intervalle entre deux prélèvements doit être égal à deux mois au moins pour les hommes et trois mois au moins pour les femmes.

Toutefois, la fréquence des prélèvements spécifiques de plaquettes, de globules blancs, de globules rouges ou de plasma ne peut être supérieure à une fois tous les trois mois lorsqu'ils sont effectués à l'aide d'appareils à cytophérèse et à une fois tous les 15 jours lorsqu'il s'agit d'appareils à plasmaphérèse.

Article 4 : La quantité du sang recueilli lors de chaque prélèvement ne doit pas être supérieure à 400 ml non compris les échantillons nécessaires aux analyses.

Cette quantité ne peut être supérieure à 600 ml lorsqu'il s'agit de prélèvements spécifiques.

Article 5 : Ne peuvent faire don de leur sang :

1) Les sujets présentant une des pathologies suivantes:

- ✓ Néphropathies chroniques;
- ✓ Endocrinopathies chroniques;
- ✓ Diabète;
- ✓ Cirrhose;
- ✓ Hépatite aiguë ou chronique;
- ✓ Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA);
- ✓ Ulcère ;
- ✓ Asthme;
- ✓ Hémopathies chroniques;
- ✓ Cancer;
- ✓ Angor;
- ✓ Infarctus.

2) Les sujets ayant séjourné en zone impaludée.

3) Les toxicomanes (par voie intraveineuse).

Cette liste peut être complétée par arrêté du ministre de la santé publique. Article 6 : Les contre-indications temporaires au don du sang sont :

- ✓ La tension artérielle MINIMA supérieure à 10 cm Hg;
- ✓ La tension artérielle MAXIMA supérieure à 16 cm Hg;
- ✓ L'état d'ébriété;
- ✓ La vaccination datant de moins de 21 jours;
- ✓ La sérothérapie datant de moins de 15 jours;
- ✓ Un traitement en cours;
- ✓ La pneumopathie aiguë;
- ✓ Les hémopathies aiguës;
- ✓ La grossesse;
- ✓ L'accouchement datant de moins de 6 mois;
- ✓ L'interruption de grossesse datant de moins de 3 mois;
- ✓ L'allaitement en cours;
- ✓ Un traitement psychiatrique;
- ✓ L'intervention chirurgicale datant de moins de 3 mois;
- ✓ L'âge inférieur à 18ans.

Cette liste peut être complétée par arrêté du ministre de la santé publique.

Article 7 : Lors de l'examen médical prévu à l'article 2 du présent décret, le médecin peut refuser le prélèvement pour des affections autres que celles définies dans les articles 4 et 5 ci-dessus, lorsque celui-ci présente un danger pour la santé du donneur ou celle du receveur.

Chapitre II : De la Transfusion du Sang

Article 8 : Avant toute transfusion de sang ou de ses dérivés, une prescription écrite, signée par un médecin, doit spécifier l'identité du receveur et son groupe sanguin ainsi que la nature et la quantité du produit à administrer.

Article 9 : (modifié par Décret n° 2-99-1010 du 3 décembre 1999) A l'exception de l'utilisation d'urgence du sang ou des globules rouges du groupe O Rhésus négatif et du cas d'une transfusion autologue, toute transfusion de globules rouges nécessite deux groupages sanguins du receveur à vingt-quatre heures (24 h) d'intervalle, et la recherche d'une compatibilité entre les sang du donneur et du receveur.

Article 10 : Le prélèvement du sang en vue d'une transfusion autologue prévue à l'article 9 de la loi n° 03-94 susvisée, ne peut être effectué que par un docteur en médecine et sur indication médicale de celui-ci.

Article 11 : Le patient, proposé à une transfusion autologue, doit être informé des risques, avantages, contraintes et modalités de cette technique. Le prélèvement en vue d'une transfusion autologue ne peut se faire qu'après consentement écrit de l'intéressé ou celui de son représentant légal et si les examens préliminaires ci-après sont normaux :

- ✓ Examen clinique complet:
- ✓ Capital veineux;
- ✓ Étatcutané.
- ✓ Examens complémentaires:
- ✓ Électrocardiogramme ;
- ✓ Radiographie pulmonaire ;
- ✓ Ionogramme sanguin et urinaire ;
- ✓ Hémogramme;

- ✓ Bilan d'hémostase.

Le sang prélevé en vue d'une transfusion autologue est soumis aux mêmes analyses biologiques visées à l'article premier du présent décret.

Article 12 : La poche de sang prélevé en vue de la transfusion autologue est réservée à son donneur. Cette poche doit indiquer le nom, prénom, date de naissance, sexe, le numéro de dossier du patient ainsi que la date de péremption de la poche.

Article 13 : Avant toute transfusion autologue, il est procédé à un contrôle du groupe ABO au lit du malade à l'aide d'une carte de contrôle prétransfusionnel.

Article 14 : Le prélèvement, la préparation, la conservation et la distribution des dérivés sanguins, destinés à une transfusion autologue, sont de la compétence des centres de transfusion sanguine relevant du ministère de la santé publique.

Article 15 : On entend par " milieu de soins ", visé à l'article 10 de la loi n° 03-94 précitée, les centres hospitaliers, les hôpitaux, les maisons d'accouchement médicalisées et les cliniques.

Article 16 : Toute poche de sang total ou culot globulaire est accompagnée d'une carte de contrôle prétransfusionnel pour exécuter les épreuves de compatibilité dans le système ABO au lit du malade.

L'épreuve de compatibilité est obligatoirement effectuée avant la transfusion de chaque poche de sang.

La carte susvisée doit être conservée dans le dossier du malade.

Chapitre III Réintitulé par Décret n° 2-06-303 du 14/11/2006 B.O N° 5488 DU 4/1/2007

Chapitre III : De la préparation, de la conservation de l'étiquetage, du dépôt des produits sanguins et des règles d'hémovigilance.

Article 17 : Sous réserve des dispositions prévues à l'article 8 de la loi précitée n° 03-94, les produits sanguins d'origine humaine à usage thérapeutique sont préparés à partir de sang prélevé sur des sujets sains dont l'aptitude à subir un prélèvement a été reconnue par un acte médical, conformément à l'article 2 ci-dessus.

Article 18 : (modifié, Décret n° 2-96-421 du 20 novembre 1996) La préparation du sang humain et des dérivés du sang labiles tels que les culots globulaires, le plasma et les culots plaquettaires ne peut être effectuée que par un docteur en médecine ou un pharmacien ou sous leur direction et uniquement dans les services de transfusion du ministère de la santé publique et les services de transfusion relevant de l'inspection de santé militaire.

Article 19 : Le sang humain et les dérivés du sang labiles sont déposés dans les formations sanitaires désignées par le ministre de la santé publique et le cas échéant, dans les services organisés à cet effet, relevant des formations hospitalières de l'administration de la défense nationale ou des cliniques privées.

Article 20 : Aux fins d'identification, une étiquette est collée sur chaque poche de sang ou flacon contenant ses dérivés. Cette étiquette mentionne le numéro de série et la date de péremption du produit.

Article 21 : Le sang total et les culots globulaires sont conservés à la température de 4 à 6°C dans une chambre froide ou un réfrigérateur.

Le délai de conservation varie selon le type d'anticoagulant utilisé.

Article 22 : Le plasma congelé peut être conservé durant 12 mois à moins 30 centigrades.

Article 23 : Les culots plaquettaires sont conservés, durant 5 jours, à 18°C sous agitation continue.

Article 24 : Les produits sanguins périmés, contaminés ou ne répondant pas aux normes de qualité définies par les dispositions de la loi précitée n° 03-94 et du présent décret, sont détruits par incinération sous la responsabilité d'un médecin.

Article 25 : Conformément aux dispositions de l'article 12 de la loi n° 03-94 susvisée, le Centre national de transfusion sanguine et d'hématologie relevant du ministère de la santé publique effectue le contrôle préalable de qualité sur le plasma devant servir à la préparation des dérivés stables du sang.

Le Centre national de transfusion sanguine et d'hématologie assure l'approvisionnement en plasma des laboratoires qui produisent les médicaments dérivés du sang

Le ministre de la santé fixe par arrêté les règles de contrôle de qualité des médicaments dérivés du sang prévu au 4e alinéa de l'article 12 de la loi n° 03- 94 précitée.

Article 26 : **Modifié par décret n° 2-06-303 du 14/11/2006 B.O n° 5488 du 4/1/2007**

La liste des dérivés stables issus du fractionnement physico-chimique du sang est fixée par arrêté du ministre de la santé.

Sont également fixées par arrêté du ministre de la santé les règles d'hémovigilance.

Chapitre IV : Dispositions Diverses

Article 27 : L'autorisation prévue à l'article 13 de la loi précitée n° 03-94 est délivrée par le ministre de la santé publique.

ART 27-1 , 27-2 , et 27-3 A joutés par décret n° 2-06-303 du 14/11/2006 B.O n° 5488 du 4/1/2007

Article 27_1. – Le comité de sécurité transfusionnelle, institué par l'article 13-1 de la loi n° 03-94 susvisée, est placé sous la présidence du ministre de la santé. Il siège au ministère de la santé.

Le comité est composé des membres ci-après:

Les directeurs des centres hospitaliers, créés en vertu de la loi n° 37- 80 relative aux centres hospitaliers;

- ✓ le directeur des hôpitaux et des soins ambulatoires;
- ✓ le directeur de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies;
- ✓ le directeur du médicament et de la pharmacie;
- ✓ le directeur du Centre national de transfusion sanguine et d'hématologie;
- ✓ les directeurs des centres régionaux de transfusion sanguine;
- ✓ l'inspecteur du service de santé des Forces Armées Royales ou son représentant.
- ✓ Le président du conseil national de l'Ordre national des médecins ou son représentant.

Le comité comprend également:

- ✓ six (06) membres, désignés par le ministre de la santé et choisis pour leur compétence médicale et scientifique notamment en hématologie, en immunologie, en maladies infectieuses ou en santé publique.

Ces membres siègent pour une durée de 3 ans renouvelable une seule fois.

Le comité de sécurité transfusionnelle se réunit à l'initiative de son président au moins trois fois par an et chaque fois que la nécessité l'exige.

Article 27_2. – Le comité de sécurité transfusionnelle est chargé de :

- ✓ évaluer les conditions dans lesquelles est assurée la sécurité transfusionnelle;
- ✓ proposer toute mesure utile destinée à améliorer cette sécurité sur l'ensemble de l'activité transfusionnelle ;
- ✓ organiser et coordonner les actions d'hémovigilance entreprises à l'échelle nationale et régionale au sein des établissements de soins et des centres de transfusion sanguine;
- ✓ alerter le ministre de la santé sur toute question d'ordre médical ou scientifique qui peut avoir une incidence sur l'activité transfusionnelle;
- ✓ concevoir toute mesure destinée à remédier aux incidents transfusionnels;
- ✓ présenter au ministre de la santé un programme annuel de formation en sécurité transfusionnelle.

Le comité peut être consulté par le ministre de la santé pour toute autre question relative à la sécurité transfusionnelle.

Pour l'accomplissement de ses missions, le comité est tenu informé des conditions de fonctionnement des centres de transfusion sanguine et des dépôts de sang. IL doit être avisé de tout incident transfusionnel inattendu ou indésirable.

Article 27_3. – Le comité de sécurité transfusionnelle peut se saisir de toute question relative à la sécurité transfusionnelle et adresser des recommandations au ministre de la santé à qui il remet chaque année un rapport sur la sécurité transfusionnelle.

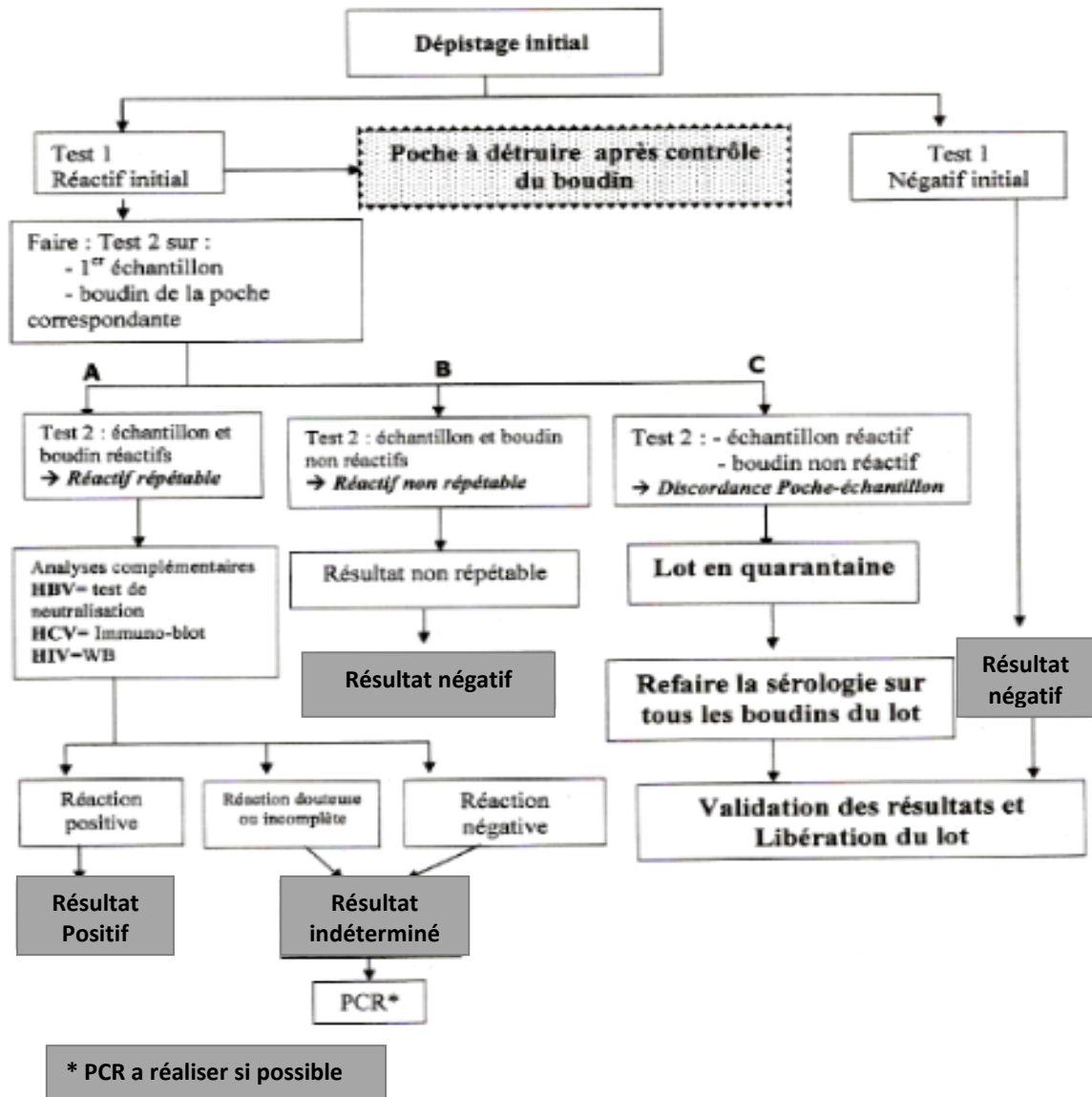
Article 28 : Le ministre de la santé publique est chargé de l'exécution du présent décret qui sera publié au Bulletin officiel.

**Fait à Rabat, le 22 jourmada II 1416
(16 novembre 1995).**

ABDELLATIF FILALI.

Annexe 2

DEPISTAGE SEROLOGIQUE ARBRE DECISIONNEL VIS A VIS DU DON (En cas d'absence d'antériorité ou de discordance)



Référentiel des Bonnes Pratiques Transfusionnelles, 2009



RÉSUMÉS



Résumé

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) représente un problème majeur de santé publique dans le monde. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime environ 278 millions de personnes vivant dans le monde avec une infection chronique par ce virus.

L'hépatite virale B a provoqué 887 000 de décès en 2015, sa prévalence est de 5,4% à l'échelle mondiale, contre 1% pour celle du Virus de l'immunodéficience humaine et 3% pour celle du virus de l'hépatite C. Plus d'1 million d'entre eux décèdent chaque année des complications qui sont essentiellement la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Le Maroc est jusqu'à présent considéré, selon l'OMS, comme ayant une prévalence intermédiaire de l'hépatite virale B. Actuellement, peu d'études relatent l'épidémiologie du VHB au Maroc. L'objectif de ce travail est l'évaluation de la séroprévalence de VHB dans la région d'Ouarzazate.

Il s'agit d'une étude prospective menée du 01 Janvier au décembre incluant 3 124 donneurs de sang au niveau du Centre de Transfusion Sanguine d'Ouarzazate. La recherche de l'antigène HBs (Ag HBs) a été réalisée par technique ELISA « Murex HBs Ag version 3 », manuellement.

La séroprévalence de l'hépatite B chez la population étudiée est de 1.7%, avec une prédominance masculine, le sex-ratio à 2,4. L'étude des facteurs de risque de l'hépatite virale B chez les personnes infectées a permis de dégager que les soins dentaires informels (29,1%), le recours à la hijjama (20,8%) ainsi que les rapports sexuels à risque (8,3%) et des causes inconnues (37,5%), sont les principaux facteurs de risque de transmission du VHB.

Selon cette étude, la séroprévalence de VHB dans la région d'Ouarzazate situe le Maroc comme pays de prévalence faible de l'hépatite virale B. Cependant cette prévalence reste élevée

Séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région d'Ouarzazate

par rapport aux autres régions du pays notamment Marrakech et Agadir. L'OMS devrait considérer le Maroc comme un pays d'endémicité faible à l'HBV.

La prévention de l'hépatite B doit faire l'objet d'actions d'amélioration nécessitant une stratégie nationale, une mobilisation pluridisciplinaire et pluri-professionnelle pour organiser les filières de prise en charge.

Abstract

Viral hepatitis B (HBV) is a major public health problem worldwide. Indeed, the World Health Organization (WHO) estimates that 278 millions people live in the world with a chronic infection by this virus.

Viral hepatitis B caused 887000 deaths in 2015, this prevalence is therefore 5.4% at the global level, against 1% for the human immunodeficiency virus and 3% for the hepatitis C. More than a million persons die each year from complications which are essentially cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Morocco has been placed by the WHO into the intermediate zone of prevalence OF HBV, however the exact number of persons infected is unknown for the reason that no large-scale epidemic data exist to assess the true HBV infection burden in Morocco, therefore the aims of this study were to examine the prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) among the general population of the Ouarzazate region.

It is a prospective study that included 3 124 participants all volunteer blood donors who donated blood at the Ouarzazate Blood Transfusion Center between January 1st to December 2017. All blood samples were routinely screened for HBV, specimens were tested for HBsAg by Murex HBsAg Version 3, manually.

The overall prevalence of HBsAg was 1.7% (53positive) in 3124 subjects, analysis by gender reveals that, the seroprevalence of hepatitis B among males is significantly higher than that found in females sex-ratio of 2,4. Factors significantly associated with HBV infection: informal dental care (29,1%), hijjama (8,3%) as well as unprotected sex with multiple casual partners (8,3%) and (37,5%) unknown causes, are the main factors of risk of transmission of HBV.

According to this study, the seroprevalence of HBV in the region of Ouarzazate owes classified the Morocco as a country of low prevalence of viral hepatitis B. However, this

prevalence remains high compared to other regions of the country including Marrakech and Agadir.

The prevention of hepatitis B must be the subject of actions requiring a national strategy, a multidisciplinary and multi-professional mobilization to arise awareness, promote partnerships and also mobilize resources.

ملخص

يعتبر مرض الالتهاب الكبدي ب مشكلة صحية عالمية. تشير تقارير منظمة الصحة العالمية أن ما يقارب 278 مليون شخص في أنحاء العالم يعانون من هذا الفيروس.

تسبب التهاب الكبد الفيروسي ب في نحو 887000 حالة وفاة في عام 2015، وصل معدل انتشاره على الصعيد العالم إلى 5.4% بينما 1% لمرض المناعة المكتسبة و3% بالنسبة لالتهاب الكبد الفيروسي س. أكثر من مليون شخص يموت كل عام بسبب مضاعفات هذا المرض وأهمها تشمع الكبد و سرطان الكبد.

يعتبر المغرب وفقا لبيانات منظمة الصحة العالمية، من بين الدول التي فيها نسبة انتشار الالتهاب الكبدي ب متوسطة. ويوجد بالمغرب حاليا قليل من الدراسات التي تتمحور حول معدل انتشار وباء الالتهاب الكبدي ب. لهذا فان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم نسبة انتشار هذا المرض لدي ساكنة ورزازات.

لقد تم في هذا البحث فحص ما يعادل 3124 متبرع دم في مركز تحاقن الدم ورزازات بين الفترة الممتدة من يناير إلى دجنبر من سنة 2017، تقدر نسبة الانتشار في هذه الدراسة 1.7% والنسبة مرتفعة في صفوف الرجال أكثر من النساء بمعدل 2.4. حسب نتائج الدراسة فإن الأسباب الرئيسية لتفشي وباء الالتهاب الكبدي ب هي: اللجوء إلى ميدان غير طبي فيما يخص علاج الأسنان (29,1%) ثم اللجوء للحجامة (20,8%)، العلاقات الجنسية غير المحمية (8,3%)، و أسباب مجهولة بنسبة (37,5%).

وفقا لهذه الدراسة فإن فيروس الالتهاب الكبدي ب في منطقة ورزازات يصنف المغرب من بين الدول التي فيها نسبة انتشار التهاب الكبد ب بالضعيفة، إلا أن نسبة الانتشار مرتفعة مقارنة بمناطق أخرى في المغرب كمراكش وأغادير على سبيل المثال.

الوقاية من الالتهاب الكبدي ب يجب أن تكون موضوعا للإجراءات التي تتطلب استراتيجية وطنية وتعبئة متعددة التخصصات ومتعددة المهنيين من أجل التوعية، وتعزيز الشراكات، وتعبئة الموارد أيضا.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2107**
Accès sur [www. http://www.who.int/wer/](http://www.who.int/wer/)
2. **Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2017**
Global Hepatitis Report 2017.
Disponible sur <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report-2017/en/>
3. **Alter HJ, Blumberg BS.**
Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen)
Blood 1966; 27: 297-309.
4. **Blumberg B.S et al.**
A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's syndrome Leukemia and Hepatitis.
Annals of Internal Medicine. 1967, 924-931
5. **Denis A.**
L'hépatite B aiguë en France : aspects épidémiologiques.
Hépatogastro 2006; 13: 51-61
6. **Wagner A, Denis F, Ranger-Rogez ET all.**
Génotype du virus de l'hépatite B.
Immuno-analyse et Biologie spécialisée 2004 ; 19 : 330-342
7. **Schaefer S.**
Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes.
World Journal of Gastroenterology 2007 ; 13: 14-21
8. **F Zoulim, JL Gaudin, C Trepo ,**
Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital de l'Hotel-Dieu, 69288 Lyon Cedex 02; INSERM
Unité 271, 151, cours Albert-Thomas, 69424 Lyon Cedex 03, France
9. **Gerlich WH, Lu X, Heermann KH.**
Studies on the Attachment and Penetration of Hepatitis-B Virus.
JHepatol 1993; 17: 10-14.4

10. **Zoulim, F.**
Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection.
Antiviral Res, 2004; 64(1): 1-15
11. **Zoulim F, Lucifora J, Arzberger S et al.**
Hepatitis B virus X protein is required for productive infection of human hepatocytes.
Journal of Hepatology 2010; 52: 43-54
12. **Bruss V, Ganem D.**
The role of envelope proteins in hepatitis B virus assembly.
Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 1059-1063
13. **Roque-Afonso AM, Ferey M.P, Belkhiri D et al.**
Les mutants de l'Ag HBs : prévalence, impact diagnostique ET clinique.
Pathologie Biologie 2005; 53: 563-568.
14. **Gallina A, Bonelli F, Zentilin L, Rindi G, Muttini M, Milanese G.**
A recombinant hepatitis B core antigen polypeptide with the protamine-like domain deleted self-assembles into capsid particles but fails to bind nucleic acids.
J Virol 1989 ; 63: 4645-4652.
15. **Messageot F, Salhi S, Lainé S, Rossign J M**
L'antigène e du virus de l'hépatite B (HBe) : une protéine encore énigmatique.
Virologie 2001; 5: 183-193.
16. **Tong S, Li J, Vivitski L, Trépo C.**
Active hepatitis B virus replication in the presence of anti-HBe is associated with viral variants containing an inactive pre-C region
Virology 1990; 176: 596-603
17. **Zoulim, Seeger C.**
Reverse transcription in hepatitis B viruses is primed by a tyrosine residue of the polymerase.
J Virol 1994; 68: 6-13.

18. **Radziwill G, Tucker W, Schaller H.**
Mutational analysis of the hepatitis B virus P gene product: domain structure and RNase H activity.
J Virol 1990; 64: 613–620
19. **Stuyver LJ, Locamini SA, Lok A, et al:**
Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region.
Hepatology 2001; 33: 751–757
20. **Kim JH, Sohn SY, Benedict Yen ST, Ahn BY.**
Ubiquitin-dependent and -independent proteasomal degradation of hepatitis B virus X protein.
Biochemical and Biophysical Research Communications 2008; 366:1036–1042.
21. **Wei Y, Neuveut C, Tiollais P, Buendia MA.**
Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene.
Pathologie Biologie 2010 ; 58: 267–272.
22. **Zoulim F, JL Gaudin JL, Trepo C.**
Structure des virus de l'hépatite B et delta
23. **23 :Dubois F, Roingeard P.**
Biologie du virus de l'hépatite B.
Médecine thérapeutique 1998 ; 1 : 5–12
24. **Hurax J M. Virologie.**
Faculté de médecine Pierre et marie curie,
Université Paris-VI. DCEM1: 2006–2007.
25. **Le Duff Y, Blanchet M, Sureau C.**
The pre-S1 and antigenic loop infectivity determinants of the hepatitis B virus envelope proteins are functionally independent.
J Virol. 2009 ; 83: 12443–12451

26. **Werle B, Zoulim F.**
Nouveaux traitements de l'hépatite B et techniques d'étude de la résistance virale.
Immunoanal Biol spec. 2001 ; 16: 158-168.
27. **Ducancelle A, Servant-Delmas A, Beuvelet T et all.**
Résultats de trois méthodes pour la détection de la mutation précore G1896A du virus de l'hépatite B chez les donneurs de sang français : PCR temps réel, séquençage et test Inno-LIPA.
Pathologie Biologie 2011 ; 59: 21-27.
28. **Ajana F.**
Les variants du virus de l'hépatite B virale.
Journal de pédiatrie et de puériculture 2006 ; 19:52-55.
29. **Kew MC.**
Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma.
Pathologie Biologie 2010; 58: 273-277
30. **WHO [en ligne]**
Hepatitis B, World Health Organization Department of Communicable Diseases
Surveillance and Response, 2002. To find this document : WHO > Programmes and projects > Epidemic and Pandemic Alert and Response (EPR) > Diseases covered by EPR > Hepatitis
31. **Andre, F**
Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa.
Vaccine 18 Suppl 1: S20-2 (2000).
32. **Trépo, C., P. Merle, et al**
Hépatites virales B et C(2006).
33. **Liaw YF, Chu CM.**
Hepatitis B virus infection.
Lancet 2009 ; 373 : 582-592

34. B. Adouani et al.

Hépatite B chez la population des donneurs de sang au Maroc : comparaison de la prévalence de l'Ag HBs chez les différentes catégories de donneurs, a CRTS de Rabat, *Maroc, 2011.*

35. Denis, F., C.

Trépo Virus des hépatites B et Delta (2004).

36. Shapiro, C. N

Epidemiology of hepatitis B.
Pediatr Infect Dis J 12(5): 433-7 (1993).

37. Antona, D

L'hépatite B en France : aspects épidémiologiques et stratégies vaccinales.
24è Journée nationale de formation continue en hépato-gastroentérologie (2006).

38. Mast, E. E., C. M. Weinbaum, et al

A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults.
MMWR Recomm Rep 55(RR-16) : 1-33 ; quiz CE1-4 (2006).

39. Réunion de consensus Vaccination contre le virus de l'hépatite B.

Paris, ANAES, INSERM(2003).

40. Pol S.

Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B.
Presse Med 2006 ; 35: 308-316

41. Lesmana, L.A., N.W.Y. Leung, et al

"Hepatitis B: overview of the burden of disease in the Asia-Pacific region."
Liver International 26: 3-10(2006).

42. **Lavanchy, D**
Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures.
J Viral Hepat 11(2): 97-107. (2004).
43. **Progress in preventing hepatitis B through universal infant vaccination: China, 1997-2006.** *Wkly Epidemiol Rec* 82(24) : 209-16 (2007).
44. **INSERM [en ligne].**
Hépatites virales, dépistage, prévention, traitement.
INSERM 1997
45. **De Franchis R, Marcellin P, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B.** *J Hepatol*, 2003 ; 39 Suppl 1: S3-25.
46. **Hillaire S.**
Infection occulte par le virus de l'hépatite B.
Hépto-Gastro; 13: 87-90 (2006).
47. **Niederhausera C, Mansouri Taleghania B, Graziania M.**
Blood donor screening: how to decrease the risk of transfusion-transmitted hepatitis B
Virus, SWISS MeD Wkly ; 138: 134-141 (2008).
48. **Thibault V.**
Infections nosocomiales dues au virus de l'hépatite B.
Anales de Biologie clinique 2001 ;59 : 12-18 .
49. **Ajana F.**
L'hépatite virale B, encore et toujours d'actualité. Archives de Pédiatrie. 2006; 13:1269-1274.
50. **Sifer C, Cassuto G, Poncelet C et al.**
Risques de l'assistance médicale à la procréation en cas d'infection par le VIH, les virus des hépatites C ou B. Qu'apporte la loi française par l'arrêté de 2001 ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2003 ; 31 : 410-421*

51. **De Franchis R, Marcellin P, et al.**
EASL International Consensus Conference on Hepatitis B.
J Hepatol, 2003 ; 39 Suppl 1: S3-25

52. **Organisation Mondiale de la santé**
Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile.
Lignes directrices relatives à l'organisation générale, notamment à l'information destinée aux agents de santé et aux parents. Genève, (2001).

53. **EASL (The EASL Jury).**
EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002, Geneva, Switzerland.
Consensus statement (Short version). Hepatol 2003; 38: 533-40.

54. **Boni C, Fiscaro P, Valdatta C, Amadei B, Di Vincenzo P, Giuberti T and al.**
Characterization of Hepatitis B Virus (HBV)-Specific T-Cell Dysfunction in Chronic HBV Infection.
J Virol 2007; 81: 4215-4225

55. **Émile C.**
Actualités sur le VHB.
OptionBio 2009 ; 414 : 16-17.

56. **Asselah T, Lada O, Boyer N et al.**
Traitement de l'hépatite chronique B.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2008 ; 32 : 749-768

57. **Pawolovsky J M.**
Les techniques virologiques de diagnostic et de suivi de l'hépatite B.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2008 ; 32 : 56-63

58. **Ayari R, Gorgi Y, Aouadi H, Ayed-Jendoubi S, Ayed K.**
La PCR dans la détection de l'ADN du virus de l'hépatite B : choix des amorces.
Immuno-analyse et biologie spécialisée 2006 ; 21 : 308-313.

59. **Lindh M, Horal P, Dhillon AP, Norkrans G.**
Hepatitis B virus DNA levels, precore mutations, genotypes and histological activity in chronic hepatitis B.
Journal of Viral Hepatitis 2000; 7 (4): 258-267
60. **Gish RG, Locarnini SA.**
Chronic hepatitis B: current testing strategies.
Clin Gastroenterol Hepatol, 2006; 4(6): 666-76.
61. **Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F.**
Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: Analysis and review of the literature.
Hepatology 2003; 37 (6): 1309-1319.
62. **Ahmed SNS, Tavan D, Pichoud C, Berby F, Stuyver L, Johnson M, et al.**
Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B.
Hepatology 2000; 32 (5): 1078-1088
63. **Chevaliez, S., J. M. Pawolovsky**
« Dépistage et diagnostic des hépatites B et C »
La revue du praticien 55 : 615-623
(2005).
64. **Pol, S., F. Dubois, et al**
Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus), Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (2001).
65. **Bernard PH.**
Sérologie des hépatites B et C : interprétation et conséquences pratiques chez la femme.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2005; 33: 423-428

66. **Émile C.**
Le point sur l'hépatite B.
OptionBio. 2008; 402: 10-12.
67. **Kahloun A, Bourlière M, Zoulim Z.**
Bithérapie par analogues dans le traitement de l'hépatite chronique B : de novo ou en cas d'échec, Gastroentérologie Clinique et Biologique 2010 ; 34 : 126-135
68. **Vochelle V, Trepo C, Merle P.**
Traitement des hépatites virales chroniques.
Réanimation 2007 ; 16 : 618-625.
69. **Zoulim F.**
Données actuelles sur le traitement de l'hépatite B chronique.
Presse Med. 2008 ; 37: 287-293.
70. **Pol S, Sogni P.**
Traitement de l'hépatite chronique B : observance et tolérance. Gastroentérologie
Clinique et Biologique 2010 ; 34 :142-148.
71. **Zarski JP.**
Influence du traitement sur l'évolution à long terme de l'hépatite chronique B.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2010 ; 34: 109-111
72. **Zarski JP, Leroy V.**
Le patient atteint d'hépatite chronique B non contrôlé.
Gastroentérologie clinique et biologique 2008 ; 32: 7-11.
73. **Fournier C, Zoulim F.**
Associations thérapeutiques dans la prise en charge des hépatites chroniques B.
Gastroentérologie clinique et biologique 2008 ; 32 : 42-49
74. **Muszlak M, Lartigau-Roussin C, Farhouat L et al.**
Vaccination de l'enfant contre l'hépatite B à Mayotte, île française des Comores.
Archives de pédiatrie 2007 ; 14 : 1132-1136.

75. **Degos F.**
Vaccination contre l'hépatite B.
Presse Med 2006 ; 35: 347-352.
76. **Michel ML, Tiollais P.**
Hepatitis B vaccines: Protective efficacy and therapeutic potential.
Pathologie Biologie 2010 ; 58 : 288-295
77. **Hanslik T, Valleron A-J, Flahault A.**
Évaluer le rapport bénéfices/risques de la vaccination contre l'hépatite B en France en 2006.
La revue de médecine interne 2006 ; 27 : 40-45.
78. **Ayoola EA, Johnson AOK.**
Hepatitis B vaccine in pregnancy: immunogenicity, safety and transfer of antibodies to infants.
Int J Gynaecol Obstet, 1987; 25(4): 297-301
79. **Pineau P, Tiollais P.**
La vaccination : A tout majeur dans la lutte contre le cancer du foie induit par le virus de l'hépatite B.
Pathologie Biologie 2010 ; 58 :444-453.
80. **Gaudelus J.**
Mobiliser les parents pour la vaccination de leurs enfants contre l'hépatite B : le rôle du pédiatre.
Archives de Pédiatrie 2010 ; 17: 6-13.
81. **Pillonel, J., S. Laperche**
« Risque résiduel de transmission du VIH, du VHC et du VHB par transfusion sanguine entre 1992 et 2002 en France et impact du dépistage génomique viral».
Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 48 : 233-6 (2003).

82. Buffet C.

Hépatite chronique virale B.

Revue Française des Laboratoires 2006 ; 358 : 31-37.

83. Baha W, et al.

Prevalence and risk factors of hepatitis B and C virus infections among the general population and blood donors in Morocco.

BMC Public Health. 2013;14:50

84. Saghir.k et al.

La séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région d'Agadir 2017.

85. Romanò L, Paladini S, Tagliacarne C et al.

The changing face of the epidemiology of type A, B, and D viral hepatitis in Italy, following the implementation of vaccination.

Vaccine 2013; 27, 3439-3442

86. Baadi.F et al.

La séroprévalence de l'hépatite virale B dans la région de Marrakech 2016

87. Khmmaj Abdulatif, Habas Elmukthar, Azabi Massoud.

Frequency of hepatitis BC and HIV viruses among blood donors in Libya.

Libyan J Med. 2010;5:5333.

88. F. Ankouane, D. Noah Noah, M.M. Atangana, R. Kamgaing Simo, P.R. Guekam, M. Biwolé Sida.

Séroprévalence des virus des hépatites B et C, du VIH-1/2 et de la syphilis chez les donneurs de sang de l'hôpital central de Yaoundé, région du centre, Cameroun.

Transfusion Clinique et Biologique Volume 23, Issue 2, May 2016.

89. Tessema B, Yismaw G, Kassu A, Amsalu A, Mulu A, Emmrich F, Sack U.

Seroprevalence of HIV, HBV, HCV and syphilis infections among blood donors at Gondar University Teaching Hospital, Northwest Ethiopia: declining trends over a period of five years.

J Infect Dis. 2010;10:111.

90. **Pillonel J, Legrand D, Sommen C, Laperche S,**
Pour le comité de pilotage pour la surveillance épidémiologique des donneurs de sang.
Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du
VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010.
BEH. 2012;39-40:438-42.
91. **Zou S, Stramer SL, Dodd R Y.**
Donor Testing and Risk: Current Prevalence, Incidence, and Residual Risk of Transfusion-
Transmissible Agents in US Allogeneic Donations.
Transfus Med Rev. 2012;26(2):119-28.
92. **Thiolet JM.**
Analyse du risque infectieux lié à la non stérilisation entre chaque patient des porte-
instruments rotatifs en chirurgie dentaire.
Rapport de l'Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice. 15 mai 2009.
93. **Kim YS, Ahn YO.**
Factors associated with intrafamilial transmission of hepatitis B virus infection in Korea.
Korean Med Sci. 1993 December; 8(6): 395-404.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله باذلة رعايتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني وأكون أختاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني فيسري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها اتجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 144

سنة 2018

نسبة انتشار مرض الإلتهاب الكبدي ب بمنطقة تنغير

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/06/12

من طرف

الآنسة **هاجر موفليح**

المزودة في 22 ماي 1991 ببومالان دادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

فيروس الإلتهاب الكبدي ب - نسبة الإلتشار - متبرعين بالدم - ورزازات

اللجنة

الرئيس

ل. أرسلان

السيدة

أستاذة في علم البكتريا و الفيروسات

المشرف

س. الزوهير

السيد

أستاذ في علم البكتريا و الفيروسات

ع. بوخيرة

السيد

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية و الكيمياء

ك. زحلان

السيدة

أستاذة مبرزة في علم البكتريا و الفيروسات

ز. سملاني

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز الهضمي

الحكام