

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 291

## HEPATITE VIRALE B :

ACTUALITES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

### THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Sophia TAZI**

*Née le 31 Mars 1990 à Fès*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES**: VHB – AgHBs – Interféron alpha –Analogues nucléos(t)idiques – VHD.

### JURY

**Mme. S. EL HAMZAoui**

Professeur de Microbiologie

**Mr. A. GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**Mr. Y. SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Mr. A. LAATIRIS**

Professeur de Pharmacie Galénique

**PRESIDENTE &  
RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie  
Pr. BENSALID Younes Pathologie Chirurgicale  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

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

Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie - **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

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

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

Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*

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

Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtiissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*

Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamy  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

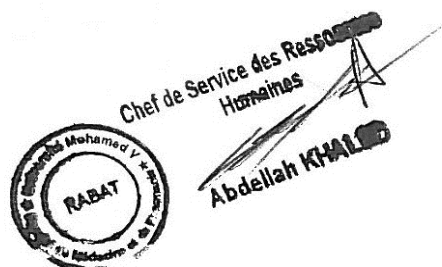
## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





*DEDICACES*



## *A mes parents*

*A vous qui m'avez encouragée et soutenue sans relâche toutes ces années et  
qui m'avez permis d'avancer malgré les obstacles,*

*A vous qui m'avez supportée et avez fait preuve de beaucoup de patience,*

*A vous, grâce à qui j'ai découvert la médecine dès mes plus jeunes années,*

*A vous qui m'avez toujours donné le meilleur de vous-même,*

*Et même si ces quelques mots ne sauraient exprimer ma gratitude,*

*Je vous dédie ce travail, en reconnaissance de vos efforts et vos sacrifices et  
en espérant être à la hauteur de vos attentes.*

*Puisse Dieu exaucer chacun de vos souhaits et vous accorder une vie pleine  
d'amour, de santé et de bonheur.*

*A mon frère*

*Je te dédie ce travail en mémoire de tous nos souvenirs et en reconnaissance  
de ton soutien, ton affection et ta générosité.*

*Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi et te souhaite une vie  
longue, heureuse, sereine et couronnée de succès.*

*A ma tante Rachida*

*A mon oncle Mohammed*

*Et à ma tante Nezha*

*A vous qui avez été présents toutes ces années et qui m'avez encouragée,  
A vous qui n'avez cessé de me répéter qu'avec de la volonté, on peut tout  
accomplir,*

*A vous qui m'avez aidée à y croire,*

*Je vous dédie ce travail et vous remercie pour tous vos efforts.*

*Puisse Dieu vous prêter une longue et belle vie.*

*A ma seconde famille :*

*Wissam M, Hala O, Jamal B et Smail M*

*A vous qui avez été mes piliers tout au long de ces années, qui m'avez soutenue et encouragée, je vous dédie ce travail.*

*Le parcours n'aurait sans doute pas été le même sans vous.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, d'amour, de succès et de folie et me souhaite de vous garder encore longtemps à mes côtés.*

*A mes amis :*

*Othmane E, Dounia F, Salma B, Souhail A, Nabil B, Yassine G, Soukaina  
O, Kamal H et Ismail T*

*En souvenir des agréables moments passés à vos côtés, je vous dédie ce  
travail et vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de réussite.*

*A tous ceux qui m'ont aidée de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*



*REMERCIEMENTS*



*A Notre Maître, Rapporteur et Présidente du Jury*

*Madame Le Professeur EL HAMZAOUI Sakina*

*Professeur de Microbiologie*

*Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur, elle confirme les qualités professionnelles et humaines que reconnaissent tous les étudiants qui vous ont côtoyée.*

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

*Votre dévouement au travail, votre rigueur, votre amabilité et votre compétence imposent le plus grand respect.*

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

*A Notre Maître et Juge de thèse*

*Monsieur Le Professeur GAOUZI Ahmed*

*Professeur de Pédiatrie*

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en  
acceptant de juger notre travail.*

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

*Veillez trouver, cher Maître, à travers ce modeste travail, la manifestation  
de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux,*

*A Notre Maître et Juge de thèse*

*Monsieur Le Professeur SEKHSOKH Yessine*

*Professeur de Microbiologie*

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

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

*Veillez accepter, cher Maître, nos remerciements et notre admiration pour  
vos qualités d'enseignant et votre compétence.*

*A Notre Maître et Juge de thèse*  
*Madame Le Professeur TELAL Saida*  
*Professeur de Biochimie*

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

*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse  
que pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver ici, chère Maître, l'expression de notre profond respect et  
de notre sincère reconnaissance.*

*A Notre Maître et Juge de thèse*

*Monsieur Le Professeur LAATIRIS Abdelkader*

*Professeur de Pharmacie Galénique*

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

*Veillez accepter, cher Maître, notre profonde reconnaissance et nos remerciements les plus sincères.*

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



*LISTE DES  
ILLUSTRATIONS*



## **LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS**

<b>Ac</b>	: Anticorps
<b>ADN</b>	: Acide Désoxyribonucléique
<b>ADNccc</b>	: Acide Désoxyribonucléique circulaire clos de façon covalente
<b>ADNrc</b>	: Acide Désoxyribonucléique relâché circulaire
<b>ADV</b>	: Adéfovirus
<b>AES</b>	: Accident d'Exposition au Sang
<b>AFB1</b>	: Aflatoxine B1
<b>Ag</b>	: Antigène
<b>AgHBc</b>	: Antigène de la capsid («core») du virus de l'hépatite B
<b>AgHBe</b>	: Antigène «e» du virus de l'hépatite B
<b>AgHBs</b>	: Antigène de surface du virus de l'hépatite B
<b>AgHD</b>	: Antigène Delta
<b>ALAT</b>	: Alanine Amino-Transférase
<b>AMM</b>	: Autorisation de Mise sur le Marché
<b>Anti-HBc</b>	: Anticorps dirigé contre l'antigène de core du virus de l'hépatite B
<b>Anti-HBe</b>	: Anticorps dirigé contre l'antigène «e» du virus de l'hépatite B
<b>Anti-HBs</b>	: Anticorps dirigé contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B
<b>ApoA1</b>	: Apolipoprotéine A1
<b>APRI</b>	: Aspartate amino-transferase to Platelet Ratio Index
<b>ARFI</b>	: Acoustic Radiation Force Impulse
<b>ARN</b>	: Acide Ribonucléique
<b>ARNm</b>	: Acide Ribonucléique messenger
<b>ARNpg</b>	: Acide Ribonucléique pré-génomique
<b>ASAT</b>	: Aspartate Amino-Transférase
<b>B-LNH</b>	: Lymphome B non hodgkinien
<b>CHC</b>	: Carcinome hépatocellulaire

<b>CMH</b>	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
<b>CPK</b>	: Créatines Phosphokinases
<b>CTL</b>	: Lymphocyte T cytotoxique
<b>Da</b>	: Dalton
<b>ddATP</b>	: Di-désoxy-adénosine triphosphate
<b>ddCTP</b>	: Di-désoxy-cytidine triphosphate
<b>ddGTP</b>	: Di-désoxy-guanine triphosphate
<b>ddNTP</b>	: Di-désoxyribonucléotide triphosphate
<b>ddTTP</b>	: Di-désoxy-thymidine triphosphate
<b>dNTP</b>	: Désoxyribonucléotide triphosphate
<b>DTC</b>	: Diphtérie, Tétanos, Coqueluche
<b>EASL</b>	: European Association for the Study of the Liver
<b>EGCG</b>	: Epigallocatechine-3-gallate
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>ETV</b>	: Entécavir
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>FIB-4</b>	: Fibro Index IV
<b>Fig.</b>	: Figure
<b>GGT</b>	: Gamma Glutamyl Transférase
<b>GN</b>	: Glomérulonéphrite
<b>GNEM</b>	: Glomérulonéphrite extra-membraneuse
<b>HAS</b>	: Haute Autorité de Santé
<b>HB</b>	: Hépatite B
<b>Hib</b>	: Haemophilus influenzae de type b
<b>HLA</b>	: Antigènes des leucocytes humains
<b>HNF</b>	: Hepatocyte Nuclear Factor
<b>HSPG</b>	: Heparan Sulfate Proteoglycans
<b>HVB</b>	: Hépatite virale B
<b>HVD</b>	: Hépatite virale D

<b>IFN</b>	: Interféron
<b>IFN <math>\alpha</math></b>	: Interféron alpha
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IM</b>	: Intramusculaire
<b>IPM</b>	: Institut Pasteur du Maroc
<b>IST</b>	: Infection Sexuellement Transmissible
<b>kb</b>	: Kilo-bases
<b>kDa</b>	: Kilo-Dalton
<b>kPa</b>	: Kilo-Pascal
<b>L-AgHBs</b>	: Grande protéine de surface du virus de l'hépatite B
<b>Lam</b>	: Lamivudine
<b>LdT</b>	: Telbivudine
<b>LHD</b>	: Grande protéine Delta
<b>Log</b>	: Logarithme
<b>M-AgHBs</b>	: Protéine moyenne de surface du virus de l'hépatite B
<b>MHz</b>	: Mégahertz
<b>NFS</b>	: Numération Formule Sanguine
<b>NIH</b>	: National Institutes of Health
<b>NK</b>	: Lymphocytes Natural Killer
<b>NKT</b>	: Lymphocytes Natural Killer T
<b>NTCP</b>	: Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PAL</b>	: Phosphatases alcalines
<b>PAN</b>	: Péri-artérite noueuse
<b>pb</b>	: Paire de bases
<b>PBF</b>	: Ponction Biopsie du Foie
<b>PBH</b>	: Ponction Biopsie Hépatique
<b>PCR</b>	: Réaction de polymérisation en chaîne

<b>PNI</b>	: Programme National d'Immunisation
<b>Pol</b>	: Polymérase
<b>Pré-C</b>	: Pré-Core
<b>RE</b>	: Réticulum Endoplasmique
<b>RFLP</b>	: Restriction Fragment Length Polymorphism
<b>rt</b>	: Réverse transcriptase
<b>S-AgHBs</b>	: Petite protéine de surface du virus de l'hépatite B
<b>SEP</b>	: Sclérose en plaques
<b>SHD</b>	: Petite protéine Delta
<b>SWE</b>	: Elastographie Shear Wave
<b>TCA</b>	: Temps de Céphaline Activée
<b>TCR</b>	: Récepteur des lymphocytes T
<b>TDF</b>	: Ténofovir
<b>Th1</b>	: Lymphocyte T helper 1
<b>Th2</b>	: Lymphocyte T helper 2
<b>TLR</b>	: Toll-like receptors
<b>TNF</b>	: Facteur de nécrose tumorale
<b>TP</b>	: Taux de Prothrombine
<b>TP (polymérase)</b>	: Protéine terminale
<b>TSH</b>	: Thyroestimuline
<b>UI</b>	: Unité Internationale
<b>VHB</b>	: Virus de l'hépatite B
<b>VHC</b>	: Virus de l'hépatite C
<b>VHD</b>	: Virus de l'hépatite Delta
<b>VIH</b>	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>VPP</b>	: Valeur Prédictive Positive

## **LISTE DES FIGURES**

- Fig. 1 :** Aspects du virus de l'hépatite B en microscopie électronique
- Fig. 2 :** Représentation schématique des aspects du virus de l'hépatite B observés en microscopie électronique
- Fig. 3 :** Représentation schématique de la particule de Dane
- Fig. 4 :** Structure de la particule virale du virus de l'hépatite Delta
- Fig. 5 :** Organisation du génome du VHB
- Fig. 6 :** Cycle de réplication du virus de l'hépatite B
- Fig. 7 :** Voies de synthèse de l'antigène HBs pendant l'infection par le virus de l'hépatite B
- Fig. 8 :** Estimation de la prévalence du virus de l'hépatite Delta dans le Monde
- Fig. 9 :** Distribution géographique du VHB dans le Monde
- Fig. 10 :** Répartition géographique des génotypes du VHB dans le Monde
- Fig. 11 :** Prévalence de l'AgHBs selon l'âge et le sexe au Maroc
- Fig. 12 :** Modèle d'entrée du VHB dans les hépatocytes
- Fig.13 :** Réponse immunitaire cellulaire contre le VHB
- Fig. 14 :** Réponse cellulaire T cytotoxique
- Fig. 15 :** Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B
- Fig. 16 :** Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B selon les régions d'endémie

- Fig. 17** : Image d'une urticaire pouvant se voir lors d'une hépatite aiguë
- Fig. 18** : Histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB
- Fig. 19** : Image d'un foie cirrhotique
- Fig. 20** : Aspect d'angiomes stellaires
- Fig. 21** : Circulation veineuse collatérale abdominale
- Fig. 22** : Image d'un carcinome hépatocellulaire
- Fig. 23** : Aspect de l'acrodermatite papuleuse infantile
- Fig. 24** : Aspect de l'érythème noueux
- Fig. 25** : Cinétique des marqueurs de l'hépatite B au cours d'une hépatite aiguë résolutive
- Fig. 26** : Cinétique des marqueurs de l'hépatite B au cours d'une hépatite chronique
- Fig. 27** : Aspect sérologique typique de co-infection par le VHD
- Fig. 28** : Aspect sérologique typique de surinfection par le VHD
- Fig. 29** : Ponction biopsie du foie
- Fig. 30** : Aspect histologique des stades de fibrose du score de METAVIR
- Fig. 31** : FibroScan
- Fig. 32** : Objectifs du traitement de l'hépatite B chez les malades AgHBe-positif
- Fig. 33** : Schéma montrant l'action de l'interféron et des analogues nucléos(t)idiques au cours du cycle de réplication du VHB

- Fig. 34 :** Classification des différents analogues en fonction de leur puissance antivirale et de leur barrière génétique
- Fig. 35 :** Structure chimique de la Lamivudine
- Fig. 36 :** Structure chimique de la Telbivudine
- Fig. 37 :** Structure chimique de l'Entécavir
- Fig. 38 :** Structure chimique de l'Adéfovir
- Fig. 39 :** Structure chimique du Ténofovir
- Fig. 40 :** Molécules capables d'inhiber l'entrée du VHB par blocage du NTCP
- Fig. 41 :** Emergence de la résistance au cours du traitement par analogues nucléos(t)idiques
- Fig. 42 :** Mutations les plus fréquemment associées à une résistance antivirale du virus de l'hépatite B
- Fig. 43 :** Incidences cumulées de résistance du virus de l'hépatite B aux différents analogues nucléos(t)idiques chez des patients sans traitement préalable par analogues

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau I :** Signification des marqueurs sérologiques du VHB

**Tableau II :** Interprétation des marqueurs sérologiques

**Tableau III :** Corrélations entre sérotypes et génotypes

**Tableau IV :** Tableau récapitulatif des différentes méthodes de génotypage du VHB et de leurs avantages et inconvénients

**Tableau V :** Score de METAVIR

**Tableau VI :** Traitements de l'hépatite chronique B : Molécule, nom commercial et posologie

**Tableau VII :** Comparaison des avantages et inconvénients de l'interféron et des analogues nucléos(t)idiques

**Tableau VIII :** Tableau récapitulatif des stratégies thérapeutiques habituelles de l'hépatite chronique B

**Tableau IX :** Profils de résistances croisées des analogues nucléos(t)idiques

**Tableau X :** Suivi virologique des patients traités par interféron pégylé alpha et des patients traités par analogues nucléos(t)idiques

**Tableau XI :** Etapes essentielles de la prise en charge d'un accident d'exposition au sang



# *SOMMAIRE*

<b>I - INTRODUCTION</b> .....	1
<b>II - HISTORIQUE</b> .....	3
<b>III - EPIDEMIOLOGIE</b> .....	8
III.1 - Agent Pathogène .....	9
III.1.1 - Structure des particules virales .....	9
III.1.1.1 - Particules de Dane .....	12
III.1.1.2 - Génome du VHB .....	14
III.1.2 - Cycle de réplication du VHB .....	15
III.2 - Réservoir .....	18
III.3 - Transmission .....	18
III.3.1 - Transmission sexuelle .....	19
III.3.2 - Transmission parentérale .....	19
III.3.3 - Transmission verticale .....	19
III.3.4 - Transmission horizontale .....	20
III.4 - Réceptivité .....	21
III.4.1 - Réponse humorale contre le VHB .....	21
III.4.2 - Réponse cellulaire contre le VHB .....	22
III.5 - Facteurs de risque .....	23
III.6 - Aspect épidémiologique .....	26

III.7- Répartition géographique .....	26
III.7.1 - Dans le Monde .....	26
III.7.1.1 - Séro-épidémiologie .....	28
III.7.1.2 - Epidémiologie moléculaire .....	29
III.7.1.3 - Facteurs prédictifs de l'infection chronique à VHB .....	31
III.7.2 - Au Maroc .....	32
<b>IV - PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>	<b>34</b>
IV.1 - Hépatocytes : cibles de l'infection par le VHB .....	35
IV.2 - Immunopathologie et mécanismes d'élimination virale .....	37
IV.3 - Mécanismes de persistance virale .....	42
IV.3.1 - Facteurs propres à l'hôte .....	42
IV.3.2 - Facteurs viraux .....	42
IV.3.2.1 - Induction d'une immunotolérance .....	42
IV.3.2.2 - Inhibition de la réponse cellulaire aux cytokines .....	42
IV.3.2.3 - Mutations induisant l'échappement à la réponse immunitaire .....	43
IV.3.2.4 - Réplication dans des réservoirs extra-hépatiques .....	43
IV.4 - Physiopathologie des réactivations .....	43
IV.5 - Physiopathologie des manifestations extra-hépatiques .....	44
<b>V - HISTOIRE NATURELLE ET SIGNES CLINIQUES .....</b>	<b>46</b>
V.1 - Hépatite aiguë .....	49

V.1.1 - Hépatite aiguë asymptomatique .....	49
V.1.2 - Hépatite aiguë symptomatique .....	50
V.1.3 - Hépatite aiguë fulminante .....	51
V.2 - Infection chronique .....	52
V.2.1 - Portage inactif de l'antigène HBs .....	52
V.2.2 - Hépatite chronique .....	53
V.3 - Cirrhose .....	56
V.4 - Carcinome hépatocellulaire .....	58
V.5 - Situations d'immunosuppression .....	60
V.6 - Manifestations extra-hépatiques .....	61
V.7 - Infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD) .....	66
V.7.1 - Co-infection Delta .....	66
V.7.2 - Surinfection Delta .....	67
<b>VI - DIAGNOSTIC PARACLINIQUE</b> .....	<b>69</b>
VI.1 - Biologie .....	70
VI.1.1 - Sérologie et virologie .....	70
VI.1.1.1 - Marqueurs disponibles .....	70
VI.1.1.2 - Interprétation des différents tableaux sérologiques .....	78
VI.1.2 - Génotypage du VHB .....	88
VI.1.2.1 - Classification en sous-types et génotypes .....	89

VI.1.2.2 - Méthodes de génotypage .....	91
VI.1.2.3 - Caractérisation des mutants du VHB .....	92
VI.1.3 - Anatomopathologie.....	94
VI.1.4 - Biochimie .....	99
VI.1.5 - Hématologie .....	103
VI. 2 - Imagerie .....	103
VI.2.1 - Echographie .....	103
VI.2.2 - Marqueurs radiologiques non invasifs de la fibrose .....	104
<b>VII - APPROCHE THERAPEUTIQUE.....</b>	<b>107</b>
VII.1 - Objectifs du traitement .....	108
VII.2 - Molécules disponibles .....	109
VII.2.1 - Interféron alpha (IFN $\alpha$ ) .....	110
VII.2.1.1 - Interféron alpha standard .....	111
VII.2.1.2 - Interféron alpha pégylé .....	111
VII.2.2 - Analogues Nucléos(t)idiques .....	113
VII.2.2.1 - Schémas thérapeutiques des différents analogues .....	116
VII.2.2.2 - Tolérance au long cours des analogues nucléos(t)idiques ....	120
VII.2.3 - Concepts thérapeutiques en cours d'étude .....	122
VII.2.3.1 - Inhibiteurs d'entrée du VHB .....	123
VII.2.3.2 - Molécules ciblant l'ADNccc .....	124

VII.2.3.3 - Stratégies immunothérapeutiques .....	125
VII.3 - Critères de traitement .....	126
VII.4 - Stratégies thérapeutiques .....	127
VII.4.1 - Stratégies thérapeutiques habituelles .....	129
VII.4.2 - Cas particuliers .....	133
VII.5 - Définitions des réponses virologiques au traitement .....	137
VII.5.1 - Traitement par interféron alpha .....	137
VII.5.2 - Traitement par analogues nucléot(s)idiques .....	138
VII.6 - Stratégies de prise en charge des échecs thérapeutiques .....	140
VII.6.1 - Non-réponse primaire .....	140
VII.6.1.1 - Non-réponse primaire à l'interféron pégylé alpha .....	140
VII.6.1.2 - Non-réponse primaire aux analogues nucléos(t)idiques .....	140
VII.6.2 - Réponse virologique partielle .....	141
VII.6.3 - Echappement virologique .....	141
VII.7 - Modalités de suivi .....	145
VII.7.1 - Suivi des patients non traités .....	145
VII.7.2 - Suivi des patients traités .....	146
VII.7.2.1 - Patients sous interféron pégylé alpha .....	146
VII.7.2.2 - Patients traités par analogues nucléos(t)idiques .....	147
VII.7.3 - Dépistage du carcinome hépatocellulaire .....	149

<b>VIII - PREVENTION</b> .....	150
VIII.1 - Dépistage .....	151
VIII.2 - Vaccination .....	152
VIII.3 - Immunothérapie passive .....	156
VIII.4 - Mesures préventives générales .....	159
<b>IX - CONCLUSION</b> .....	160
<b>RESUME</b> .....	162
<b>ANNEXES</b> .....	166
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	193



# *I - INTRODUCTION*

L'hépatite virale B est un problème majeur de santé publique dans le Monde et en particulier, en Afrique et en Asie du Sud-Est où elle constitue un frein pour le développement économique, d'autant plus que c'est une maladie figurant parmi les infections sexuellement transmissibles (IST). D'après l'OMS, 350 à 400 millions d'individus sont porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) et ce dernier est responsable d'un million de décès par an. Au Maroc, en 2012, la prévalence des porteurs était estimée à 1,66% de la population générale [1].

Même s'il existe quelques avancées dans le diagnostic et le traitement de cette infection, l'éradication complète de ce virus reste encore une perspective utopique [2]. Le risque de passage à la chronicité qui entraîne l'apparition d'une cirrhose du foie ou d'un carcinome hépatocellulaire, la grande résistance du VHB dans le milieu extérieur (plus de 7 jours dans une goutte de sang desséché) [3], sa forte concentration dans les liquides biologiques, la difficulté d'obtenir une clairance virale et le risque de résistance aux antiviraux, sont autant d'arguments qui en font une pathologie grave, nécessitant un intérêt particulier.

L'objectif de ce travail étant de :

- Déterminer la fréquence de l'hépatite B au Maroc et dans le Monde.
- Rapporter les nouveautés diagnostiques.
- Rapporter les concepts thérapeutiques qui sont en cours d'étude.
- Veiller à l'application des mesures préventives (vaccination).



## *II - HISTORIQUE*

En mars 1942 : une épidémie foudroyante expédie par dizaines de milliers les soldats de l'armée américaine dans les hôpitaux militaires. Ils présentent tous un ictère, une asthénie et des arthralgies. A la surprise des experts, l'épidémie s'est déclenchée au même moment dans différentes villes des Etats-Unis, là où sont stationnées les troupes, ne frappant que les militaires qui ont reçu, trois mois et demi plus tôt, un vaccin contre la fièvre jaune fabriqué à partir de sang humain prélevé sur des volontaires d'écoles de médecine [4].

Le 15 avril 1942 : le médecin commandant en chef du service de santé ordonnera la suspension immédiate de toute vaccination contre la fièvre jaune, ainsi que le rappel et la destruction des lots en circulation. L'épidémie de jaunisse continuera jusqu'en juin, touchant des malades vaccinés peu de temps avant l'interdiction, puis disparaîtra comme par enchantement au cours des mois suivants. 330000 militaires auront été contaminés par l'agent infectieux de la jaunisse dissimulé dans le vaccin [4].

En 1952 : la revue *Jama* (vol.149) précisera que 28000 d'entre ces soldats avaient contracté une hépatite virale après avoir reçu le vaccin et que 62 en étaient morts. Ainsi, la plus grande épidémie d'hépatite B jamais enregistrée dans le Monde occidental sur une période aussi courte a donc été déclenchée par la main de l'homme et, qui plus est, par un vaccin anti-marijuana [4].

En 1963 : Baruch Blumberg [5], un généticien travaillant au National Institutes of Health (NIH) aux Etats-Unis, découvre le virus en mettant en évidence une réaction inhabituelle entre le sérum d'individus polytransfusés et celui d'un aborigène australien. Il pensait avoir découvert une

nouvelle lipoprotéine dans la population autochtone qu'il désigna sous le nom d'antigène « Australia » [5].

En 1967 : après plusieurs études, Blumberg [6] publia un article montrant la relation entre cet antigène et l'hépatite. Le nom d'antigène HBs fut, par la suite, adopté pour désigner cet antigène. Blumberg reçut en 1976 le prix Nobel de médecine pour cette découverte [6].

En 1970 : Dane et ses collaborateurs [6] décrivent la morphologie des particules virales du VHB sous forme de particules en cocarde de 42 nm de diamètre [6].

En 1976 : le premier vaccin contre l'hépatite B a été conçu en France par l'équipe du Professeur Philippe Maupas [7]. A partir de 1981, ce vaccin a été produit à l'échelle industrielle. Cette fabrication a tout d'abord été effectuée par utilisation de plasmas de donneurs porteurs chroniques de l'AgHBs, puis par génie génétique [7].

En 1977 : fut découvert par Mario Rizzetto [8], en Italie, un virus à ARN, défectif, dépendant du virus de l'hépatite B (VHB) pour assurer sa réplique et sa propagation : le virus de l'hépatite delta (VHD) [8].

En 1979 : Galibert et al. [9] ont publié la première séquence de l'ensemble du génome du VHB [6,9].

En 1988 : Okamoto et al. [10] ont montré qu'il existe une variabilité assez importante dans le génome de différentes souches du VHB, ils ont ainsi divisé le virus en quatre génotypes de A à D en se basant sur une diversité d'au moins 08% de l'ensemble du génome. Quatre autres génotypes désignés de E à H ont été décrits plus tard [6,10].

1991 est une année décisive :

- La France rend obligatoire la vaccination des médecins et professionnels de santé avec un schéma vaccinal comportant 3 injections à 1 mois d'intervalle et un rappel à 12 mois.

- L'OMS demande à tous les pays d'inclure le vaccin de l'hépatite B dans les programmes de vaccination, au plus tard en 1997 [4].

En 1992 : la France rend obligatoire le dépistage de l'AgHBs lors du 4<sup>ème</sup> examen prénatal (6<sup>ème</sup> mois de grossesse) [11].

En 1994 : dans le cadre de la politique de lutte contre l'hépatite B, la France a organisé une campagne de vaccination massive des préadolescents en classe de 6<sup>ème</sup> selon le nouveau schéma vaccinal : 0-1-6 mois [7].

En 1998 : pour répondre aux préoccupations selon lesquelles le vaccin serait lié à la sclérose en plaques (SEP), des enquêtes sont menées. Les premiers résultats de ces enquêtes ont montré l'absence de risque statistiquement plus élevé de développer une affection démyélinisante chez les personnes vaccinées par rapport à celles non vaccinées [7,12].

En 1999 : le vaccin anti-hépatite B a été introduit dans le Programme National d'Immunisation (PNI) marocain [13].

Depuis 2003 : l'hépatite B aiguë symptomatique est à déclaration obligatoire en France [14,15].

En 2004 : l'étude cas-témoin d'Hernan et al. [16] a mis en évidence un lien statistiquement significatif entre le fait d'avoir reçu le vaccin contre l'hépatite B et la survenue d'une sclérose en plaques (SEP). La particularité de cette étude

était d'avoir utilisé une fenêtre d'observation de 3 ans après vaccination, soit beaucoup plus large que les précédentes études. Cette publication a entraîné des réactions prudentes des autorités françaises, tout comme du Comité consultatif mondial de l'OMS sur la sécurité des vaccins, qui ne considéraient pas que les résultats présentés fournissaient des arguments convaincants en faveur de l'hypothèse d'une immunisation par le vaccin recombinant contre le VHB associée à un risque accru de SEP [7,16].

En 2012 : le vaccin pentavalent DTC-Hib-HB a été introduit dans le PNI marocain [13].



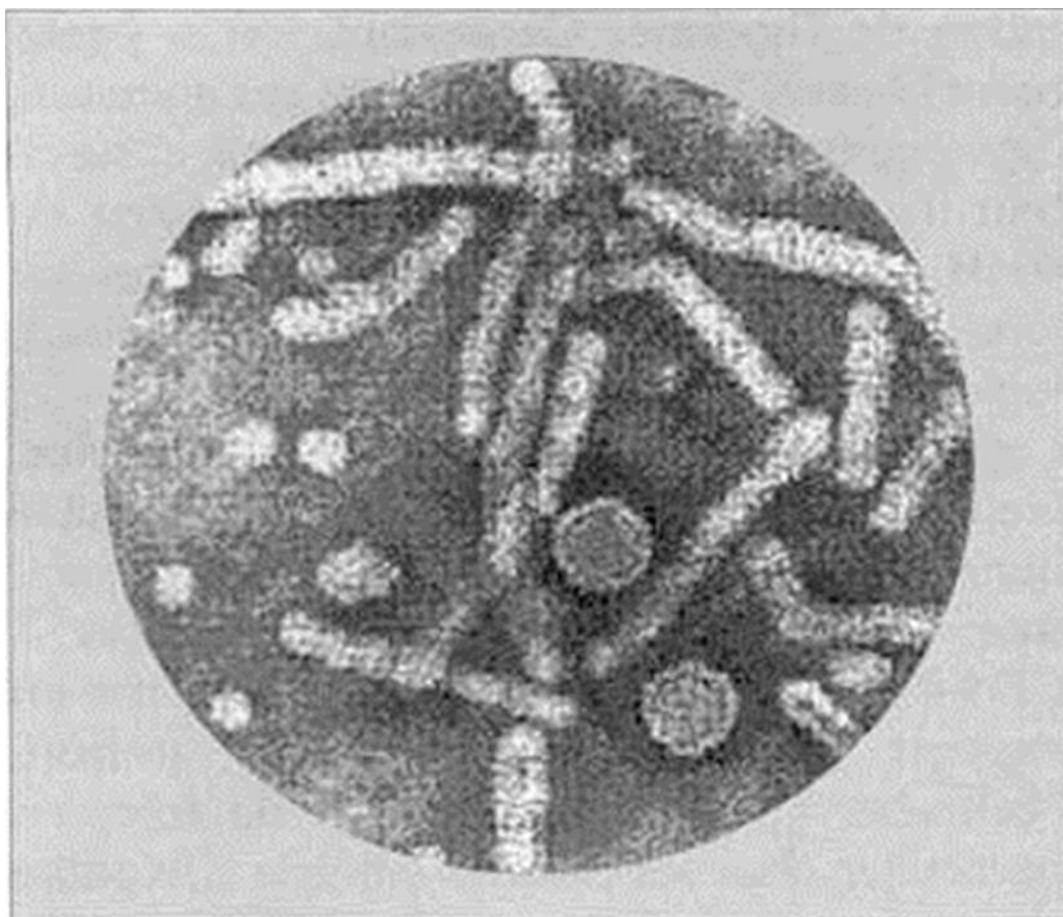
*III - EPIDEMIOLOGIE*

### **III.1 - Agent Pathogène :**

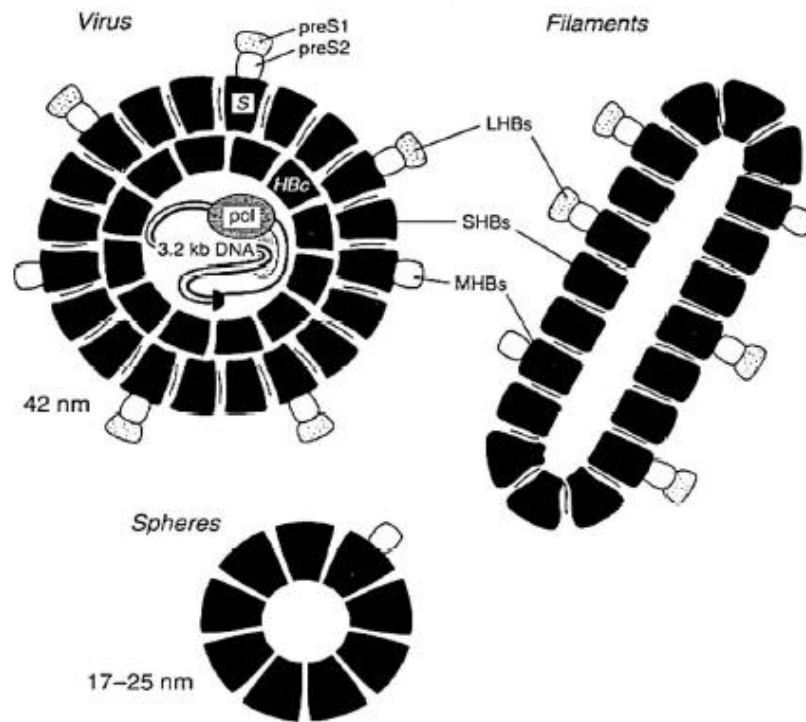
Le virus de l'hépatite B (VHB) est classé parmi les « Hepadnaviridae » en raison de son tropisme hépatique et de la nature ADN de son génome.

#### **III.1.1 - Structure des particules virales :**

L'examen en microscopie électronique du sérum d'un sujet infecté par le VHB révèle différentes particules : des particules non infectieuses, réparties en sphérules et en tubules, qui correspondent à une synthèse en excès des protéines d'enveloppe du VHB et des particules infectieuses (les particules de Dane) qui correspondent aux virions (Figures 1 et 2). Les particules de Dane sont très minoritaires par rapport aux sphérules et tubules d'AgHBs en excès ( $10^8$  versus  $10^{13}$  particules/ml de sérum). L'AgHBs mesuré dans le sang correspond donc principalement aux enveloppes virales vides, en excès par rapport aux virions, le dosage de l'AgHBs ne permettant pas de distinguer leurs proportions relatives [17].



**Fig. 1 : Aspects du virus de l'hépatite B en microscopie électronique [6].**

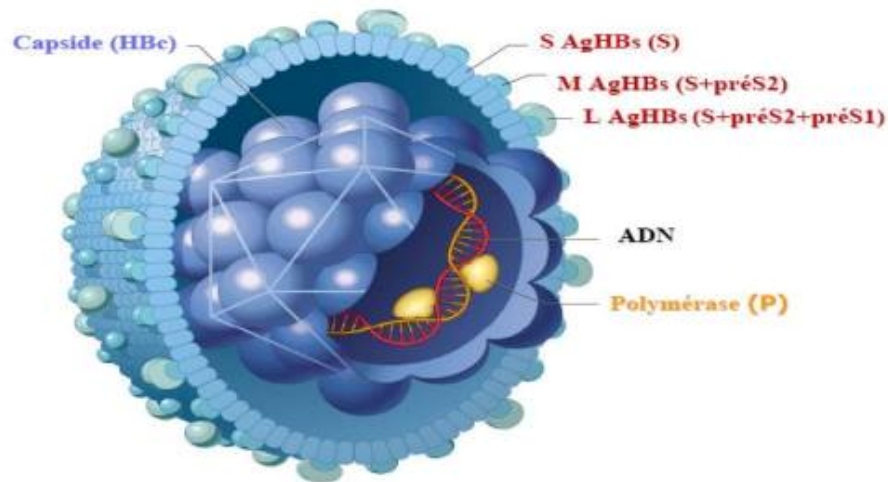


**L-HBs : Grande protéine de surface du VHB ; M-HBs : Protéine moyenne de surface du VHB ; S-HBs : Petite protéine de surface du VHB ; pol : Polymérase ; HBc : Antigène de core du VHB.**

**Fig. 2 : Représentation schématique des aspects du virus de l'hépatite B observés en microscopie électronique [18].**

### III.1.1.1 - Particules de Dane :

Les virions VHB ont un diamètre de 42 nm. Au cœur de chaque virion, protégé par l'enveloppe virale lipoprotéique riche en AgHBs, on retrouve la nucléocapside de 27 nm, composée de 240 protéines de capsidite ou AgHBc, qui renferme le génome du VHB lié de manière covalente à la polymérase virale, ainsi que des protéines chaperonnes et des kinases cellulaires [19] (Figure 3).



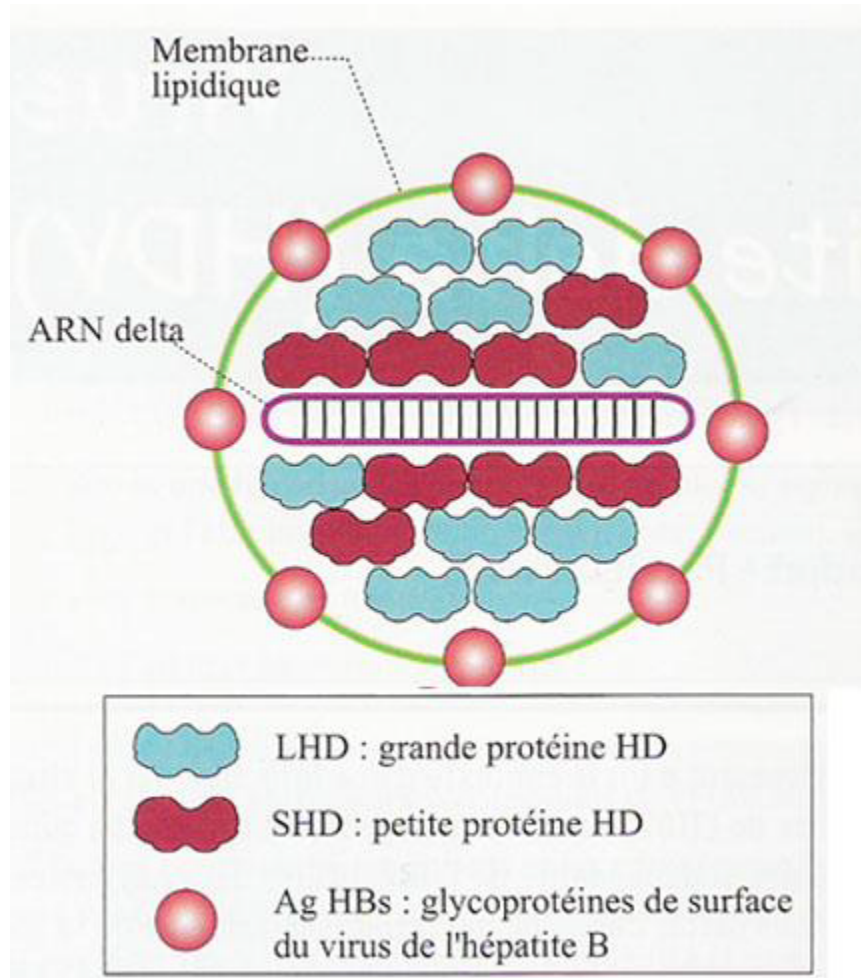
**L-AgHBs : Grande protéine de surface du VHB ; M-AgHBs : Protéine moyenne de surface du VHB ; S-AgHBs : Petite protéine de surface du VHB ; HBc : Antigène de core du VHB.**

**Fig. 3 : Représentation schématique de la particule de Dane [6].**

A noter que l'enveloppe du VHB peut aussi recouvrir un autre virus, le virus de l'hépatite delta (VHD), un virus à ARN de 1,7 kb, simple brin, de polarité négative, sphérique, de 36 nm de diamètre. La particule virale contient un core ribonucléoprotéique consistant en une copie de l'ARN génomique et environ 200 copies de l'antigène interne du virus ou Ag delta [8]. Ces antigènes sont répartis en antigènes de petite et de grande tailles (195 et 214 acides aminés, respectivement). Le premier est nécessaire pour la répllication du

génomme viral alors que le deuxième est essentiel pour la production de particules virales [20] (Figure 4).

Le genre Deltavirus est aujourd'hui classé en 8 génotypes (HDV-1 à HDV-8) [21].



**Fig. 4 : Structure de la particule virale du virus de l'hépatite Delta [22].**

### **III.1.1.2 - Génome du VHB :**

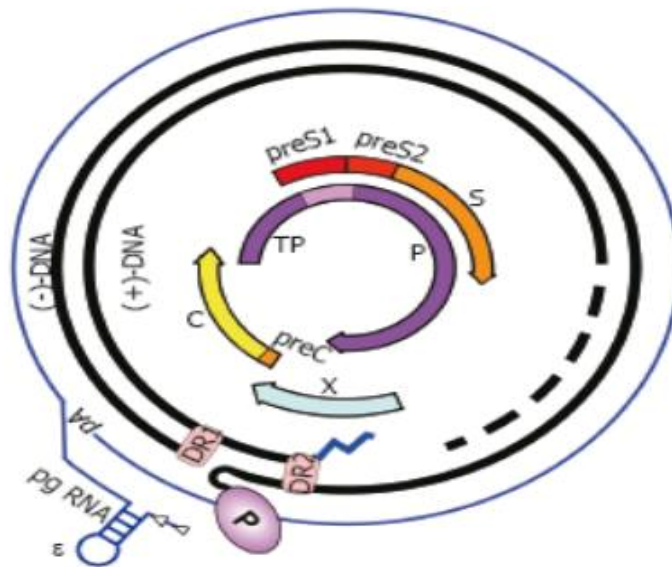
Son génome est formé par un ADN circulaire partiellement double brin, ayant une taille de 3,2 kb. Cette configuration circulaire est maintenue par un appariement des extrémités 5' des deux brins, de longueur différente : un brin long ou brin négatif ayant une longueur de 3,2 kb, dont une partie reste non appariée et un brin court ou brin positif de taille variable, allant de 50 à 80 % de la longueur du brin long. Cette structure particulière est liée au mécanisme de réplication spécifique de ce virus. Son organisation génétique est très compacte avec quatre cadres de lecture ouverts [23].

Quatre principaux gènes ont été identifiés (Figure 5) :

- Le gène P qui code pour une polymérase ayant une activité reverse transcriptase (Annexe 2).
- Le gène S/pré-S codant pour les 3 protéines de surface :
  - \* La petite protéine majeure : S ou S-AgHBs (S),
  - \* La protéine moyenne : M ou M-AgHBs (pré-S2/S),
  - \* La grande protéine : L ou L-AgHBs (pré-S1/pré-S2/S).
- Le gène C codant pour la nucléocapside et conduisant à la sécrétion d'une protéine non structurale : l'AgHBe.
- Le gène X dont l'implication dans la carcinogénèse liée au VHB est probable [24].

Les sujets infectés et répliquant pour le VHB ont des particules virales complètes dans leur sérum attestées par la positivité de l'ADN du VHB, ils ont aussi l'AgHBe. Il existe des formes mutantes : les mutants pré-Core

correspondent à un signal d'arrêt (codon stop) de lecture sur le gène pré-Core, conduisant à l'arrêt de la production de l'AgHBe sans gêner la production du virus [24] (Annexe 3).



**Fig. 5 : Organisation du génome du VHB [25].**

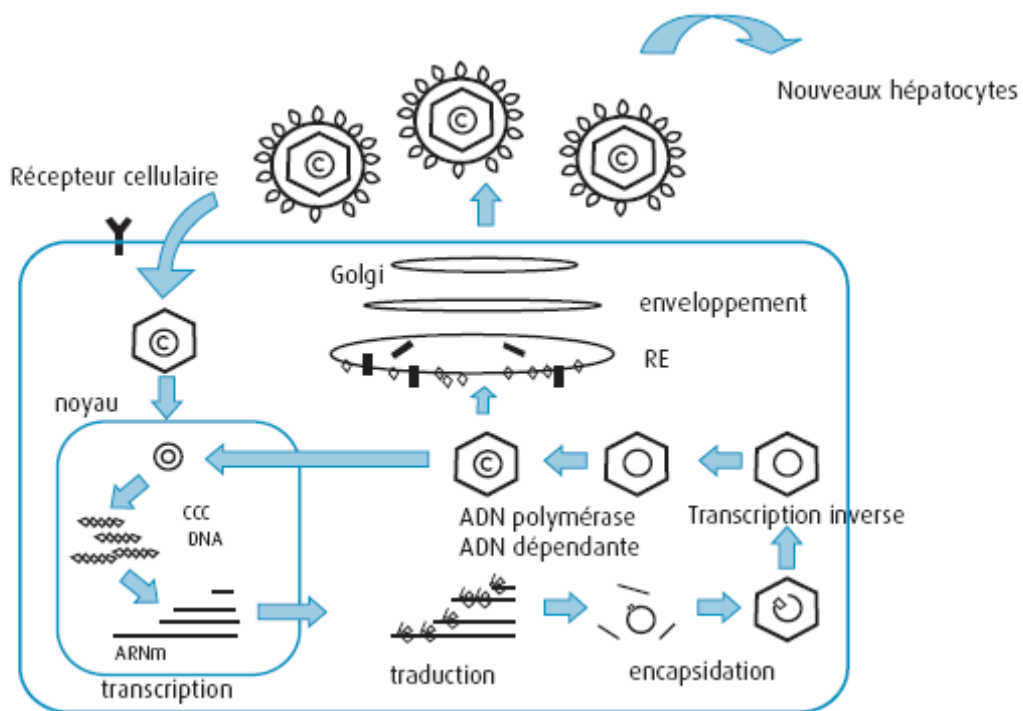
### **III.1.2 - Cycle de réplication du VHB :**

Le cycle viral commence par la pénétration du virus dans l'hépatocyte après fixation sur un récepteur cellulaire.

Lors de son entrée dans l'hépatocyte, le virus perd son enveloppe. La capsid rejoint le noyau de l'hépatocyte et se désassemble pour libérer son ADN. Cet ADN viral relâché circulaire est ensuite transformé en ADN circulaire clos de façon covalente (ADNccc). Ce dernier sert de matrice pour la transcription des ARN messagers viraux et la traduction des protéines virales,

mais aussi pour la synthèse de nouvelles molécules d'ADN du VHB grâce à la rétrotranscription de l'ARN pré-génomique par l'ADN polymérase virale.

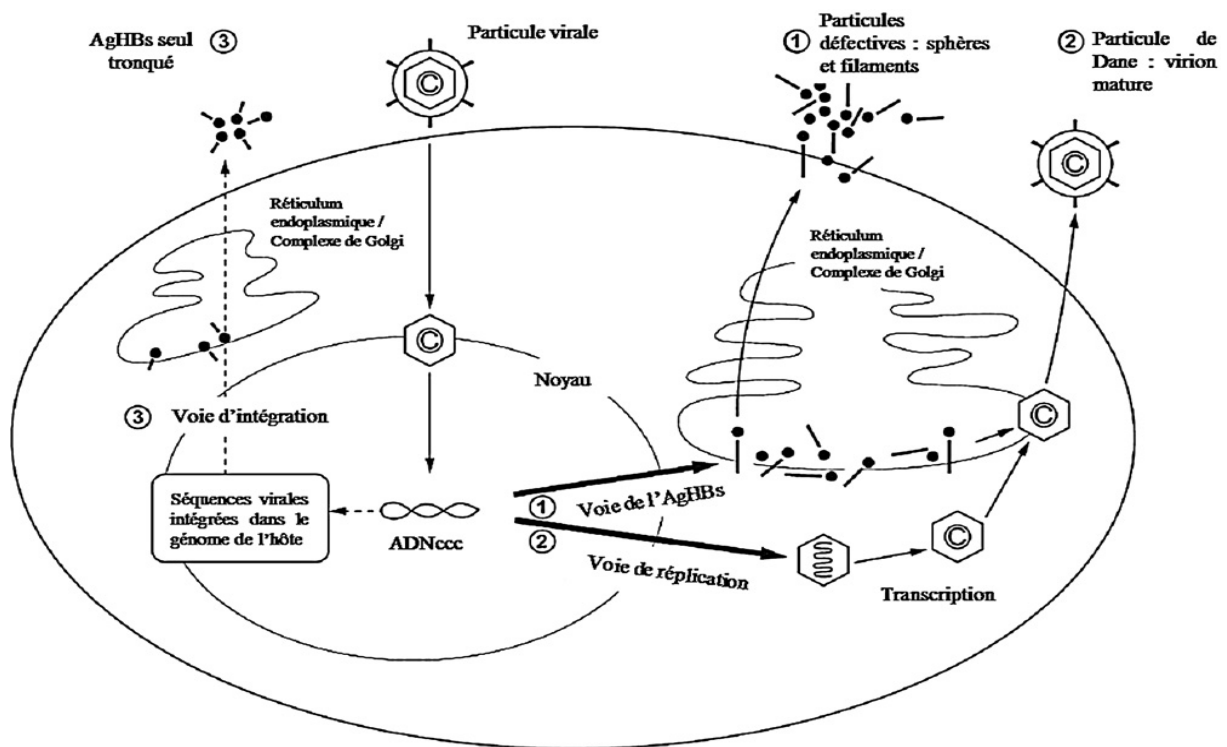
Une partie de l'ADN viral néoformé est empaquetée dans les nucléocapsides qui sont ensuite enveloppées pour former de nouveaux virions. L'autre partie est recyclée vers le noyau pour renouveler le stock d'ADNccc qui est particulièrement stable et résistant et qui est à l'origine de la persistance virale [17,22] (Figure 6).



ARNm : ARN messenger ; cccDNA : ADN circulaire clos de façon covalente ; RE : Réticulum endoplasmique.

**Fig. 6 : Cycle de réplication du virus de l'hépatite B [26].**

Les molécules d'AgHBs, nouvellement synthétisées au cours d'un cycle viral, sont incorporées dans les nucléocapsides des virions matures en vue d'être sécrétées en dehors des hépatocytes. Les synthèses virales produisent un excès d'AgHBs qui s'auto-assemblent en tubules et sphérules de 22 nm de diamètre dépourvus de génome viral. L'AgHBs peut également être produit à partir de l'ADN du VHB intégré dans le génome de l'hôte (Figure 7). Enfin, le VHB est caractérisé par une grande variabilité génomique due à l'accumulation des mutations, conséquences des erreurs de la polymérase virale non corrigées. Huit génotypes (de A à H) ont été définis, dont la classification repose sur une divergence entre les séquences nucléotidiques d'au moins 08 % dans tout le génome [17].



**Fig. 7 : Voies de synthèse de l'antigène HBs pendant l'infection par le virus de l'hépatite B [27].**

### **III.2 - Réservoir :**

Le réservoir du virus de l'hépatite B est humain. Le virus est présent chez les sujets infectés dans le sang ( $10^8$  à  $10^9$  virions/ml) et ses dérivés, le sperme et les sécrétions vaginales ( $10^6$  à  $10^7$  virions/ml), la salive ( $10^5$  à  $10^7$  virions/ml), et dans une moindre mesure, dans les larmes, la sueur et les urines [28]. Par conséquent, plusieurs modalités de transmission de l'infection virale sont évoquées.

### **III.3 - Transmission :**

Le VHB est un virus très résistant, ce qui lui confère une contagiosité très élevée, beaucoup plus importante que celle des autres virus. Il résiste pendant 10 heures à  $60^\circ\text{C}$  et pendant 5 minutes à  $100^\circ\text{C}$ . Après un tel traitement thermique, le pouvoir infectieux est supprimé, alors que le pouvoir immunogène de l'antigène HBs est conservé. De même, si l'antigène HBs reste stable à un pH de 2,4 pendant 6 heures, la contagiosité est supprimée par ce traitement en milieu acide. Le virus de l'hépatite B est généralement résistant à l'éther, à l'alcool à  $90^\circ$  et à la congélation pendant plusieurs années. Le virus peut garder son pouvoir infectant après plus de 7 jours dans le milieu extérieur. La simple irradiation aux ultraviolets ne détruit pas le virus lorsqu'il se trouve dans le plasma ou le sérum, seul le couplage des ultraviolets à la beta propiolactone est efficace. Pour la décontamination de matériels ou objets contaminés, on pourra utiliser un traitement thermique: la chaleur humide en autoclave (15 minutes à  $121^\circ\text{C}$  ou 20 minutes à  $98^\circ\text{C}$ ) permet d'inactiver le pouvoir infectieux du virus. Des moyens chimiques peuvent être employés, comme l'utilisation d'eau de Javel à 10 %

(hypochlorite de sodium) pendant 2 heures, de l'oxyde de bethilène à 5 % pendant 30 minutes ou du glutaraldéhyde pendant 2 heures [29].

Il existe quatre principaux modes de transmission :

### **III.3.1 - Transmission sexuelle :**

Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80%. Dans les pays industrialisés, où l'incidence la plus élevée est observée chez les jeunes adultes, les comportements sexuels à risque, en particulier le multipartenariat et les relations homosexuelles ou bisexuelles, sont responsables d'au moins un tiers des nouveaux cas [28].

### **III.3.2 - Transmission parentérale :**

Les expositions percutanées à l'origine de la transmission du virus de l'hépatite B (VHB) comprennent : l'usage de drogues par voie intraveineuse, le tatouage et le piercing mais aussi, la transfusion de sang ou de produits sanguins, ou l'utilisation de matériel médical contaminé. Dans les pays industrialisés, grâce à l'application des précautions universelles en milieu de soins, à la vaccination des personnels soignants ainsi qu'à la sélection des donneurs de sang et au dépistage des marqueurs de l'infection, les risques liés aux soins ou transfusionnels ont considérablement diminué ; voire pratiquement disparu [28].

### **III.3.3 - Transmission verticale :**

La transmission périnatale d'une mère atteinte d'une infection chronique à son nouveau-né se produit principalement au moment de l'accouchement. Le risque est plus élevé chez les enfants nés de mère ayant un AgHBe-positif :

l'incidence de l'infection est de 90%, alors qu'elle est de 10 à 20 % pour les enfants nés de mère AgHBe-négatif. La prévalence de l'AgHBe chez les mères porteuses d'AgHBs est plus importante en Asie (40%) qu'en Afrique (15%). La fréquence de ce mode de transmission a beaucoup diminué dans de nombreux pays, suite à l'instauration d'un dépistage systématique du VHB au cours de la grossesse et de la sérovaccination à la naissance des nouveau-nés de mères infectées, voire à la vaccination systématique de tous les nouveau-nés comme aux Etats-Unis [28]. Au Maroc, le vaccin contre l'hépatite B est inscrit dans le Programme National d'Immunisation (PNI) actuel.

La fréquence et le mécanisme de la transmission in utero du virus de l'hépatite B (VHB) ne sont pas clairement établis, mais ce mode de transmission ne semble pas jouer un rôle prépondérant [30].

L'allaitement maternel n'intervient pas dans le risque de transmission verticale du VHB, tout au moins en ce qui concerne le risque pour le nouveau-né de devenir porteur chronique de l'AgHBs. En l'absence de traitement antiviral et d'infection par le VIH, il n'y a donc actuellement pas de raison de déconseiller l'allaitement maternel en raison d'une positivité de l'AgHBs, en particulier lorsque les nouveau-nés ont reçu une sérovaccination [30].

#### **III.3.4 - Transmission horizontale :**

La transmission horizontale lors de contacts proches, autres que sexuels, pourrait survenir autour d'un porteur chronique du VHB, en présence de lésions comme des ulcérations ou abrasions buccales et d'expositions répétées directes ou par l'intermédiaire d'effets personnels (brosse à dents, rasoir ou autres objets

tranchants). Cette transmission est souvent aggravée par les mauvaises conditions d'hygiène et la promiscuité importante [28].

La transmission par la salive est possible puisque le virus est présent dans ce liquide biologique, mais il pourrait être détruit par les enzymes salivaires, notamment quand la concentration virale est faible [31]. Néanmoins, la transmission du VHB après une morsure ou un crachat dans l'œil est décrite [1].

En ce qui concerne le virus de l'hépatite delta (VHD), il présente les mêmes modes de transmission que ceux de l'hépatite B : la transmission est surtout parentérale (usage de drogues en intraveineux) en Europe ou aux Etats-Unis, mais aussi sexuelle (notamment chez les homosexuels masculins), materno-fœtale ou horizontale et il ne peut infecter que des sujets porteurs du VHB [8].

### **III.4 - Réceptivité :**

Il est généralement admis que le virus de l'hépatite B (VHB) n'a que peu d'effets cytotoxiques. La réponse immunitaire joue donc un rôle primordial, à la fois dans les lésions induites par le VHB et dans la clairance du virus.

#### **III.4.1 - Réponse humorale contre le VHB :**

La production d'anticorps dirigés contre des épitopes du VHB varie selon le statut de l'infection.

Les anticorps anti-HBs dirigés contre les protéines de surface jouent un rôle majeur dans l'élimination virale et la prévention de l'infection, ils bloquent l'attachement du virus sur les cellules et sont détectés chez les patients ayant résolu une infection à VHB, ainsi que dans le sang des personnes vaccinées

contre le VHB. A l'opposé, ils ne sont généralement pas détectables chez les porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB).

Le rôle des anticorps anti-HBc totaux est moins clair, puisqu'ils sont présents dans le sérum de tous les patients ayant été exposés au VHB. Ils ne semblent pas jouer un rôle clef dans l'élimination du virus puisqu'ils sont détectables à tous les stades de la maladie (aussi bien en phase aiguë qu'en phase chronique).

L'apparition d'anticorps anti-HBe atteste, en général, d'un arrêt de la réplication du VHB puisque l'AgHBe est considéré comme un marqueur de celle-ci ; cette séroconversion AgHBe/anti-HBe précède généralement la séroconversion AgHBs/anti-HBs. Cependant, il existe des variantes du VHB qui ne synthétisent pas l'AgHBe, ces mutants pré-Core sont parfaitement capables de se répliquer et la maladie évolue sans AgHBe détectable (Annexe 3).

Très peu de données sont disponibles concernant l'apparition d'anticorps dirigés contre les autres protéines du VHB, telles que la protéine X ou la polymérase virale [32].

#### **III.4.2 - Réponse cellulaire contre le VHB :**

Lors d'une infection aiguë, tous les antigènes viraux sont la cible de réponses de type T-helper (CD4+) et T-cytotoxique (CD8+) (Annexe 4). Les lymphocytes T CD4+ spécifiques de la protéine de capside sécrètent des cytokines (Annexe 5) de type Th1 : IFN- $\gamma$  (Interféron gamma), TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha), IL-12 (Interleukine 12) qui inhibent, directement ou non, la réplication du VHB et participent ainsi à l'élimination du virus de façon non

cytolytique. Les lymphocytes T-cytotoxiques, quant à eux, participent à la clairance virale en détruisant les cellules infectées [33].

Lors d'une infection chronique, la réponse T CD4+ est assez faible, voire indétectable et les cytokines produites sont plutôt de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) ; par conséquent, peu d'IFN- $\gamma$  (Annexe 6) est produit. De même, la fréquence intra-hépatique des lymphocytes T-cytotoxiques spécifiques du VHB est faible. De plus, ceux-ci ont perdu leur caractère multi-spécifique et sont dirigés contre un petit nombre d'épitopes [33]. Cet infiltrat inflammatoire intra-hépatique entretient une lyse modérée, mais constante, des hépatocytes infectés, provoquant ainsi des dommages hépatiques [32].

### **III.5 - Facteurs de risque :**

Les facteurs de risque de l'hépatite virale B sont :

- Comportements sexuels à risque, en particulier le multipartenariat et les relations homosexuelles.

- Personnes séropositives pour le VIH ou le VHC :

En Europe, la séoprévalence de l'AgHBs chez les patients infectés par le VIH est d'environ 9% [34]. Par rapport à la population générale, l'infection par le VIH augmente d'un facteur 10 le risque d'évolution vers la chronicité après contamination. Par ailleurs, l'infection par le VIH accélère l'évolution de l'hépatite chronique B vers la cirrhose et augmente la mortalité hépatique comparativement aux patients mono-infectés par le VHB. Une étude récente [35] de patients porteurs chroniques de l'AgHBs a montré que les patients co-infectés par le VIH étaient plus souvent infectés par un virus sauvage (AgHBe

positif) et avaient un ADN du VHB sérique significativement plus élevé que les patients mono-infectés par le VHB [35].

- Usage de drogues par voie injectable
- Notion de tatouage ou de piercing
- Soins dentaires réalisés dans de mauvaises conditions d'hygiène
- Personnels de santé :

Les accidents d'exposition au sang (AES) peuvent être responsables de la transmission d'infections virales au personnel soignant, notamment le VHB, le VHC et le VIH. Le risque moyen de transmission après exposition percutanée au sang d'un patient infecté est de 0,3% pour le VIH, entre 0,5 et 3% pour le VHC et entre 2 et 40% pour le VHB en l'absence de vaccination ou d'immunisation antérieure [36].

- Séjour à l'hôpital :

Un long séjour à l'hôpital représente également un facteur de risque important de transmission du VHB. En effet, il y a plusieurs aspects qui déterminent le risque de transmission du VHB par les travailleurs des soins de santé aux patients pendant les procédures invasives, parmi lesquels on note la prévalence du VHB au sein du personnel médical et le non respect des techniques aseptiques et des pratiques de contrôle recommandées [1].

- Patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives :

A savoir, les hémophiles, les dialysés, les insuffisants rénaux et les candidats à une greffe d'organe.

Actuellement, la transmission du VHB via la transfusion ou la transplantation a été virtuellement éliminée dans les pays dont les donneurs sont dépistés pour l'AgHBs; c'est le cas du Maroc. Mais il est possible que, dans une phase très récente d'infection par le VHB, les donneurs de sang AgHBs-négatif soient capables de transmettre le virus. Ce risque est lié aux dons prélevés pendant la fenêtre silencieuse qui précède l'apparition des marqueurs biologiques de l'infection, ou pendant la phase de pré-séroconversion d'une infection récente qui se caractérise par la présence des AgHBs dans la circulation, mais à un taux inférieur aux limites de détection [1].

- Membres de la famille d'un sujet porteur de l'AgHBs :

Ce type de transmission horizontale se produit principalement dans les zones de forte endémicité et dans des conditions d'hygiène insuffisantes et suggère fortement la vaccination des personnes exposées [1].

- Notion de vie en institution
- Sujets originaires de pays de forte endémie ou voyageurs dans ces zones.
- Enfants nés de mères porteuses du virus :

Des études récentes ont montré que les facteurs prédictifs du risque de transmission verticale étaient: la présence d'une charge virale élevée chez la mère (ce risque de transmission atteint 28 à 50% pour une charge virale  $> 2 \times 10^8$  UI/ml) ; la présence de l'AgHBs ou de l'ADN viral dans le sang du cordon, témoignant d'un passage probable du virus in utero ; la présence d'une durée de travail élevée, suggérant son rôle dans le passage transplacentaire du virus au moment de l'accouchement [37,38].

### **III.6 - Aspect épidémiologique :**

L'infection par le virus de l'hépatite B est mondiale et sévit selon un mode endémique, tout comme l'infection par le VHD, avec une prévalence et un mode de transmission qui varient selon les zones géographiques.

### **III.7- Répartition géographique :**

#### **III.7.1 - Dans le Monde :**

L'hépatite B est un problème majeur de santé publique. L'OMS estime à 2 milliards le nombre de personnes ayant été exposées à ce virus, soit une personne sur trois, avec près de 10 à 30 millions de nouvelles contaminations par an.

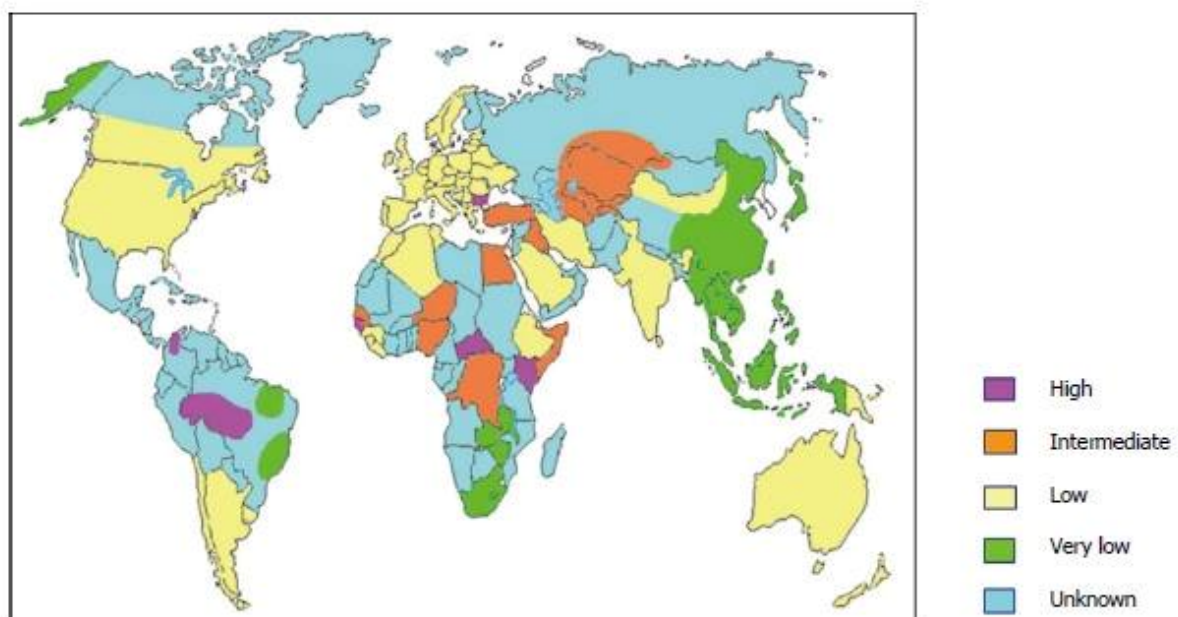
Le nombre de porteurs chroniques, définis par la présence de l'AgHBs depuis plus de 6 mois, est estimé à plus de 350 millions, avec un risque majeur d'évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. La prévalence du virus de l'hépatite B (VHB) est donc de 5,4% à l'échelle mondiale, contre 3% pour le virus de l'hépatite C (VHC) et 1% pour le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) [1].

L'infection par le VHB est la dixième cause de décès dans le Monde, avec 520000 à 1,2 millions de décès chaque année [39].

Dans l'ensemble, le VHB représente environ 45% des cas de carcinome hépatocellulaire (CHC) et 30% des cas de cirrhose, avec des proportions beaucoup plus élevées dans les pays à faible revenu et les pays à revenu intermédiaire [40].

Il faut aussi noter qu'entre 5 et 10% des transplantations hépatiques actuellement effectuées sont en rapport avec des atteintes causées par ce virus [39].

Parmi les porteurs chroniques du VHB, environ 5% sont soupçonnés d'avoir une infection à VHD, conduisant à une estimation d'environ 15 à 20 millions de cas d'infection chronique à VHD dans le Monde. Le virus de l'hépatite delta sévit selon un mode endémique, avec des régions à forte prévalence situées au niveau du bassin amazonien et au niveau de certains pays d'Afrique centrale et d'Europe de l'Est. Toutefois, ces données peuvent être largement sous-estimées, étant donné le manque d'informations sur la prévalence du virus de l'hépatite delta (VHD) dans de nombreuses régions du Monde, principalement situées en Afrique, en Asie et en Amérique latine [41] (Figure 8).



**Fig. 8 : Estimation de la prévalence du virus de l'hépatite Delta dans le Monde [42].**

### **III.7.1.1 - Séro-épidémiologie :**

La prévalence de l'infection chronique par le VHB varie considérablement dans les différentes régions géographiques, délimitant 3 catégories de zones géographiques (Figure 9):

- Les régions de forte endémicité : sont représentées essentiellement par les pays en voie de développement, tels que l'Afrique sub-saharienne, l'Asie du Sud-Est et l'Extrême-Orient, où plus de 8% de la population sont des porteurs chroniques du VHB. Dans ces régions, la transmission s'effectue le plus souvent par voie verticale (essentiellement en Asie), mais aussi par voie horizontale (d'enfant à enfant, principalement en Afrique Noire) [22]. Ainsi, 45% de la population mondiale vit dans des régions de forte endémicité du VHB [39].

- Les régions d'endémicité intermédiaire : recouvrent le pourtour méditerranéen, l'Europe de l'Est et l'Amérique Latine, où les taux des porteurs chroniques varient entre 2 et 8%. La transmission est surtout horizontale [22].

- Les régions de faible endémicité : sont représentées essentiellement par l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord et le Japon, avec des taux de prévalence du portage chronique du VHB inférieurs à 2% [22]. Dans ces pays, l'infection se transmet principalement par les rapports sexuels et par l'utilisation de drogues injectables [43].



**Fig. 9 : Distribution géographique du VHB dans le Monde [39].**

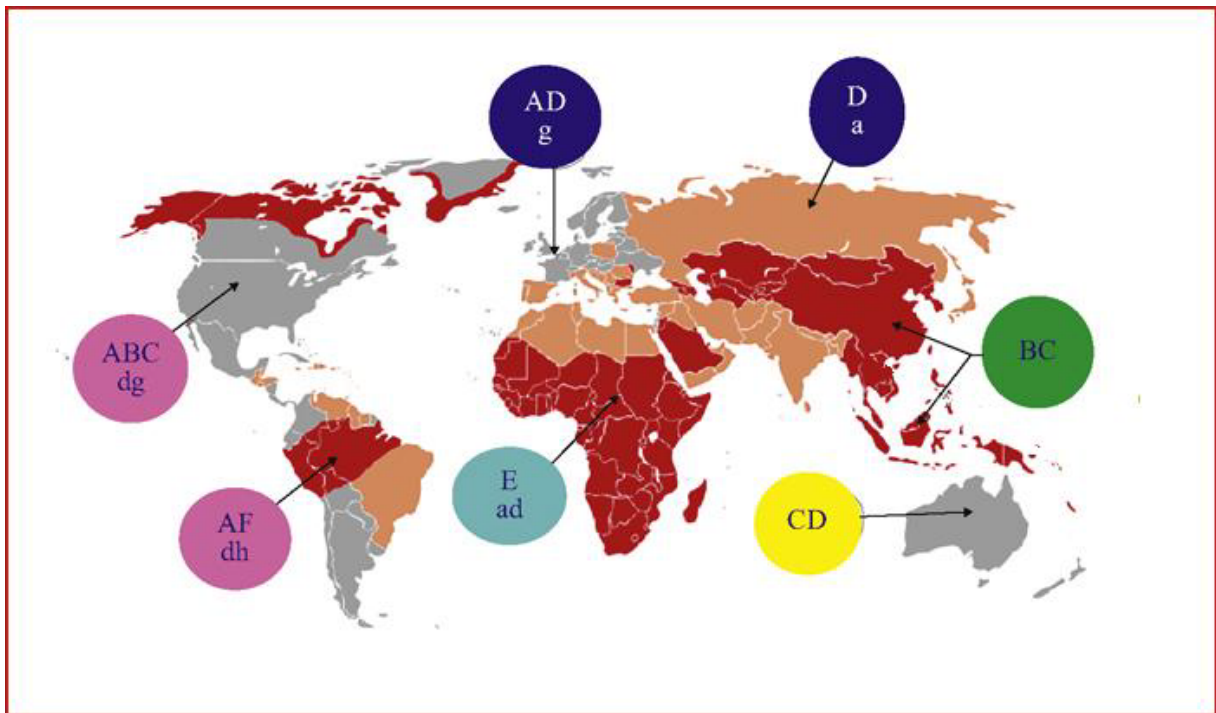
### **III.7.1.2 - Epidémiologie moléculaire :**

La variabilité du génome du VHB a permis de classer la population du VHB en génotypes dont la répartition à travers le Monde est ubiquitaire. Actuellement, 8 génotypes sont identifiés, représentés de A à H. Ces derniers présentent une distribution géographique distincte (Figure 10) :

- Le génotype A est très répandu en Europe du Nord-Ouest, en Amérique du Nord et en Afrique.
- Les génotypes B et C prédominent en Asie.
- Le génotype D a une distribution mondiale, mais est majoritaire dans la région méditerranéenne.
- Le génotype E prédomine en Afrique et en particulier, en Afrique de l'Ouest.

- Le génotype F prédomine dans les populations autochtones de l'Amérique du Sud.
- A ce jour, l'isolement du génotype G a été limité à la France et à la Géorgie aux Etats-Unis.
- Le génotype H est, quant à lui, limité aux populations amérindiennes d'Amérique centrale [39].

Néanmoins, des co-infections ont été décrites avec plusieurs génotypes dont la fréquence pourrait être de l'ordre de 10% [22].



**Fig. 10 : Répartition géographique des génotypes du VHB dans le Monde [22].**

Quant aux mutants pré-Core, leur distribution est ubiquitaire et particulièrement fréquente à travers le Monde, avec une prévalence de 7 à 30% des malades porteurs d'infection chronique par le VHB. Ces mutants sont essentiellement retrouvés dans le bassin méditerranéen avec une prévalence de 50 à 80% et en Asie avec une prévalence de 40 à 55% [22].

Quant aux génotypes du VHD, leur répartition est également bien distincte : HDV-1 est ubiquitaire et retrouvé dans tous les continents. HDV-2 et -4 sont retrouvés en Sibérie, en Asie de l'Est et du Sud, au Japon et aux Iles Miyako. L'HDV-3 a été décrit au nord de l'Amérique du Sud et dans le bassin amazonien. Les génotypes HDV-5, -6, -7 et -8 ont été caractérisés chez des patients originaires d'Afrique subsaharienne vivant en France, infectés dans leur pays d'origine. Des études récentes conduites en Afrique confirment ces données virologiques [21].

### **III.7.1.3 - Facteurs prédictifs de l'infection chronique à VHB :**

L'âge est un facteur clé pour déterminer le risque d'infection chronique. La chronicité est fréquente après une infection aiguë chez les nouveau-nés (le risque est plus élevé chez les nouveau-nés de mères AgHBe-positif, et donc hautement infectieuses : 70 à 90% de ces nouveau-nés sont infectés et, dans 90% des cas, l'infection devient chronique. Le risque est moindre, mais toujours significatif, chez les nouveau-nés de mères AgHBe-négatif : 10 à 40% sont infectés, dont 40 à 70% seront des porteurs chroniques) ; et chez les jeunes enfants de moins de 5 ans (20-60%), mais se produit rarement (<5%) lorsque l'infection est acquise à l'âge adulte. Ainsi, dans le Monde, la majorité des

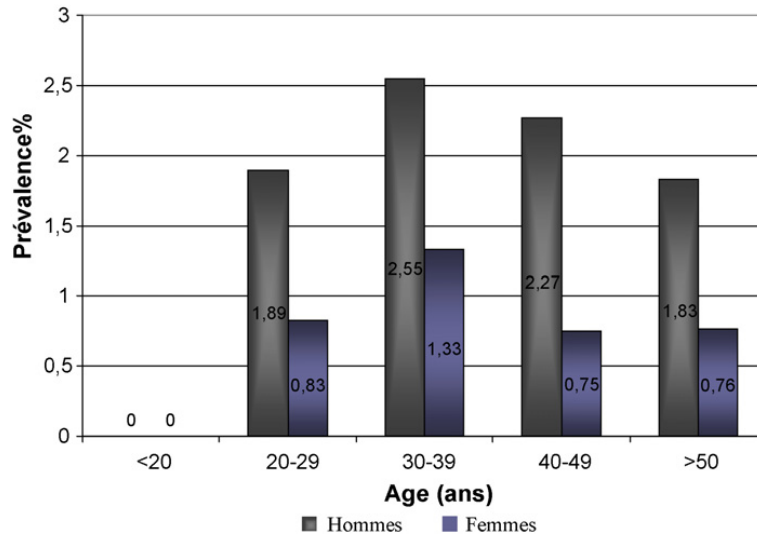
patients porteurs chroniques du VHB ont été infectés à la naissance ou dans la petite enfance [39,40].

L'infection chronique par le VHB est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Par exemple, en Afrique subsaharienne où, bien que les taux d'exposition au VHB soient les mêmes chez les hommes et les femmes, le ratio H/F d'infection chronique par le VHB varie de 1,1/1 à 3,2/1 [39].

### **III.7.2 - Au Maroc :**

Au Maroc, l'ampleur de l'hépatite B reste encore mal connue. Les seules données disponibles émanent des centres de transfusion chez les donneurs de sang et de quelques enquêtes au niveau des centres hospitaliers.

Une étude réalisée par l'Institut Pasteur du Maroc (IPM) entre mars 2006 et juillet 2009, suite au lancement d'une campagne de dépistage gratuit de l'hépatite B dans plusieurs villes marocaines, a retrouvé une prévalence du portage de l'AgHBs estimée à 1,66%, avec un sex-ratio H/F de 1,51 (2,16% chez les hommes, contre 0,90% chez les femmes) (Figure 11). Cette étude montre aussi que la classe d'âge prédominante pour les deux sexes est celle de 30-39 ans (2,55% chez les hommes et 1,33% chez les femmes). A noter aussi que c'est le génotype D qui prédomine au Maroc [1].



**Fig. 11 : Prévalence de l'AgHBs selon l'âge et le sexe au Maroc [1].**

Selon cette étude, le Maroc est donc un pays de faible endémie pour le virus de l'hépatite B.



## *IV - PHYSIOPATHOLOGIE*

Le virus de l'hépatite B (VHB) pénètre par voie sanguine ou sexuelle et gagne le foie par voie sanguine [44].

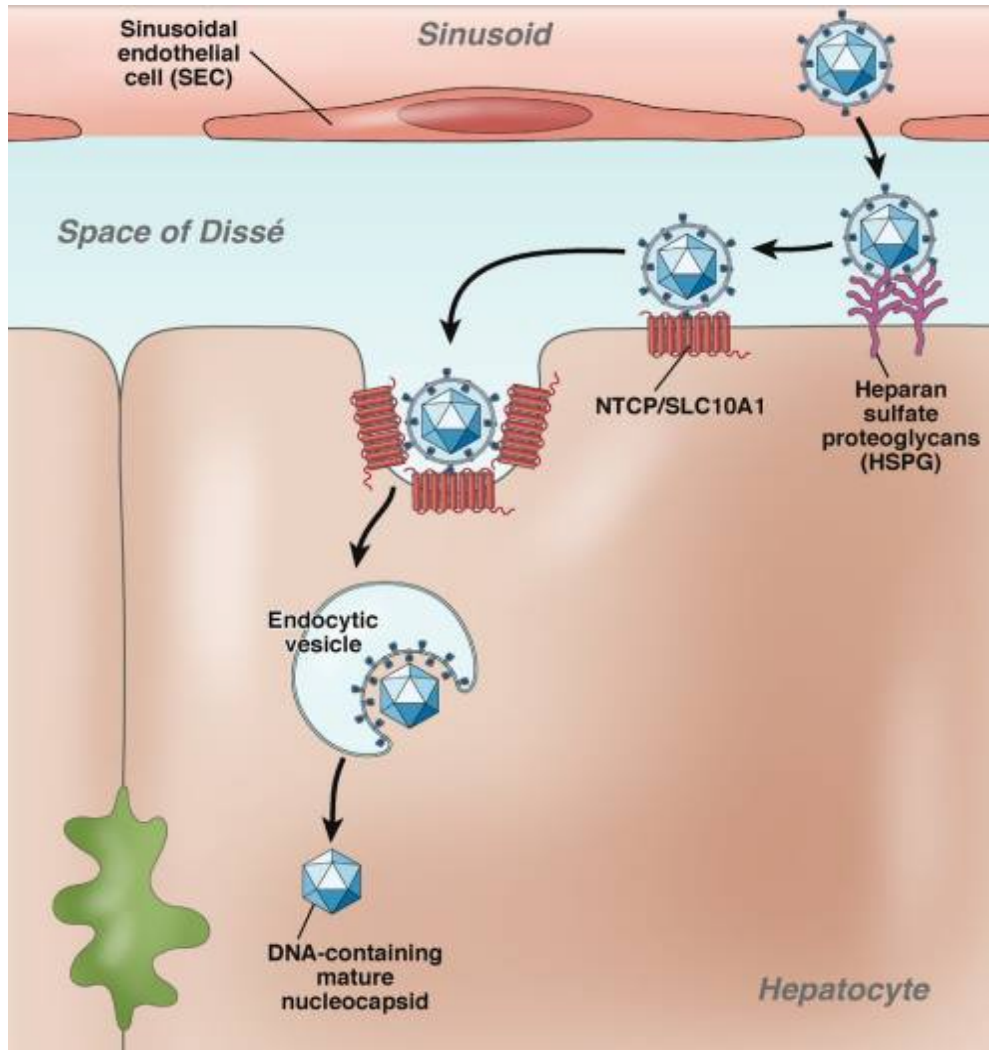
#### **IV.1 - Hépatocytes : cibles de l'infection par le VHB :**

La première étape pour l'infection par le VHB est l'attachement de la particule infectieuse à une structure exposée accessible à la surface des hépatocytes de l'hôte. Ce premier contact est souvent décrit comme réversible, de faible affinité et rapide [45] (Figure 12).

Le domaine pré-S1 de la protéine L-AgHBs est un facteur déterminant pour l'entrée du VHB et du VHD et est considéré comme un médiateur de l'interaction virale avec le(s) récepteur(s) cellulaire(s) des hépatocytes. Bien qu'un certain nombre de récepteurs du VHB ait été rapporté dans le passé, aucun n'a été confirmé comme étant essentiel pour l'infection virale [32,46].

Toutefois, une étude récente réalisée par Yan et al. [46] a permis d'identifier et de confirmer que le Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide (NTCP), un transporteur transmembranaire multiple, principalement exprimé dans le foie, interagit spécifiquement avec une région clé dans le domaine pré-S1 de la protéine L de l'enveloppe du VHB, et donc du VHD, et fonctionne ainsi comme un récepteur commun pour les deux virus (Figure 12). En effectuant une série d'analyses virologiques, ils ont pu démontrer que l'inhibition de l'expression du NTCP a fortement inhibé l'infection virale par le VHB et le VHD, aussi bien chez les Tupaïas (Annexe 1) que dans les hépatocytes humains [46].

Après interaction avec la membrane, le virus pénètre dans la cellule par un mécanisme d'endocytose pH indépendant [32].



**NTCP : Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide ; HSPG : Heparan Sulfate Proteoglycans.**

**Fig. 12 : Modèle d'entrée du VHB dans les hépatocytes [47].**

Les particules enveloppées du VHB et du VHD circulant dans le sang, entrent dans l'espace de Disse, probablement par passage à travers la fenêtre des cellules endothéliales. Par fixation réversible au HSPG, les virions sont concentrés à la surface des hépatocytes, leur permettant ainsi d'interagir avec le récepteur protéique membranaire « NTCP ». Dans un lent processus de transition, la partie N-terminale de la protéine L du VHB est ensuite libérée de sa position intramembranaire et forme un complexe irréversible avec le NTCP. Après endocytose par un mécanisme inconnu, les membranes virale et cellulaire fusionnent [47].

Les hépatocytes sont des cellules ayant une longue demi-vie (environ 6 mois) et un taux de prolifération bas en conditions normales. Ils expriment des facteurs nucléaires spécifiques du foie qui sont essentiels à la réplication du VHB et qui déterminent donc la permissivité d'une cellule à la réplication du VHB. Il a notamment été montré qu'une action concertée de HNF4 $\alpha$  et HNF1 $\alpha$  (Hepatocyte Nuclear Factor), qui atteste de la différenciation des hépatocytes d'un point de vue morphologique et fonctionnel, joue un rôle dans la réplication du VHB. Ceci établit un lien entre l'état de différenciation de la cellule hépatique et la réplication du VHB [32].

#### **IV.2 - Immunopathologie et mécanismes d'élimination virale :**

La production d'interféron (IFN) de type I et III (Annexe 6) est généralement la première ligne de défense face à une infection virale. Les données disponibles actuellement suggèrent que cette voie de défense précoce n'est pas activée dans le cas d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Cette apparente absence d'activation de la voie IFN suite à une infection par le VHB ne semble pas due à un défaut des hépatocytes dans cette voie, puisque des données obtenues lors d'infections avec le virus de l'hépatite C ou lors d'études sur des cellules primaires montrent que l'activation de la voie IFN est parfaitement fonctionnelle dans les hépatocytes. Cette absence de production d'IFN par les hépatocytes infectés suggère à certains que le VHB aurait pu développer des stratégies pour échapper à la reconnaissance de la cellule hôte. Il a notamment été proposé que la réplication du VHB, qui a lieu dans la capsid virale, empêcherait la détection des acides nucléiques viraux connus pour être

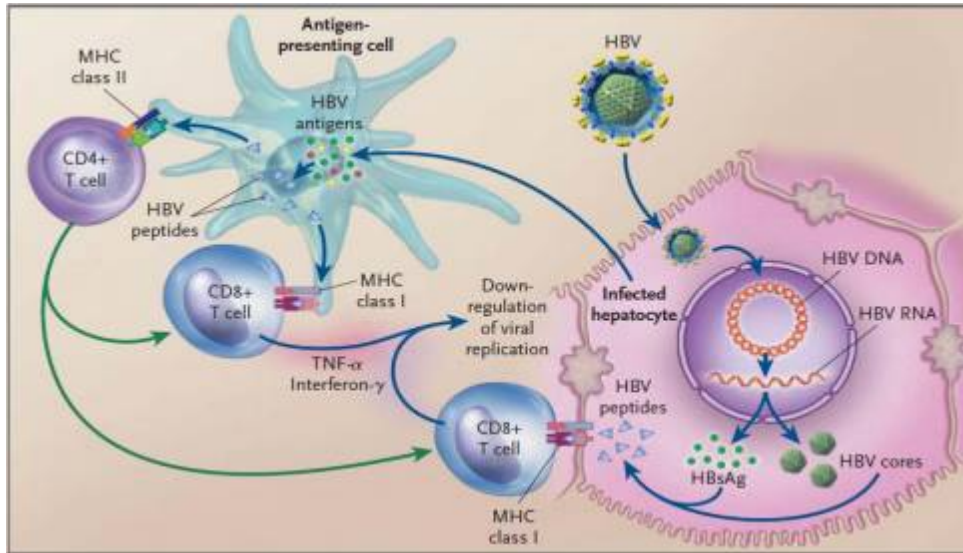
généralement de forts inducteurs de la voie IFN [32]. Des études réalisées dans divers modèles montrent que la réplication du VHB n'est pas détectable immédiatement après inoculation, mais seulement 4 à 7 semaines plus tard et aucun symptôme clinique n'est observé. Ces données ajoutées à celle mentionnée ci-dessus sur l'absence de production d'IFN de type I font que beaucoup considèrent le VHB comme un virus silencieux dans les premiers temps de l'infection, qui se propage dans l'organisme durant une phase de latence pour ensuite passer dans une phase d'expansion logarithmique au cours de laquelle la virémie peut atteindre  $10^{10}$  copies/ml de sang [32].

Le virus de l'hépatite B (VHB) n'est pas directement cytopathogène. Les lésions hépatiques sont dues à la réponse immune de l'hôte qui induit une inflammation hépatique et une lyse des cellules infectées. La gravité de ces lésions et l'évolution de la pathologie sont déterminées par l'intensité du conflit entre le virus et les défenses immunitaires de l'hôte. De plus, la rapidité de l'activation de la réponse immune, son intensité et son efficacité vont conditionner l'évolution de l'infection. Une réponse immune précoce et efficace permettra le contrôle de la réplication virale et sera associée à la guérison. En revanche, une réponse immune déficiente conduira à la persistance virale [48].

La réponse immune non spécifique (Annexe 7), assurée par les macrophages, les neutrophiles, les cellules NK (Natural Killer) et NKT (Natural Killer T), est la plus précoce. Elle entraîne la formation de lésions nécro-inflammatoires. L'AgHBc (Core), très immunogène, est alors localisé dans le noyau des hépatocytes et n'est donc pas visible par le système immunitaire.

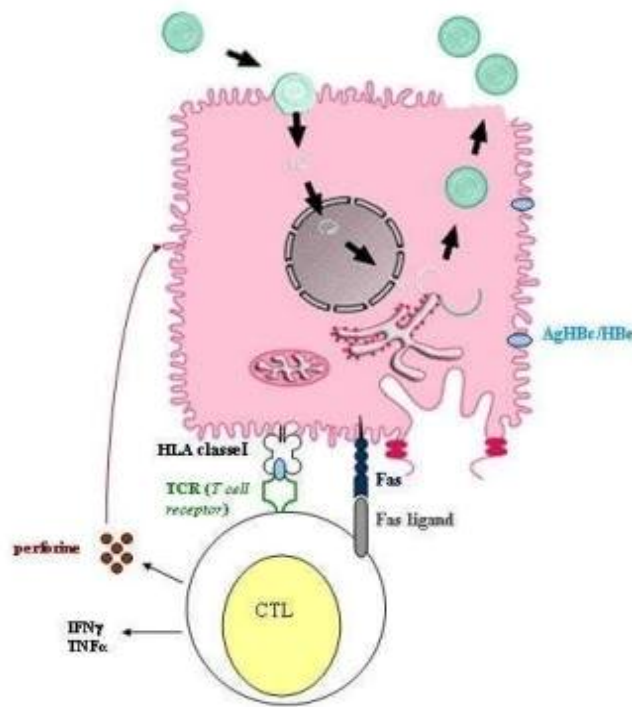
Puis, les défenses immunitaires spécifiques (Annexe 7) entrent en action. Les cytokines sécrétées par les cellules NK et les macrophages recrutent les lymphocytes T helper 1 (Th1), principaux effecteurs de la réponse cellulaire. La réponse Th1 induit l'apparition des lymphocytes T cytotoxiques (CTL), responsables de la lyse des hépatocytes infectés, et coordonne l'activité des cellules B, qui produisent les anticorps neutralisants (Ac anti-HBs). Ces anticorps permettent l'élimination des particules virales libres et empêchent la propagation du virus à d'autres cellules (Figure 13). Le pic de cette réponse est associé chez la plupart des patients à la clairance de l'AgHBs sérique.

La réponse CTL est dirigée contre des épitopes des protéines de core, polymérase et antigènes de surface. Des études réalisées chez des souris transgéniques (Annexe 1) et des chimpanzés suggèrent que deux mécanismes sont impliqués dans l'élimination virale : la lyse hépatocytaire via les systèmes perforine/Fas (Annexe 8) et un effet antiviral direct des cytokines sécrétées par les cellules T (Figure 14). En effet, l'IFN  $\gamma$  (interféron gamma) et le TNF  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha) inhibent l'expression des gènes viraux par un mécanisme post-transcriptionnel et empêchent l'assemblage ou accélèrent la dégradation des nucléocapsides, inhibant ainsi la réplication virale [48].



**Fig.13 : Réponse immunitaire cellulaire contre le VHB [49].**

Le virus est capable de se multiplier dans les hépatocytes, entraînant la production de particules d'AgHBs non infectieuses et de virions complets. Ces deux types de particules peuvent être capturés par les cellules présentatrices d'antigène qui dégradent les antigènes viraux en peptides. Ces peptides sont ensuite présentés au niveau des molécules CMH de classe I et II aux lymphocytes T CD8 et T CD4. Les lymphocytes T CD8 spécifiques du virus (avec l'aide des lymphocytes T CD4) ainsi activés peuvent reconnaître les antigènes viraux présentés au niveau du CMH de classe I des hépatocytes infectés. Cette reconnaissance peut entraîner soit la lyse directe de l'hépatocyte, soit la libération d'IFN $\gamma$  (interféron gamma) et de TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha) capables de bloquer la réplication virale et d'éliminer le virus [49].



**CTL : Lymphocyte T cytotoxique ; IFN $\gamma$  : Interféron gamma ; TNF $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor alpha ; TCR : Récepteur des lymphocytes T ; HLA : Antigènes des leucocytes humains.**

**Fig. 14 : Réponse cellulaire T cytotoxique [48].**

La lyse des hépatocytes infectés est due aux granules cytotoxiques (notamment les perforines) et au système Fas qui active l'apoptose cellulaire [48].

Lors de l'infection aiguë, la réponse immune intense et efficace entraîne l'arrêt de la réplication virale, et par conséquent, de la synthèse des antigènes viraux. Les cellules infectées ne sont plus reconnues par les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), ce qui permet la régression des lésions hépatiques. Parfois, la réponse immune cellulaire est incomplète ou inadaptée. Elle ne parvient pas à éliminer complètement la propagation du virus dans les hépatocytes, soit du fait de facteurs viraux, soit du fait de facteurs propres à l'hôte, et conduit alors à une infection chronique ou persistante [48].

## **IV.3 - Mécanismes de persistance virale :**

### **IV.3.1 - Facteurs propres à l'hôte :**

L'âge de l'hôte au moment de l'infection est déterminant puisqu'il est corrélé à la maturité du système immunitaire. La proportion de cas symptomatiques de l'hépatite B aiguë augmente avec l'âge, alors que le risque de passage à une infection chronique diminue. Ainsi, comme évoqué précédemment, l'infection acquise à la naissance est fréquemment asymptomatique, mais évolue dans 90% des cas vers la chronicité. L'évolution vers la chronicité concerne 25 à 50% des infections acquises entre 1 et 5 ans et seulement 5 à 10% des infections acquises à l'âge adulte. De plus, chez les patients infectés en période néonatale, la phase initiale de l'infection peut s'étendre sur des années (entre 10 et 30 ans), alors que chez les sujets infectés à l'âge adulte, elle dure seulement de quelques semaines à quelques mois.

Le risque de passage à la chronicité est également augmenté chez les immunodéprimés, les diabétiques et les hémodialysés [48].

### **IV.3.2 - Facteurs viraux :**

#### **IV.3.2.1 - Induction d'une immunotolérance :**

L'AgHBe semble jouer un rôle dans la persistance virale, notamment en induisant une déplétion des cellules Th1 (T helper 1) [48].

#### **IV.3.2.2 - Inhibition de la réponse cellulaire aux cytokines :**

Des expériences *in vitro* ont montré que des protéines du VHB sont impliquées dans la moindre réponse des hépatocytes infectés aux cytokines. La partie N-terminale de la polymérase virale inhibe la réponse cellulaire aux

interférons  $\gamma$  et  $\alpha$  et la protéine de capside semble inhiber la transcription du gène de l'interféron  $\beta$  [48].

#### **IV.3.2.3 - Mutations induisant l'échappement à la réponse immunitaire :**

Des mutants dans les épitopes antigéniques des protéines de surface du VHB peuvent être sélectionnés sous la pression de la réponse immune, après vaccination ou après immunothérapie passive. Ils sont moins immunogènes que les virus sauvages et tendent à échapper aux défenses immunitaires [48].

#### **IV.3.2.4 - Réplication dans des réservoirs extra-hépatiques :**

Le virus de l'hépatite B a un tropisme hépatocellulaire, mais il a également été retrouvé dans d'autres tissus, comme la moelle osseuse, le pancréas, les reins, la rate, le cœur et la peau. Ceci suggère l'existence de sites de multiplication extra-hépatiques du VHB, inaccessibles à l'action directe des CTL ou exprimant faiblement les molécules HLA nécessaires à la présentation des antigènes viraux aux cellules du système immunitaire. D'une part, ces réservoirs contribueraient à la pérennisation de l'infection, mais d'autre part, ils permettraient une stimulation continue de la réponse immune, protégeant ainsi les patients des réinfections [48].

### **IV.4 - Physiopathologie des réactivations :**

Sur le plan physiopathologique, les réactivations s'expliquent par la reprise d'une réplication importante du VHB, cette réplication étant normalement réprimée par le système immunitaire.

Lorsque se produit une immunodépression thérapeutique ou pathologique, la perte du contrôle de la réplication virale par le système immunitaire engendre

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

Dans les situations d'immunodépression, ces réactivations surviennent pendant le traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. Après arrêt de ce traitement (délai moyen de 3 mois), des exacerbations également sévères peuvent survenir, liées à la restauration d'une immunité spécifique détruisant les hépatocytes exprimant les antigènes viraux, alors que l'immunosuppression avait favorisé une réplication virale active. La fréquence varie selon les études chez les patients porteurs chroniques de l'AgHBs : 24 à 88% des patients traités par chimiothérapie anti-cancéreuse et 50 à 94% des patients transplantés rénaux. Le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20), les anti-TNF $\alpha$  et la corticothérapie à fortes doses sont particulièrement à risque et nécessitent d'être maniés avec précaution chez les patients ayant été en contact avec le VHB, quelle qu'ait été l'issue de l'infection [50].

#### **IV.5 - Physiopathologie des manifestations extra-hépatiques :**

La physiopathologie des manifestations extra-hépatiques observées au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) n'est pas entièrement comprise, et il n'existe pas de modèle animal reproduisant les manifestations extra-hépatiques du VHB.

La première hypothèse est celle d'une maladie à dépôts de complexes immuns, principalement constitués des antigènes HBs (AgHBs) ou HBe

(AgHBe) selon le type de manifestations cliniques, responsables d'une activation locale de la cascade du complément par la voie classique et du recrutement des cellules de l'inflammation. Le rôle de l'antigène HBc (AgHBc) n'a pas été démontré, bien que l'on puisse retrouver des dépôts d'AgHBc au sein de certaines lésions, notamment glomérulaires. Ce mécanisme est impliqué dans la survenue des vascularites systémiques de type péri-artérite noueuse (PAN) ou des glomérulonéphrites extra-membraneuses (GNEM). Cependant, la présence de complexes immuns circulants n'est pas toujours pathogène, et certaines manifestations extra-hépatiques du VHB surviennent en l'absence de complexes immuns circulants.

Une autre hypothèse, impliquant le rôle de la réplication du VHB au sein des tissus cibles, n'a été rapportée que chez un patient atteint de PAN-VHB et un autre de polymyosite, chez lesquels une réplication virale B a été objectivée au sein de l'endothélium vasculaire des tissus cibles.

Le rôle des variations génotypiques du VHB dans la survenue des manifestations extra-hépatiques a été récemment étudié, ne retrouvant pas de corrélation entre le type de manifestations extra-hépatiques et le génotype du VHB.

A côté de ces différentes hypothèses non exclusives entre elles, il faut souligner que la suppression de la réplication virale, spontanée ou sous l'influence de traitements antiviraux, est souvent corrélée à la résolution des manifestations extra-hépatiques [51].



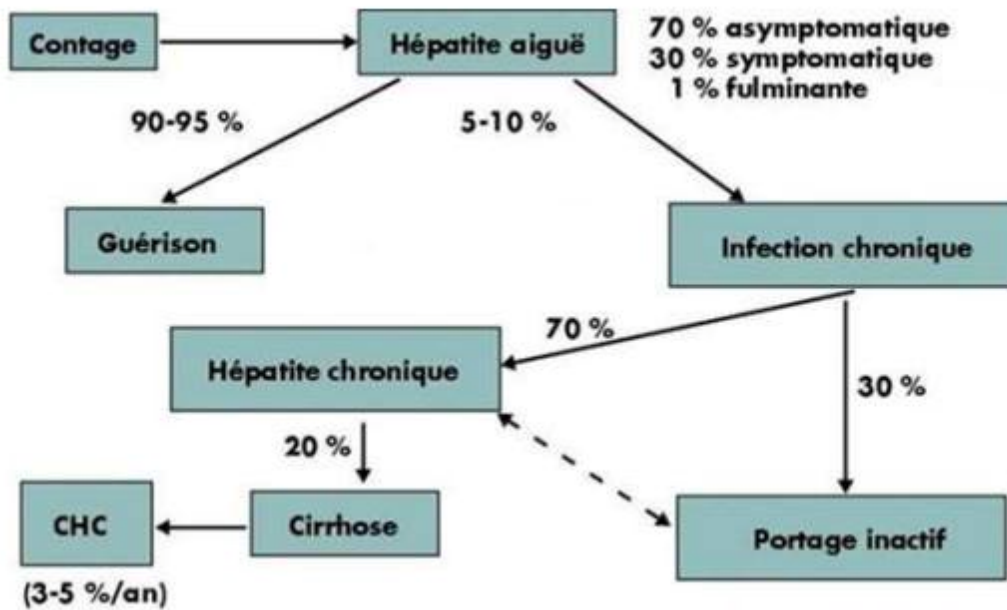
*V - HISTOIRE  
NATURELLE ET SIGNES  
CLINIQUES*

Après une hépatite aiguë, ictérique dans environ 10% des cas, la guérison spontanée dans 90% des cas est la règle en l'absence de tout traitement antiviral, à l'exception des hépatites fulminantes qui représentent environ 1% des cas.

Le portage chronique qui survient dans 5 à 10% des cas chez l'adulte est beaucoup plus fréquent chez le nouveau-né et chez les patients immunodéprimés.

Environ 30% des porteurs chroniques sont des porteurs asymptomatiques, c'est-à-dire n'ayant pas d'atteinte histologique. Ces patients ont une activité normale des transaminases avec des marqueurs témoignant de l'absence de multiplication virale.

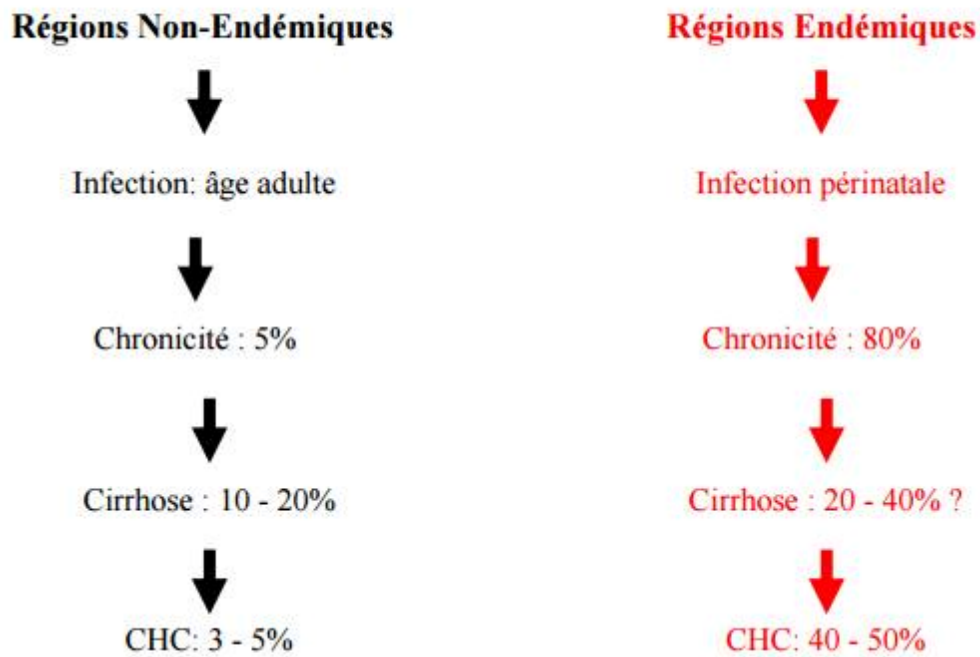
Environ 70% des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) développeront une hépatite chronique, dont 20% évolueront vers la cirrhose. Celle-ci expose, particulièrement chez le sujet de sexe masculin, à un risque annuel de développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) de l'ordre de 3 à 5% [52] (Figure 15).



CHC : carcinome hépatocellulaire.

Fig. 15 : Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B [52].

Cependant, l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est complexe et varie selon les zones d'endémie. Elle est influencée par l'âge au moment de l'infection, le niveau de répllication virale et le statut immunitaire de l'hôte [44] (Figure 16).



CHC : carcinome hépatocellulaire.

Fig. 16 : Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B selon les régions d'endémie [44].

## V.1 - Hépatite aiguë :

La symptomatologie est directement liée à l'âge et l'infection est le plus souvent asymptomatique chez le jeune enfant, tandis que la fréquence des formes symptomatiques augmente avec l'âge au moment de la contamination.

### V.1.1 - Hépatite aiguë asymptomatique :

Les formes asymptomatiques de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) sont les plus fréquentes et représentent 70% des hépatites B, cependant, l'absence de symptômes n'empêche pas le virus de s'attaquer au foie [22].

### **V.1.2 - Hépatite aiguë symptomatique :**

Après contamination par le virus de l'hépatite B (VHB), l'incubation est longue et peut durer de 30 à 120 jours, avec une moyenne de 10 semaines [52].

Puis, on observe une phase pré-ictérique durant 3 à 7 jours, faite de symptômes non spécifiques à type de nausées, asthénie et anorexie. Parfois, il existe un syndrome associant fièvre, arthralgies et urticaire [53] (Figure 17).

La phase d'état est marquée par un ictère d'intensité variable, des urines peu abondantes et foncées, des selles normales ou décolorées et un prurit inconstant. Le foie est de volume normal ou légèrement augmenté. L'ictère décroît progressivement en 2 à 6 semaines [44].

Chez 90 à 95% des adultes, l'hépatite aiguë guérit sans séquelle en laissant une immunité protectrice [44].



**Fig. 17 : Image d'une urticaire pouvant se voir lors d'une hépatite aiguë.**

### **V.1.3 - Hépatite aiguë fulminante :**

Elle complique environ 1% des hépatites aiguës B symptomatiques. Elle est définie par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique associée à une diminution du facteur V < 50% survenant dans les 15 premiers jours de l'ictère, ou jusqu'à 3 mois pour les hépatites subfulminantes.

Le virus de l'hépatite B (VHB) est la cause la plus fréquente dans le Monde d'hépatite fulminante d'origine virale. En France, le virus de l'hépatite B est en cause dans environ 70% des hépatites fulminantes d'origine virale.

L'évolution fulminante est plus fréquente en cas de co-infection par le virus de l'hépatite delta et son association avec les mutants pré-Core est discutée.

La mortalité globale en l'absence de transplantation hépatique est d'environ 80% et est plus faible en cas de disparition précoce de l'antigène HBs. En cas d'évolution spontanément favorable, le passage à la chronicité est exceptionnel [53].

## **V.2 - Infection chronique :**

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est classiquement définie par la persistance de l'AgHBs 6 mois après l'hépatite aiguë. Elle est caractérisée par son polymorphisme de présentation incluant le portage inactif de l'AgHBs et les variations de la répllication virale au cours du temps alternant arrêts spontanés de la multiplication virale et épisodes de réactivation, ou une évolution possible vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC) [53].

### **V.2.1 - Portage inactif de l'antigène HBs :**

Environ un tiers des porteurs chroniques de l'AgHBs sont des porteurs inactifs. Ces sujets peuvent toutefois être contagieux [44,53].

Dans cette phase, le génome viral se réplique à bas bruit dans les hépatocytes infectés. La faible expression des antigènes viraux, et notamment de capsid, réduit donc l'attaque des cellules infectées par la réponse immunitaire cellulaire [44].

Biologiquement, cette phase se détermine par la présence de l'AgHBs, l'apparition d'anticorps anti-HBe correspondant à une séroconversion dans le système HBe, par une charge virale faible < 2000 UI/ml ou non détectable, une normalisation des transaminases, ainsi que par l'absence de signes d'inflammation sur la biopsie hépatique [17,44].

Résultant d'un contrôle immunologique de l'infection, cet état de « vrai » porteur inactif a un pronostic favorable à long terme avec un très faible risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire chez la majorité des malades [17,54].

Cet état reste stable chez la plupart des patients, toutefois, la persistance dans le tissu infecté de cellules comportant l'ADNccc peut être à l'origine d'une réactivation virale [27,44].

### **V.2.2 - Hépatite chronique :**

Environ deux tiers des patients porteurs de l'AgHBs vont développer des lésions d'hépatite chronique associant nécrose, inflammation et fibrose [53].

Contrairement à l'état de portage inactif de l'AgHBs, lors d'une hépatite chronique active, il existe un risque élevé de développement de lésions évolutives du foie avec un risque de cirrhose, puis de complications et de carcinome hépatocellulaire (CHC). Le traitement doit être indiqué en fonction du stade de l'hépatite chronique et donc l'utilisation de marqueurs fiables permettant l'identification, de façon correcte, du stade de l'infection est primordiale dans la gestion clinique des patients infectés [17].

L'hépatite B chronique peut être divisée en plusieurs phases qui se suivent plus ou moins chronologiquement [27] (Figure 18) :

- Une phase de **tolérance immunitaire** durant laquelle la réplication virale est importante (ADN du VHB très élevé et positivité de l'AgHBe) et les lésions hépatiques minimales (transaminases normales et lésions histologiques hépatiques de nécrose et d'inflammation absentes ou minimales). Cette première phase est plus fréquente et plus prolongée chez des sujets infectés durant la période

néonatale ou dans les premières années de vie. A cause de la forte virémie, ces malades sont très contagieux [17,54].

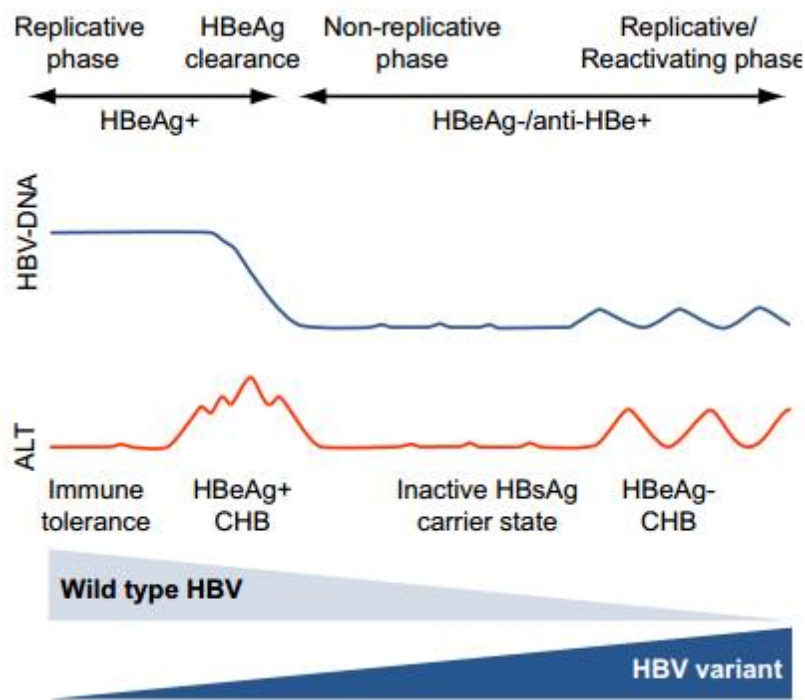
- Une phase de **clairance immunitaire** (ou phase immuno-active) correspondant à une diminution de la réplication virale et à une augmentation de la réponse immunitaire contre le VHB, caractérisée par une augmentation des transaminases et des lésions inflammatoires marquées. L'incidence de la perte de l'AgHBe à cette phase est de 10% par an environ en fonction du génotype (le génotype C resterait AgHBe-positif plus longtemps que le génotype B). Cette phase est présente plus fréquemment chez les sujets infectés à l'âge adulte [17,27,54].

Ces deux premières phases ont une durée très variable (de quelques mois à des dizaines d'années) [17].

- Une phase dite non répliquative correspondant au statut de « **porteur inactif de l'AgHBs** » : conformément à la figure 15, l'hépatite chronique active avec fibrose, voire d'emblée complications (cirrhose et carcinome hépatocellulaire) peut se stabiliser en un stade de « faux » porteur inactif [17].

- Une phase **d'hépatite chronique répliquative AgHBe-négatif**, qui peut suivre la phase de clairance immunitaire, ou la phase de portage inactif en cas de réactivation. Elle est caractérisée par des périodes de réactivations avec un taux fluctuant de la charge virale du VHB et des transaminases, ainsi qu'une hépatite chronique active. Ces malades ont des variants du VHB avec des substitutions nucléotidiques au niveau de la région pré-Core et/ou du promoteur de la région Core du génome viral, ils sont donc incapables d'exprimer, ou expriment très faiblement, l'AgHBe (Annexe 3) [27,50,54].

• La **perte spontanée de l'AgHBs** correspond à la dernière phase, mais c'est un évènement rare au cours de l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique (0,5 à 0,8% par an). Durant cette phase d'hépatite B occulte, un faible niveau de réplication virale peut persister avec un ADN du VHB détectable dans le foie ; en général, l'ADN du VHB n'est pas détectable dans le sérum. Les anticorps anti-HBc sont présents avec ou sans anticorps anti-HBs. Cette phase confère une amélioration du pronostic des malades, avec une réduction du risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. L'immunosuppression peut conduire à une réactivation virale chez ces malades [27,54].



**Fig. 18 : Histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB [55].**

L'émergence de souches mutantes de VHB pré-Core (AgHBe négatif) au cours de l'histoire naturelle d'une infection initialement par un VHB de type sauvage (AgHBe positif) est représentée dans la partie inférieure de la figure.

### **V.3 - Cirrhose :**

La cirrhose est une forme sévère d'évolution de l'hépatite B chronique. Progressivement, les cellules détruites sont remplacées par du tissu cicatriciel et l'hépatite évolue ainsi vers la cirrhose. Dans le parenchyme hépatique, il existe des nodules de régénération au sein de la fibrose [52] (Figure 19).



**Fig. 19 : Image d'un foie cirrhotique [56].**

On estime qu'elle survient entre 20 et 30 ans après le contage [53].

Le risque d'évolution vers la cirrhose augmente avec l'âge, le sexe masculin, la consommation d'alcool, l'activité histologique, l'immunodépression et la co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) ou delta (VHD) [24].

L'hépatite chronique peut ainsi être diagnostiquée au stade de cirrhose, qui peut être « compensée » ou « décompensée » :

- Au stade de cirrhose compensée, l'examen clinique peut être normal, mais on s'attachera à rechercher les signes qui permettent de suspecter ce diagnostic cliniquement, c'est-à-dire une hépatomégalie de consistance ferme ou dure, la présence de signes d'insuffisance hépatocellulaire [angiomes stellaires (Figure 20), érythrose palmaire, ongles blancs] et/ou d'hypertension portale [circulation veineuse collatérale abdominale (Figure 21), splénomégalie] [24].



**Fig. 20 : Aspect d'angiomes stellaires.**



**Fig. 21 : Circulation veineuse collatérale abdominale.**

- La maladie peut être découverte à un stade encore plus tardif devant une manifestation de décompensation de la cirrhose, c'est-à-dire une ascite, une hémorragie digestive en rapport avec l'hypertension portale, un coma hépatique et surtout un carcinome hépatocellulaire (CHC) [24].

#### **V.4 - Carcinome hépatocellulaire :**

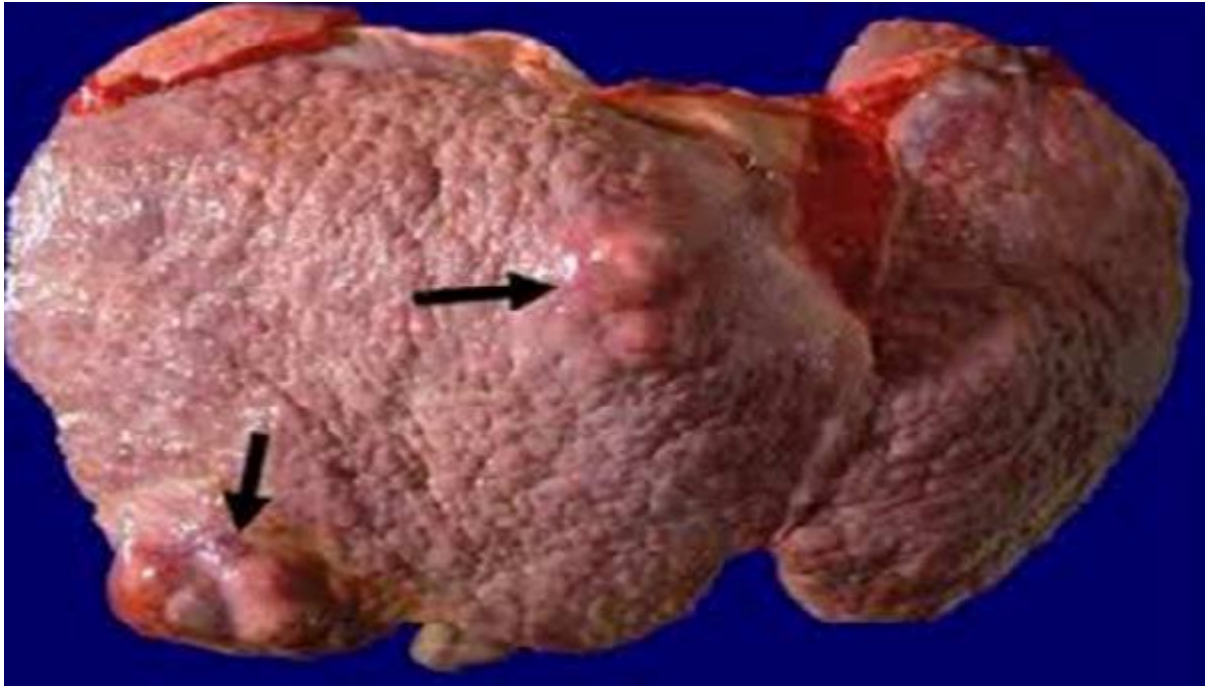
Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur épithéliale développée à partir des hépatocytes, il représente la forme majoritaire du cancer primitif du foie (Figure 22). Son développement est un processus complexe qui comporte plusieurs étapes avec un temps de latence important entre l'infection primaire et l'apparition de la tumeur (20 à 50 ans) [52].

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) constitue un problème majeur de santé publique, en particulier dans les pays de forte endémie du VHB (comme les pays d'Afrique subsaharienne). Des études épidémiologiques ont mis en évidence que le risque de développer un CHC pour un patient chroniquement

infecté par le virus de l'hépatite B (VHB) est 100 fois plus élevé que pour un sujet non infecté. Le VHB est, par ailleurs, la deuxième cause mondiale de cancer après le tabac. Le risque de développer un CHC est de l'ordre de 20% chez les patients cirrhotiques, soit un effectif de 3 à 5% par an. Il arrive que le VHB induise un carcinome sans cirrhose préalable, mais cette situation est très rare [22,32,52].

Différents cofacteurs (agissant seuls ou en synergie avec les infections virales) comme le sexe masculin, la co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) ou Delta (VHD), la consommation abusive d'alcool (responsable de l'apparition de la cirrhose), le tabagisme ou encore l'hémochromatose peuvent être associés au carcinome hépatocellulaire. Ce dernier peut également être lié à une mauvaise nutrition due à une contamination alimentaire par les aflatoxines, qui sont des toxines produites par les champignons *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus*. Il existe plusieurs types d'aflatoxines, mais seule l'aflatoxine B1 (AFB1) aurait un pouvoir cancérigène. La contamination se fait essentiellement lors du stockage des céréales ou des graines oléagineuses conservées à haute température (20 à 40°C) avec un degré d'humidité d'environ 80%. En effet, plusieurs études ont montré que le risque de développer un CHC était multiplié par 7 en cas de présence de l'AgHBs dans le sérum et par 60 s'il y a infection par le VHB et exposition à l'AFB1 [44].

Le carcinome hépatocellulaire a un très mauvais pronostic, puisqu'en l'absence de traitement, le taux de survie est de 3 à 5%. Seuls 25% des patients peuvent être traités par chirurgie et le taux de survie à 5 ans est alors de 30 à 60% après résection chirurgicale avec un taux de rechute qui est supérieur à 80% et inférieur à 20% après transplantation hépatique [32].



**Fig. 22 : Image d'un carcinome hépatocellulaire [56].**

L'association entre cirrhose et carcinome hépatocellulaire rend compte de la nécessité d'un dépistage précoce et régulier par échographie et dosage d'alpha-fœtoprotéine en cas de cirrhose [53].

### **V.5 - Situations d'immunosuppression :**

L'immunosuppression constitutionnelle ou acquise (infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs) modifie l'histoire naturelle de l'infection virale B. Elle est généralement responsable d'une majoration de la réplication virale et d'une augmentation du taux de passage à la chronicité, d'une diminution des arrêts spontanés de la multiplication virale, d'une augmentation des cas de réactivation, d'un risque lié au « rebond immunitaire » en cas d'arrêt de l'immunosuppression, d'une majoration de la sévérité des lésions hépatiques

avec une évolution plus fréquente et plus rapide vers la cirrhose. Si ce dernier point peut paraître paradoxal du fait du caractère habituellement immunomédié des lésions, il rend compte en fait de la possible modification de la pathogénicité de l'infection par le VHB en cas d'immunosuppression avec l'apparition d'une cytopathogénicité directe du virus responsable, à l'extrême, d'un syndrome particulier : l'hépatite fibrosante cholestatique. Ce syndrome, qui associe une fibrose extensive, une cholestase, une absence de nécrose et qui évolue en quelques mois vers l'insuffisance hépatique terminale, est lié à une accumulation massive des antigènes viraux dans les hépatocytes [53].

## **V.6 - Manifestations extra-hépatiques :**

Bien qu'elles soient moins fréquentes qu'au cours de l'infection par le VHC, des manifestations extra-hépatiques sont observées chez les patients infectés par le VHB, que l'infection soit aiguë ou chronique. Les mieux caractérisées et les plus sévères sont les vascularites de type péri-artérite noueuse (PAN) et les glomérulonéphrites (GN) [51].

### - Manifestations générales :

Un syndrome pseudo-grippal est noté chez environ la moitié des malades lors de la phase pré-ictérique, il dure 3 à 8 jours et disparaît avec l'apparition de l'ictère. Des lésions cutanées urticariennes peuvent s'associer à ces manifestations prodromiques réalisant, lorsqu'elles sont associées à des céphalées et des arthralgies, la triade de Caroli.

Une proportion plus faible de cas d'hépatite B aiguë (5 à 10%) peut s'accompagner d'un syndrome de type maladie sérique [fièvre, vascularite cutanée avec purpura, arthralgies et glomérulonéphrite (GN)] causée par les

dépôts de complexes immuns circulants sur les parois artérielles et dans les tissus (peau, articulations, reins) et par l'activation du complément [51].

- Péri-artérite noueuse (PAN) :

La vascularite se manifeste précocement au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), en général dans les 6 premiers mois suivant la primo-infection.

Elle se différencie des PAN primitives par une plus grande fréquence d'atteinte gastro-intestinale, d'hypertension artérielle, d'orchite, d'atteinte cardiaque et par une vascularite plus sévère. Le début de la maladie est le plus souvent brutal, et la maladie d'emblée sévère. Le pronostic est caractérisé par une mortalité peu différente de celle des PAN primitives.

La séroconversion HBe (apparition d'anticorps anti-HBe) s'accompagne, en règle, de la guérison de la vascularite [51].

- Manifestations rénales :

Il existe plusieurs types de glomérulonéphrites (GN) associées au VHB : glomérulonéphrite extra-membraneuse (GNEM), forme la plus fréquente, glomérulonéphrite membrano-proliférative et glomérulonéphrite à dépôts d'IgA.

Ces GN-VHB surviennent principalement chez les enfants de sexe masculin habitant dans des zones endémiques pour l'infection, le plus souvent porteurs asymptomatiques du VHB. Bien que l'infection par le virus de l'hépatite B soit fréquente, les GN-VHB sont relativement rares.

L'évolution est variable selon la population étudiée. Chez l'enfant, la maladie rénale a le plus souvent une évolution bénigne, avec de très rares cas de progression vers l'insuffisance rénale. La séroconversion HBe s'accompagne fréquemment de rémission. L'évolution chez l'adulte n'est pas aussi favorable, avec possible progression vers l'insuffisance rénale chronique [51].

- Manifestations rhumatologiques :

Un tableau de polyarthralgies ou polyarthrite peut survenir au cours de la phase prodromique ou pré-ictérique de l'hépatite aiguë, s'intégrant le plus souvent dans le cadre d'un syndrome pseudo-grippal, chez environ la moitié des malades.

La polyarthrite associée au VHB atteint le plus souvent les articulations des doigts et peut mimer une polyarthrite rhumatoïde avec parfois un facteur rhumatoïde positif, mais elle s'en distingue par l'absence de destruction articulaire sur les radiographies dans la majorité des cas [51].

- Manifestations neurologiques :

D'exceptionnels cas de polyradiculonévrites aiguës ont été rapportés au cours de l'infection par le VHB, aussi bien aiguë que chronique, sans qu'il soit possible d'exclure formellement une association fortuite.

Des cas de neuropathies sensitivo-motrices, en dehors des péri-artérites noueuses (PAN) liées au VHB, ont également été rapportés [51].

- Manifestations cutanées :

Elles sont dominées par l'urticaire et par l'acrodermatite papuleuse infantile.

Cette dernière, également appelée syndrome de Gianotti-Crosti, est une éruption cutanée papuleuse d'apparition rapide, parfois prurigineuse, touchant les enfants d'1 à 6 ans. Les lésions siègent au niveau des paumes et dos des mains, des plantes des pieds, des jambes, des avant-bras, des coudes, des genoux, de la face et du siège (Figure 23). Des signes extra-dermatologiques peuvent s'y associer, à savoir : splénomégalie, hépatomégalie, altération de l'état général et diarrhée. Cette éruption guérit spontanément en 1 à 6 semaines.

L'urticaire aiguë, isolée ou dans le cadre de la triade de Caroli, peut survenir lors de la phase pré-ictérique, 1 à 6 semaines avant l'apparition de l'hépatite, et disparaît lors de la phase ictérique.

Le lichen plan buccal, surtout dans sa forme érosive, est classiquement associé à l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB).

D'autres manifestations cutanées, bien que rares, ont été décrites :

- Kératolyse ponctuée,
- Vascularites leucocytoclasiques se manifestant le plus souvent par un purpura,
- Purpuras rhumatoïdes,
- Erythèmes noueux (Figure 24),
- Cryoglobulinémies mixtes [51].



**Fig. 23 : Aspect de l'acrodermatite papuleuse infantile.**



**Fig. 24 : Aspect de l'érythème noueux.**

- Manifestations ophtalmologiques :

Les uvéites, principalement antérieures aiguës, pourraient représenter une manifestation clinique de l'infection par le VHB [51].

- Manifestations hématologiques :

Des données épidémiologiques récentes suggèrent un rôle du VHB dans la survenue du lymphome B non hodgkinien (B-LNH) [51].

## **V.7 - Infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD) :**

Elle nécessite absolument l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Elle peut être simultanée, on parle alors de co-infection, ou elle peut survenir chez un patient déjà infecté de façon chronique par le VHB, on parle alors de surinfection Delta [21].

### **V.7.1 - Co-infection Delta :**

Lors d'une co-infection, le virus auxiliaire (VHB) et le virus de l'hépatite Delta (VHD) sont simultanément présents dans l'inoculum. Les hépatocytes sont infectés dans un premier temps par le VHB actif, sa réplication permet, 1 à 2 semaines plus tard, l'expression du VHD.

Cliniquement, après un délai d'incubation de 2 à 6 semaines, survient un épisode d'hépatite aiguë, éventuellement ictérique. L'hépatite aiguë peut être limitée, ou au contraire fulminante avec une prévalence de 2 à 10% selon les études.

L'évolution de l'épisode aigu peut être biphasique avec 2 pics de cytolysse hépatique, traduisant l'infection en 2 temps des hépatocytes : d'abord par le VHB, puis par le VHD [8,21].

L'infection concomitante par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite Delta (VHD) entraîne généralement des symptômes plus sévères en comparaison avec une infection par le VHB seul. Toutefois, le résultat le plus fréquent est la clairance virale, situation signalée dans environ 95% des cas [41].

### **V.7.2 - Surinfection Delta :**

Au cours d'une surinfection par le VHD d'un porteur chronique de l'AgHBs, le VHB est déjà présent dans les hépatocytes du malade au moment de la contamination. Le sujet peut être un porteur inactif du VHB, ou avoir une hépatite chronique avec une multiplication active du VHB.

La surinfection aboutit le plus souvent à l'arrêt de la réplication du VHB, avec l'apparition des anti-HBe, la disparition de l'AgHBe et de l'ADN du VHB et parfois même, à la disparition de l'AgHBs. A l'inverse, les marqueurs de la multiplication virale Delta deviennent détectables.

L'épisode aigu survient 2 à 6 semaines après la contamination, avec une nécrose hépatocytaire souvent massive; il n'y a pas de forme biphasique. Chez le malade dont on ignore qu'il est porteur chronique de l'AgHBs, cet épisode peut être interprété comme une hépatite B aiguë ou une co-infection Delta. Lorsque le portage chronique est connu, il peut être interprété comme un épisode d'exacerbation de l'hépatite chronique B lié à une réactivation ou à une séroconversion dans le système HBe, justifiant la recherche du statut Delta chez tout sujet infecté par le VHB [8].

Au cours de la surinfection, l'hépatite fulminante peut survenir dans 15% des cas [21].

La surinfection par le VHD entraîne une progression vers la chronicité chez 80% des patients. Puisque c'est le VHD qui domine habituellement dans cette situation, on parle d'hépatite chronique D. Une alternance de la dominance entre le VHD et le VHB au long cours a été démontrée récemment chez certains patients [20,41].

Ces patients chroniquement infectés ont une évolution rapide (5 à 10 ans) vers la cirrhose (dans environ 2/3 des cas) et vers le carcinome hépatocellulaire (CHC). Ce dernier point est toutefois l'objet de controverses [21,42].



*VI - DIAGNOSTIC  
PARACLINIQUE*

## **VI.1 - Biologie :**

Le diagnostic biologique repose sur des tests permettant de mesurer l'activité de la maladie hépatique (ALAT et ASAT), sur la détection de marqueurs directs dans le sang (antigène HBs, antigène HBe, ADN viral), voire sur coupe histologique du foie (antigène HBc), ou de marqueurs indirects (anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBe et anticorps anti-HBs) de l'infection [57].

### **VI.1.1 - Sérologie et virologie :**

Un prélèvement sanguin suffit pour établir le diagnostic. La disponibilité de tests performants pour une grande variété de marqueurs sériques permet un diagnostic précis des différents stades de l'infection [52].

#### **VI.1.1.1 - Marqueurs disponibles :**

Sept marqueurs virologiques ont une utilité en pratique clinique, dont un marqueur moléculaire (ADN du VHB) et six marqueurs sérologiques. Ces marqueurs sérologiques sont détectés par des tests immuno-enzymatiques de type ELISA (Annexe 9). Ces tests sont appelés « sandwich » car l'antigène ou l'anticorps recherché est pris en « sandwich » entre deux anticorps lorsqu'il s'agit d'un antigène, et entre 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 [22].

- AgHBs :

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'AgHBs doit toujours être confirmée par un test de neutralisation [22] (Annexe 10).

La quantification de l'AgHBs utilise un standard international (UI/ml) permettant une comparaison des techniques disponibles et facilitant le suivi des patients [27].

Plusieurs tests quantitatifs immuno-enzymatiques ont été récemment commercialisés. Les deux techniques validées pour la quantification de l'AgHBs sont : Le test Architect® quantitatif QT (laboratoire Abbott) et le test Elecsys® quantitatif (laboratoire Roche) [58]. Le premier test permet une mesure du taux d'AgHBs de 0,05 à 250 UI/ml et a une très bonne sensibilité et spécificité, de plus, il permet de détecter tous les mutants de l'AgHBs. Le deuxième test explore des taux compris entre 20 et 52000 UI/ml et utilise des anticorps monoclonaux et polyclonaux permettant une amélioration de la reconnaissance de l'AgHBs et des mutants de l'AgHBs. Il existe une très bonne corrélation pour le dosage de l'AgHBs entre ces deux tests commerciaux [17,27,52].

Le titre de l'AgHBs mesure le nombre de ses trois formes : les particules d'enveloppe qui entourent le virus et les particules libres (sphérules et tubules) [58].

L'AgHBs est le marqueur sérologique essentiel à tout diagnostic d'infection par le VHB, sa détection attestant d'une infection en cours. L'AgHBs apparaît précocement au cours d'une infection par le VHB. Il est décelable 2 à 4 semaines

avant la phase d'état de la maladie, 2 semaines environ avant l'apparition des anticorps anti-HBc de type IgM et reste détectable en moyenne 4 à 6 semaines. La disparition de l'AgHBs signe l'évolution favorable de l'infection; le plus souvent, cette disparition ne se concrétise qu'après la normalisation des signes cliniques et le retour à la normale de l'activité sérique de l'ALAT. A l'inverse, la persistance de l'AgHBs (plus de 6 mois) définit l'évolution chronique de l'infection [57].

De nombreuses études établissent l'intérêt de la quantification de l'AgHBs, d'une part, pour prédire et évaluer la réponse à certains traitements et d'autre part, pour mieux identifier les différentes phases de l'hépatite chronique B [59].

Contrairement aux porteurs inactifs, les patients AgHBe-négatif qui réactiveront ont un titre d'AgHBs et un niveau d'ADN du VHB significativement plus élevés. Plusieurs études ont proposé des seuils du titre d'AgHBs allant de 1000 à 2000 UI/ml pour identifier les porteurs inactifs [17].

La combinaison du titre d'AgHBs et du niveau d'ADN du VHB permettrait de prédire la clairance spontanée de l'AgHBs. Ainsi, une étude asiatique récente confirme qu'il est possible d'identifier par un titre d'AgHBs < 200 UI/ml, ou une décroissance de l'AgHBs > 0,5 log<sub>10</sub> /an indépendamment de sa valeur initiale, les patients porteurs inactifs de l'AgHBs qui ont une très forte probabilité de perdre spontanément leur AgHBs [17].

- Anticorps anti-HBs :

La présence d'anticorps anti-HBs signe :

- La guérison ou plutôt la « résolution » de l'infection; dans ce cas, il apparaît 2 semaines à 4 mois après la disparition de l'AgHBs. Le « trou

immunologique » est l'intervalle de temps qui peut séparer la disparition de l'AgHBs de l'apparition de l'Ac anti-HBs.

- Ou bien une protection post-vaccinale (seul marqueur VHB présent dans ce cas).

Toutes les techniques d'immunodosage sont actuellement quantitatives et le seuil protecteur est fixé à 10 mUI/ml (seuil OMS). En résumé, la recherche des Ac anti-HBs n'est indiquée que pour contrôler une immunisation vaccinale, ou préciser le statut sérologique d'un sujet AgHBs négatif/Ac anti-HBc totaux positif [57,60].

- AgHBc :

L'AgHBc est l'antigène de la nucléocapside faisant partie du «core» du virus de l'hépatite B. L'AgHBc ne peut être recherché par immuno-histochimie que sur une biopsie hépatique. En phase de répliation virale intense, il est détectable au niveau des hépatocytes, mais ne l'est plus à la phase post-séroconversion HBe (phase « non répliative »). Il n'est pas recherché en pratique courante [57,60].

- Anticorps anti-HBc totaux et IgM anti-HBc :

Les IgM anti-HBc sont des anticorps d'apparition très précoce (environ 2 semaines après l'AgHBs). Ils persistent à titre élevé pendant toute la phase aiguë, puis se négativent. Leur détectabilité peut durer plusieurs mois (jusqu'à 6 mois environ), ils sont donc souvent encore présents alors que l'AgHBs a disparu, dans le cas de l'hépatite résolutive. Lors de la découverte fortuite d'un AgHBs, la recherche des IgM permet de distinguer une infection ancienne d'une

infection aiguë; toutefois, la sensibilité importante des réactifs permet aussi de les redétecter en cas de réactivation du VHB [57].

On ne recherche pas les IgG anti-HBc à proprement parler, mais les anticorps totaux IgG + IgM. Les anticorps anti-HBc totaux apparaissent donc très rapidement après le contact viral, sont non protecteurs et persistent de très nombreuses années après guérison, voire à vie quand l'infection a été prolongée ou a entraîné une infection symptomatique, ce qui en fait un excellent marqueur épidémiologique du contact avec le VHB [57].

En cas de trou immunologique, la présence des Ac anti-HBc peut être le seul indicateur d'une hépatite B récente [60].

- AgHBe :

L'AgHBe peut être utilisé comme marqueur de réplication du VHB. Cependant, il n'est pas directement associé au virion; il ne constitue qu'un marqueur indirect de réplication, dont la détection est corrélée à 80% avec la détection de l'ADN du VHB [57].

Il apparaît en même temps que l'AgHBs, mais disparaît normalement du sérum 2 à 4 semaines avant lui. Il est présent en cas d'hépatite aiguë et d'hépatite chronique, témoignant d'une hépatite chronique en phase de réplication virale et donc de contagiosité élevée [60].

Dans le cas du mutant pré-Core actuellement très répandu (30 à 80% des souches selon la zone géographique), l'AgHBe est négatif, avec des charges virales supérieures à  $10^4$  -  $10^5$  copies/ml (ou  $2 \cdot 10^3$  -  $2 \cdot 10^4$  UI/ml). Dans ce contexte, la recherche de l'AgHBe prend toute sa valeur : l'absence d'AgHBe alors que l'ADN du VHB est présent permet de suspecter (sans l'affirmer) une

infection par un mutant pré-Core (ce type de profil sérologique n'étant pas totalement corrélé à une infection par un mutant pré-C) [57].

- Anticorps anti-HBe :

L'apparition de l'anti-HBe survient normalement 6 à 8 semaines après l'apparition de l'AgHBs dans le cas d'une hépatite aiguë résolutive et marque la fin de la réplication active du virus : il s'agit du premier verrou immunologique de réplication virale et il indique donc une évolution favorable. A contrario, son absence à 3 mois avec persistance de l'AgHBe fait craindre une évolution chronique qui sera confirmée au 6<sup>ème</sup> mois [57].

En cas d'hépatite chronique, sa présence évoque 2 situations : soit une réplication du virus B mutant pré-C; soit une absence de réplication [60].

La recherche des Ac anti-HBe permet d'observer la séroconversion anti-HBe (confirmant la disparition de l'AgHBe), l'un des objectifs du traitement antiviral [57].

Tableau I : Signification des marqueurs sérologiques du VHB [52].

Marqueurs sérologiques	Signification clinique
AgHBs	- Infections aiguës ou chroniques
AgHBe	- Marqueur de réplication virale - Infection débutante ou chronique
Ac-HBc (IgM)	- Infection récente - Infection chronique (mauvais pronostic)
Ac-HBc (Ig totaux)	- Témoin de contact avec le virus
Ac-HBe	- Suivi de traitement - Hépatite AgHBe (-)
Ac-HBs	- Immunité (naturelle ou vaccinale) - Protection (si titre $\geq 10$ mUI/ml)

AgHBs : Antigène de surface du virus de l'hépatite B ; AgHBe : Antigène «e» du virus de l'hépatite B ; Ac-HBc : Anticorps dirigé contre l'antigène de core du virus de l'hépatite B ; Ig : Immunoglobulines ; IgM : Immunoglobulines de type M ; Ac-HBe : Anticorps dirigé contre l'antigène «e» du virus de l'hépatite B ; Ac-HBs : Anticorps dirigé contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B.

- ADN du VHB :

La détection et la quantification du génome du VHB peuvent être réalisées dans le sérum, le tissu hépatique ou dans les cellules mononucléées sanguines. Elles reposent classiquement sur deux types de techniques : les méthodes d'amplification de la cible, de type Polymerase Chain Reaction (PCR) et les méthodes d'amplification de signal, comme la capture d'hybrides ou la technique des ADN branchés (Annexe 11). Ces techniques sont progressivement

remplacées dans les laboratoires de virologie par les techniques de PCR dites «en temps réel» (Annexe 11), celles-ci sont plus sensibles que les techniques classiques et bénéficient d'un intervalle de quantification linéaire plus étendu, celui-ci permet une quantification précise des charges virales élevées et des charges virales basses observées sous traitement, avec un seuil de détectabilité de 10-15 UI/ml, faisant de ces techniques l'instrument de choix du suivi de la réponse virologique sous traitement. Le nombre de particules virales est exprimé en puissance de 10 ou en échelle logarithmique, mais récemment, l'unité internationale (UI/ml) a été adoptée comme mesure de l'ADN du VHB [57, 58]. Enfin, les techniques de PCR en temps réel n'exposent pas au risque de faux positifs et sont partiellement ou entièrement automatisées [22].

L'ADN du VHB sérique est un indice de réplication virale qui est seulement utile, comme le système HBe, en cas d'hépatite chronique [60].

La détection et la quantification de l'ADN du VHB sont indispensables en pratique clinique afin de poser le diagnostic de l'hépatite B chronique, et d'évaluer le pronostic de l'atteinte hépatique et le risque d'évolution vers la cirrhose ou le cancer primitif du foie, une charge virale supérieure à 2000 UI/ml (soit  $10^4$  copies/ml) étant associée à une incidence plus élevée de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. La quantification de l'ADN du VHB permet également d'identifier les patients qui ont une indication thérapeutique, d'évaluer la réponse aux traitements antiviraux et de détecter l'émergence de mutants résistants [52,61].

- Marqueurs de l'infection par le VHD :

La recherche sérologique d'anticorps anti-VHD représente l'outil de dépistage et de diagnostic primaire privilégié. La recherche des anticorps totaux, principalement IgG, se fait à l'aide de trousse commerciales disponibles; en cas de négativité, on peut parler d'absence d'infection Delta. Il existe aussi des trousse IgM anti-VHD. L'une des spécificités du VHD est que les anticorps IgM anti-VHD persistent au cours de l'infection chronique.

Une infection active par le VHD peut être confirmée par la détection d'ARN viral dans le sérum.

Il existe une trousse commerciale permettant la recherche des antigènes Delta. Ceux-ci sont fugaces dans le sérum, très vraisemblablement complexés aux anticorps qui apparaissent assez précocement. Alternativement, la présence de l'AgHD (antigène Delta) peut être mise en évidence par immunomarquage dans la biopsie hépatique.

L'ADN du VHB est typiquement très faible, voire négatif dans les cas d'hépatite chronique D. L'AgHBe est typiquement négatif et les anti-HBe positifs [20,21].

**VI.1.1.2 - Interprétation des différents tableaux sérologiques :**

- Sérologie lors d'une infection aiguë :

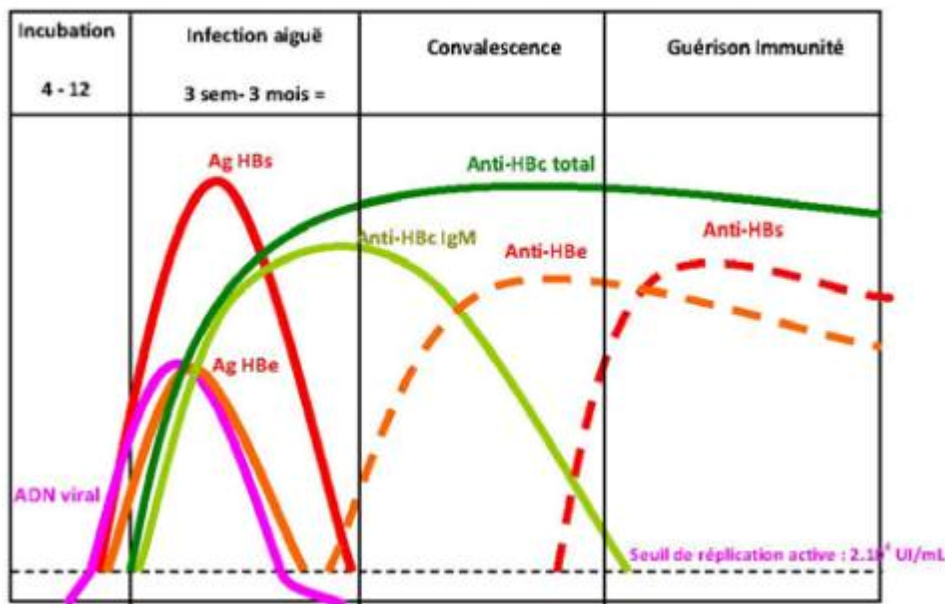
Le diagnostic d'une hépatite aiguë est fondé sur la présence dans le sang de l'AgHBs et des Ac anti-HBc de type IgM dans un contexte cytolitique hépatique.

L'AgHBs est le premier marqueur détecté dans le sérum, il apparaît pendant la période d'incubation, en moyenne 2 semaines à 3 mois après le contagé; cette phase d'incubation correspond à la fenêtre immunologique silencieuse dont la durée est estimée à 56 jours et pendant laquelle le VHB est indétectable par les tests sérologiques classiques. Les Ac anti-HBc totaux apparaissent 2 à 4 semaines après l'AgHBs, pendant la phase aiguë de la maladie. L'AgHBe apparaît peu de temps après l'AgHBs, puis disparaît rapidement [45] (Figure 25).

◆ Convalescence et résolution de l'infection :

Habituellement, l'évolution des marqueurs est la suivante :

- A la phase de convalescence précoce, l'AgHBs diminue puis disparaît et on assiste à la séroconversion HBe, conséquence de l'arrêt de la réplication virale ;
- Après un délai plus ou moins long, les Ac anti-HBs apparaissent. Il ne subsiste plus chez le sujet guéri que des Ac anti-HBs, des Ac anti-HBc (de type IgG) et des Ac anti-HBe dont les taux vont décroître au fil des années [57] (Figure 25).



**Fig. 25 : Cinétique des marqueurs de l'hépatite B au cours d'une hépatite aiguë résolutive [57].**

◆ Evolution vers la chronicité :

Le passage à la chronicité est variable selon le degré d'immunocompétence, de 5 à 10% chez l'adulte, à la quasi totalité des enfants infectés par leur mère au moment de la naissance. Cette évolution suit la phase aiguë qui peut passer totalement inaperçue. Le potentiel évolutif est apprécié sur :

- La persistance de l'AgHBs au-delà de 6 mois;
- L'absence de séroconversion HBe dans les 6 à 8 semaines qui suivent la phase aiguë (phase aiguë prolongée); la persistance de l'AgHBe indique qu'il n'y a pas eu élimination des virions infectieux par le système immunitaire. Le sujet reste hautement infectant [57].

Ainsi, devant toute suspicion d'hépatite aiguë virale B, il est recommandé de prescrire en première intention : l'AgHBs, les Ac anti-HBc totaux, les IgM anti-HBc et les Ac anti-HBs. La surveillance de l'hépatite aiguë B repose sur le contrôle mensuel de l'AgHBs [62].

- Sérologie lors d'une infection chronique :

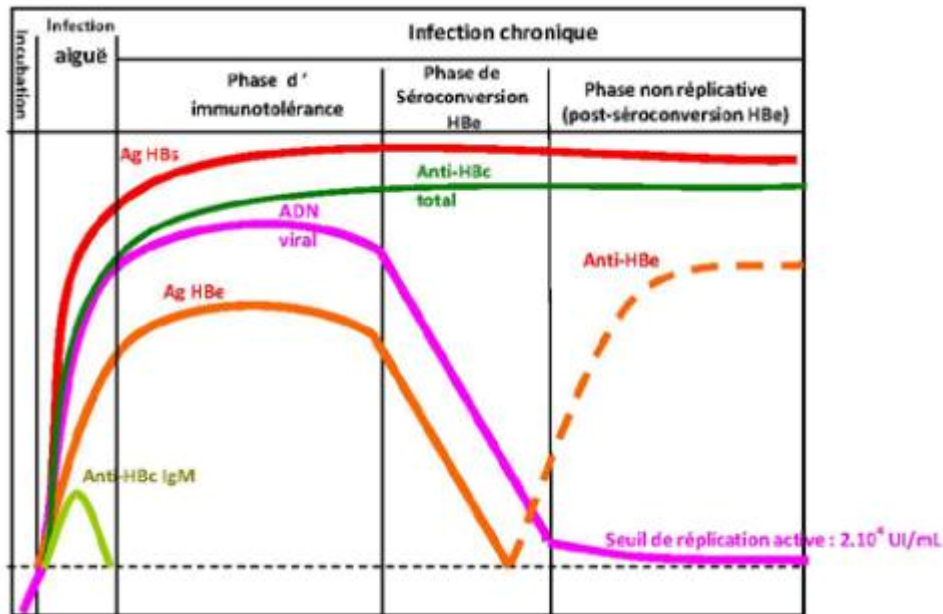
Les profils sérologiques de l'hépatite chronique B sont caractérisés par la persistance de l'AgHBs au-delà de 6 mois, par l'AgHBe et par les Ac anti-HBc. Les deux antigènes peuvent rester détectables durant plusieurs années, voire la vie entière [52]. La détermination de la virémie est un élément capital afin d'évaluer le niveau de réplication et le risque d'évolution, de décider du traitement, de mesurer la réponse thérapeutique, ou encore de permettre la détection précoce d'une résistance aux antiviraux [57].

L'histoire naturelle de l'hépatite chronique B est un processus dynamique et complexe qui entraîne une évolution variable dépendant des paramètres viraux :

- La *phase de tolérance immunitaire* est caractérisée par la présence de l'AgHBe, par une importante réplication virale (ADN VHB); à ce stade, on retrouve des virémies supérieures à  $2.10^8$  UI/ml, expliquant la contagiosité élevée du malade.
- La *phase de clairance immunitaire* (ou immuno-active) est définie par la présence de l'AgHBe et la diminution de la réplication virale.
- La *phase de portage inactif de l'AgHBs* suit la séroconversion AgHBe en Ac anti-HBe. Elle se caractérise par un taux d'ADN viral très faible ou indétectable. On considère qu'un sujet est porteur d'une hépatite

chronique dite peu répliquative si la virémie mesurée est inférieure à  $2.10^4$  UI/ml (ou  $10^5$  copies/ml) [45,57] (Figure 26).

Une séroconversion HBs avec disparition de l'AgHBs et apparition de l'Ac anti-HBs à titre faible peut survenir après plusieurs années [52].



**Fig. 26 : Cinétique des marqueurs de l'hépatite B au cours d'une hépatite chronique [57].**

Au cours de l'hépatite chronique B, l'ADNccc (circulaire clos de façon covalente) du VHB n'est pas éliminé; les anticorps anti-HBc persistent toute la vie. Il existe des réservoirs secondaires du virus (comme les lymphocytes). De ce fait, les réactivations virales sont possibles, chez les porteurs chroniques au stade peu répliquatif et chez des patients ayant eu une infection résolue : l'AgHBe peut réapparaître chez des sujets qui étaient AgHBe négatifs (séroréversion HBe) et l'AgHBs chez des patients anti-HBs positifs (séroréversion HBs). La répliquative virale redémarre et les IgM anti-HBc se positivent à nouveau. Les

réactivations virales sont spontanées ou, plus souvent, iatrogènes (par exemple, patient sous immunosuppresseurs). La réactivation du VHB est définie par l'augmentation de la charge virale du VHB d'au moins 1 log par rapport à son nadir (niveau basal) ou une élévation importante ( $>2.10^5$  UI/ml), après avoir éliminé une infection par les virus des hépatites A, C, D ou E [57].

En cas de suspicion d'hépatite chronique B, il est donc recommandé de prescrire en première intention : la recherche de l'AgHBs, des Ac anti-HBs, des Ac-anti HBc. En cas de découverte de l'AgHBs, les IgM anti-HBc doivent être recherchés : leur absence affirme l'infection chronique; en revanche, leur présence n'écarte pas totalement ce diagnostic.

Chez tous les porteurs chroniques de l'AgHBs, le bilan suivant est recommandé:

- AgHBe et Ac anti-HBe
- ADN du VHB
- Transaminases
- Ac anti-VHD : une co-infection par le VHD est évoquée en cas de présence simultanée des Ac anti-VHD et des IgM anti-HBc, alors qu'une surinfection est évoquée si les IgM anti-HBc sont négatifs.
- Du fait de certains modes de transmission communs, il est recommandé devant une sérologie positive pour l'AgHBs, de faire une sérologie VIH et VHC, ainsi que de rechercher d'autres IST [62].

- Situations sérologiques particulières :

◆ La présence isolée d'anti-HBc totaux (absence d'AgHBs et d'anti-HBs) peut correspondre :

- A la phase de convalescence d'une hépatite aiguë, phase dite de « fenêtre sérologique » entre la disparition de l'AgHBs et l'apparition de l'anti-HBs qui, du fait de la formation de complexes avec l'antigène au début de sa production, est détecté plus tardivement. Dans ce cas, l'anticorps anti-HBe est présent et les IgM anti-HBc sont encore détectables ;
- A une infection ancienne guérie dont l'anti-HBs s'est négativé (chez les personnes âgées ou immunodéprimées) ;
- A un faux positif : dans les zones de faible positivité, certaines techniques souffrent d'un manque de spécificité; il est recommandé dans cette situation de contrôler ce paramètre avec un réactif différent ;
- Plus rarement, à une hépatite B « occulte » : défaut de production quantitatif de l'AgHBs, alors que sa séquence nucléotidique est normale (ADN viral faible dans le sang et le foie) ;
- Beaucoup plus rarement encore, à un mutant d'AgHBs non détecté par le test de dépistage d'AgHBs [57].

Les recommandations américaines orientent le diagnostic en fonction de la prévalence de l'AgHBs dans la population où se trouve le patient : si cette population a une forte prévalence, cette situation correspond plus probablement à une hépatite guérie, dans le cas contraire, l'Ac anti-HBc serait plus probablement un faux positif [62].

◆ La positivité isolée de l'IgM anti-HBc (sans AgHBs, ni anti-HBs), peut correspondre :

- A une fausse positivité (l'anti-HBc total pouvant lui-même être faussement positif) ;
- A une co-infection par le virus de l'hépatite Delta : dans 10 % des cas, peut se produire une extinction de l'AgHBs [57].

◆ En cas de présence simultanée d'AgHBs et d'Ac anti-HBs :

Il convient de contrôler l'Ac anti-HBs avec une autre technique :

- S'il n'est pas confirmé, il s'agit d'un faux positif ;
- S'il est confirmé, nous sommes dans le cas d'un patient hébergeant un virus B, alors qu'il a des Ac contre un autre type de virus B (il s'agit le plus souvent de patients dialysés, immunodéprimés ou originaires de zones d'endémie). Les Ac anti-HBs ne sont alors pas neutralisants par rapport aux virus circulants.
- Ce cas peut également correspondre à des patients vaccinés, infectés par un autre virus que celui contre lequel le vaccin les protège [63].

◆ La présence isolée d'Ag HBe (sans AgHBs) peut correspondre :

- A une fausse positivité en AgHBe : dans ce cas, l'Ac anti-HBc est négatif ;
- Ou plus rarement, à la présence d'un mutant d'AgHBs non détecté par le test de dépistage : dans ce cas, l'Ac anti-HBc est positif [57].

**Tableau II : Interprétation des marqueurs sérologiques [64].**

Marqueurs sérologiques				Interpretation
AgHBs	Ac anti-HBc totaux	IgM anti-HBc	Ac anti-HBs	
-	-	-	-	Patient jamais infecté
+	-	-	-	Phase de début d'une infection aiguë ; ou présence transitoire (21 jours) d'AgHBs après vaccination
+	+	+	-	Infection aiguë
-	+	+	-	Phase de convalescence d'une infection aiguë ; ou co-infection par le VHD ; ou faux positif
-	+	-	+	Infection ancienne guérie, patient immunisé
+	+	-	-	Infection chronique
-	+	-	-	Infection ancienne guérie dont l'Ac anti-HBs s'est négativé ; ou hépatite B occulte ; ou faux positif ; ou infection par un mutant d'AgHBs non détecté par le test de dépistage
-	-	-	+	Patient vacciné immunisé si taux d'Ac anti-HBs >10 mUI/ml

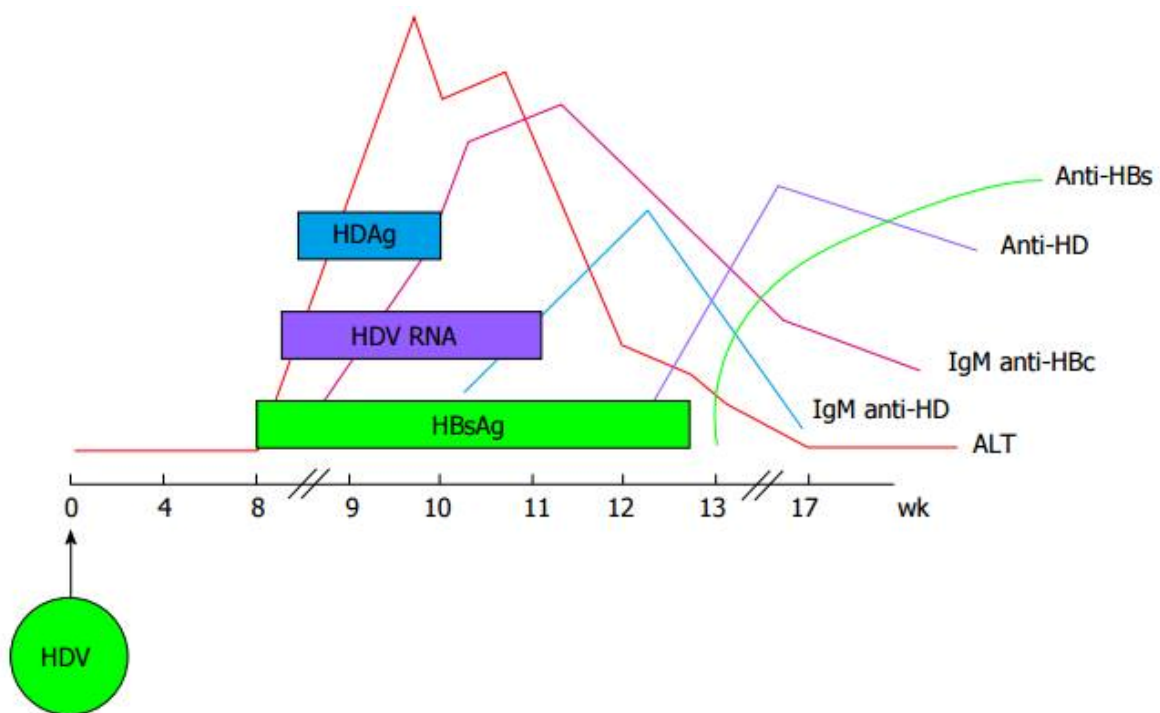
- Sérologie de l'infection par le VHD :

La co-infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD) est caractérisée par l'apparition de l'AgHBs et de l'AgHD lors de l'augmentation des ALAT, suivie par une virémie à VHD. Le pic d'ALAT pendant la co-infection est généralement caractérisé par une double phase : la première est due à la réplication du VHB, alors que la seconde est liée à la réplication du VHD.

Les IgM anti-VHD apparaissent rapidement, suivis par une séroconversion en IgG anti-VHD.

L'infection par le VHB est révélée à cette phase par la présence d'IgM anti-HBc et par une virémie à VHB.

La co-infection est habituellement transitoire et la persistance dans le sérum d'IgG anti-VHD est un marqueur d'une infection passée [42] (Figure 27).



**Fig. 27 : Aspect sérologique typique de co-infection par le VHD [42].**

La surinfection par le VHD se caractérise par une apparition très rapide et des niveaux très élevés de virémie à VHD et d'AgHD sérique. L'augmentation des ALAT suit le pic de virémie et coïncide avec l'élévation des IgM anti-VHD. Les marqueurs de l'infection par le VHB sont généralement inhibés, avec des tests d'IgM anti-HBc et d'ADN du VHB généralement négatifs [42] (Figure 28).

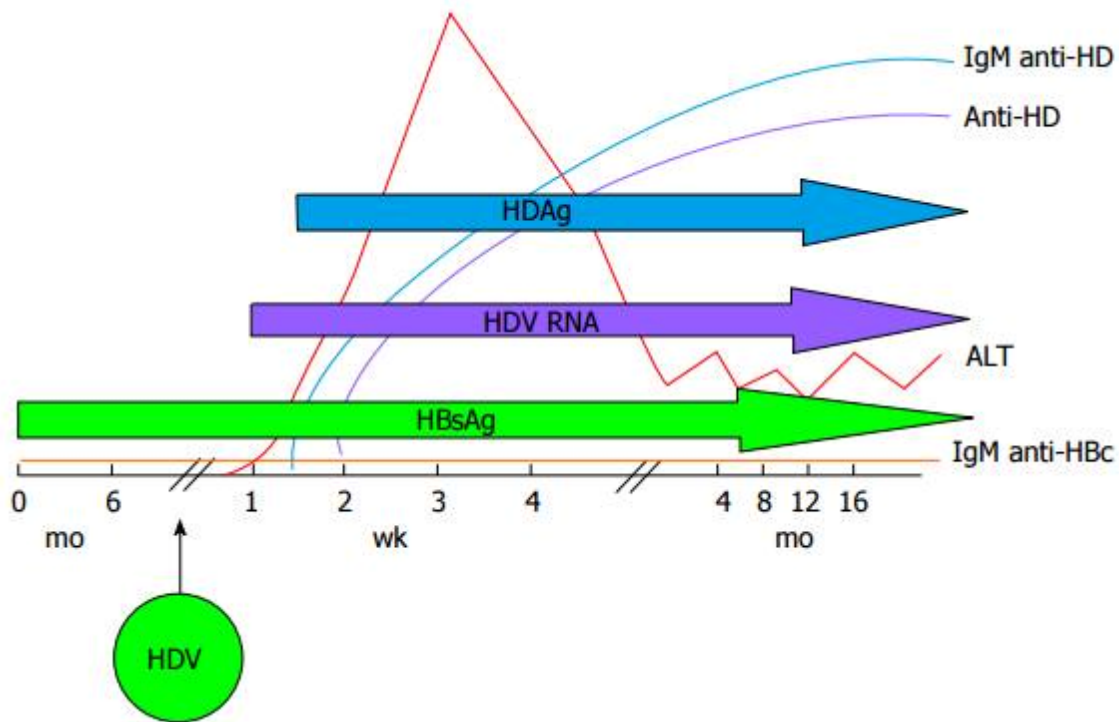


Fig. 28 : Aspect sérologique typique de surinfection par le VHD [42].

### VI.1.2 - Génotypage 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 nombreux génotypes [22].

### **VI.1.2.1 - Classification en sous-types et géotypes :**

Les souches du VHB ont été initialement classées en « sérotypes » ou « sous-types ». Trois déterminants antigéniques majeurs de l'AgHBs ont été établis :

- Le déterminant **a** : est commun à toutes les souches du VHB.
- Deux paires de déterminants : **d/y** et **r/w** qui sont mutuellement exclusifs et permettent, contrairement au déterminant **a**, d'établir des sous-types de l'AgHBs [6].

D'autres déterminants mineurs ont été identifiés, comme le déterminant **q**, qui est présent dans tous les sous-types, sauf adw4 et quelques souches d'adr, répartissant ainsi adr soit en q+, soit en q- . Au total, 10 sous-types différents ont été définis : ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw3, adw4q-, adrq+ et adrq- [65,66].

Aujourd'hui, une nouvelle classification fondée sur la comparaison des séquences nucléotidiques des souches de VHB a été établie. Elle prend en compte la totalité du patrimoine génétique du VHB et fait actuellement état de 8 géotypes, de A à H. Ces géotypes sont définis par une divergence d'au moins 8% de la séquence nucléotidique dans tout le génome, ou d'au moins 4,1 % dans le gène de surface (prés1, prés2, S) [6].

Bien qu'il existe une certaine corrélation entre sérotypes et géotypes (Tableau III), elle est loin d'être parfaite [6].

**Tableau III : Corrélations entre sérotypes et génotypes [66].**

Génotype	Sérotipe
A	adw2 ayw1
B	adw2 ayw1 adw3
C	adr adrq- ayr adw2 ayw3
D	ayw2 ayw3 ayw4
E	ayw4
F	adw4q- ayw4
G	adw2
H	adw4q-

La caractérisation du génotype présente un intérêt épidémiologique; en France, les génotypes A et D sont les plus fréquents. La détermination du génotype a aussi un intérêt pronostique : la maladie est plus sévère en Asie avec le génotype C par rapport au génotype B, la réponse à l'interféron alpha est meilleure avec les génotypes A (en Europe) par rapport aux génotypes D (Europe, Amérique), elle est aussi meilleure avec les génotypes B (Asie) par rapport aux génotypes C (Asie) [57].

### VI.1.2.2 - Méthodes de génotypage :

Les méthodes de génotypage sont comparées à la technique de séquençage et à l'analyse phylogénétique qui constitue la méthode de référence. Elles sont représentées par : l'analyse par polymorphisme de restriction, l'utilisation d'amorces spécifiques de type, ou les techniques d'hybridation sur support solide. Des techniques sérologiques permettent également de sérotyper le VHB avec une bonne concordance avec le génotypage [22] (Annexe 12).

Les avantages et inconvénients des diverses méthodes de génotypage sont rapportés dans le tableau suivant.

**Tableau IV : Tableau récapitulatif des différentes méthodes de génotypage du VHB et de leurs avantages et inconvénients [22].**

<b>Méthodes de génotypage</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
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

**RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism (ou analyse par polymorphisme de restriction).**

Ainsi, la difficulté de ces différentes méthodes de génotypage réside essentiellement dans l'interprétation des mutations du VHB [22].

### **VI.1.2.3 - Caractérisation des mutants du VHB :**

Si l'existence de différents génotypes circulants représente un premier niveau de variabilité, un second niveau de variabilité est représenté par l'apparition de virus mutants. La réplication de l'ADN viral du VHB, en comportant une étape de transcription inverse, explique l'apparition de mutations fréquentes au cours de sa phase de réplication. Certaines mutations sont liées à la capacité d'échapper aux mécanismes de surveillance immunologique de l'hôte (mutants d'échappement); d'autres mutations sont associées au développement d'une forme plus sévère de la maladie (mutations au niveau de la région pré-Core, de la région promotrice du core et de la capsid), à la résistance aux antiviraux (mutations de l'ADN polymérase), ou à la cancérogénèse hépatocellulaire (mutants X) [57].

Si le génotype influence peu les résultats des tests virologiques, la variabilité fine du VHB peut au contraire être à l'origine d'un certain nombre de faux négatifs diagnostiques [6].

#### **◆ Mutants préS/S :**

La réponse immunologique étant, au final, dirigée contre des épitopes portés par l'antigène HBs, l'apparition de mutations dans la région S permet aux mutants d'échapper à la surveillance du système immunitaire [57].

La majorité des variants S porte des mutations dans la région antigénique majeure (déterminant **a**) et peut échapper aux techniques de diagnostic

sérologique. Ainsi, la méthode de référence pour l'étude des variants repose sur le séquençage de la région d'intérêt (préS1, préS2, S). Les amorces utilisées pour l'amplification et le séquençage doivent être choisies dans des régions conservées entre les génotypes. Chemin et al [6] ont développé une méthode d'amplification par PCR nichée (Annexe 11) et de séquençage du gène S qui permet la recherche de mutations dans la région antigénique majeure de l'AgHBs, quel que soit le génotype du VHB.

Il existe une trousse qui permet simultanément l'identification du génotype du VHB et la détection de mutations dans le cadre de lecture du gène S et du gène P [6].

◆ Mutants pré-Core :

Les mutants pré-C correspondent à l'existence de mutations, délétions ou insertions nucléotidiques situées dans la région pré-C, responsables d'une diminution ou d'un arrêt de la synthèse de l'AgHBe et d'une persistance de la réplication virale malgré la présence d'anti-HBe chez ces malades [57].

Leur détection repose sur la mise en évidence de mutations dans la région pré-C. Les mutations les plus fréquemment retrouvées portent sur les nucléotides 1896, 1762 et 1764 (Annexe 3). Ces mutations sont mises en évidence soit par séquençage de la région pré-C, soit par des méthodes rapides [6].

◆ Mutants de résistance aux traitements anti-polymérase :

Ce sont des mutations qui vont intéresser le gène P, au niveau ou à proximité du gène de la transcriptase inverse, dont la configuration se trouve modifiée.

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

La méthode de référence pour rechercher ces mutations de résistance repose sur le séquençage du gène de la transcriptase inverse. Les mutations de résistance connues ont été répertoriées dans l'étude de Stuyver et al [6] et localisées dans le gène P pour les différents génotypes du VHB.

Les mutations sont détectées soit par hybridation du produit d'amplification du gène P avec des sondes spécifiques de chaque mutation, soit par séquençage direct du produit de PCR [6].

### **VI.1.3 - Anatomopathologie**

La ponction biopsie du foie (PBF) est un examen clé dans l'étude de l'impact de l'hépatite virale B chronique sur l'histologie hépatique. Elle est l'examen de référence.

Elle consiste en un prélèvement d'une carotte hépatique (Figure 29) qui doit, de préférence, comporter des fragments d'au moins 25 mm, contenant au minimum 6 à 8 espaces portes. Elle est habituellement effectuée par voie

transpariétale (Figure 29), la voie transjugulaire étant plutôt réservée aux malades ayant des troubles de l'hémostase ou en dialyse.

Une échographie de qualité de moins de 6 mois est nécessaire pour s'assurer de la taille du foie, de sa position, ainsi que de celle de la vésicule biliaire et pour rechercher une lésion focale [59].



**Le geste de la PBF transpariétale**



**Le résultat de la PBF (la carotte)**

**Fig. 29 : Ponction biopsie du foie [59].**

◆ Indications :

La ponction biopsie hépatique est à proposer essentiellement aux malades chez lesquels on envisage un traitement, c'est-à-dire ceux ayant une élévation des transaminases et une réplication du VHB [58].

◆ Contre-indications de la PBF transpariétale :

- Causes générales : TP < 50%, taux de plaquettes < 60000/mm<sup>3</sup>, TCA > 1,5 fois le témoin, temps de saignement allongé.

- Causes locales mises en évidence par l'échographie : notamment, une cholestase avec dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, un kyste hydatique, un angiome intra-hépatique, ou une ascite importante [56].

◆ Complications de la PBF :

- Complications majeures : elles sont représentées par : des hémorragies ou une perforation des voies biliaires et un risque de décès lié presque exclusivement aux complications hémorragiques. Le guidage échographique permet, en outre, d'améliorer la qualité du prélèvement et de diminuer ces complications, sans pour autant les annuler.

- Complications mineures : la douleur après la PBF est fréquente et survient chez environ 20 à 30% des malades, un malaise vagal survient dans 0,4% à 2% des cas après PBF [56].

◆ Résultats :

La biopsie du foie permet d'évaluer l'étendue de la fibrose, de diagnostiquer un début de cirrhose et de détecter une maladie hépatique concomitante [59].

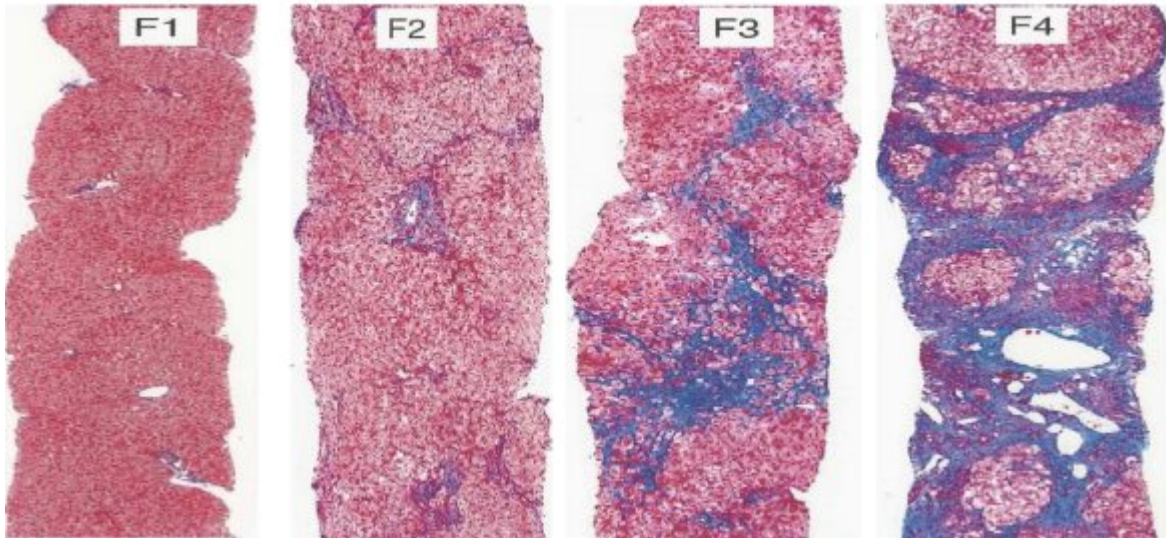
Les lésions histologiques élémentaires de l'hépatite chronique B sont caractérisées par des lésions d'activité et de fibrose. Les lésions d'activité sont marquées par un infiltrat inflammatoire péri-portal, avec une nécrose des hépatocytes de la région située autour de l'espace porte. Les lésions de fibrose, constituées de fibres de collagène, débutent également au niveau de l'espace porte et s'étendent dans le parenchyme hépatique [58].

L'examen histopathologique est soumis en pratique à plusieurs systèmes de scores semi-quantitatifs, standardisés et reproductibles qui expriment chaque lésion élémentaire en valeur numérique correspondante [56].

La classification METAVIR est actuellement la plus utilisée en raison de sa simplicité et de sa bonne reproductibilité entre observateurs. Les lésions d'activité (A) sont cotées de A0 à A3 et les lésions de fibrose (F) sont cotées de F0 à F4 (Tableau V). Un score de fibrose à 4 signe la présence d'une cirrhose [58].

**Tableau V : Score de METAVIR [56].**

<b>Évaluation de la fibrose</b>	<b>Évaluation de l'activité nécrotico-inflammatoire</b>
F0 : Absence de fibrose	A0 : Hépatite chronique sans activité histologique
F1 : Fibrose portale et périportale sans septa fibreux	A1 : Hépatite chronique avec activité histologique légère
F2 : Fibrose portale et périportale avec de rares septa fibreux	A2 : Hépatite chronique avec activité histologique modérée
F3 : Fibrose portale et périportale avec de nombreux septa fibreux	A3 : Hépatite chronique avec activité histologique sévère
F4 : Cirrhose	



**Fig. 30 : Aspect histologique des stades de fibrose du score de METAVIR [56].**

Du point de vue histologique, il n'y a pas de différence détectable entre les anomalies hépatiques observées chez les patients infectés par le virus de l'hépatite Delta (VHD) et ceux infectés par d'autres virus hépatotropes (notamment le VHB). Ces anomalies se composent principalement de nécrose hépatocellulaire et d'inflammation et peuvent représenter, au moins en partie, une conséquence de la réponse immunitaire de l'hôte [41].

Mais la ponction biopsie hépatique présente quelques limites. L'extension de la fibrose étant hétérogène, il peut y avoir une erreur d'échantillonnage, avec des discordances selon la partie du foie prélevée (lobe gauche ou droit). Il existe aussi une variabilité significative entre anatomo-pathologistes; ainsi, pour le score METAVIR, les discordances d'un stade sont notées dans 20% des cas pour les stades de fibrose. C'est également un examen coûteux.

Ainsi, les limites importantes de la PBF ont conduit au développement de marqueurs non invasifs de la fibrose, aussi bien radiologiques que biochimiques [56].

#### **VI.1.4 - Biochimie :**

Les taux des transaminases peuvent fluctuer avec le temps, et donc des mesures isolées des ALAT et ASAT ne peuvent témoigner du stade de la maladie [40] :

- Lors d'une hépatite aiguë, les dosages des transaminases sont habituellement très élevés (entre 10 et 100 fois la normale) [62].
- Lors d'une hépatite chronique, leur dosage se modifie en fonction de l'histoire naturelle. Ainsi, en *phase d'immunotolérance*, l'activité des aminotransférases est normale ou peu perturbée. La réaction immunitaire vis-à-vis des hépatocytes infectés lors de la *phase de clairance immunitaire* conduit à l'augmentation de l'activité des aminotransférases. Lors de la *phase non répllicative ou de portage inactif du virus*, l'activité des aminotransférases se normalise. Enfin, lors d'une *réactivation virale*, on note une élévation des transaminases [57].
- En règle générale, les concentrations en ALAT sont supérieures à celles de l'ASAT, mais avec la progression de la maladie vers la cirrhose, le rapport ASAT/ALAT peut être inversé [40].

Les tests de la fonction de synthèse hépatique et/ou de l'hypertension portale comprennent l'albumine sérique, la bilirubine, la numération plaquettaire et le taux de prothrombine [40]. Au stade de cirrhose, on peut trouver des signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire, c'est-à-dire une diminution du taux de prothrombine (TP) et de l'albuminémie et, dans les cas sévères, une élévation de la bilirubinémie [24].

En cas de carcinome hépatocellulaire, il est possible d'observer une élévation de l'alpha-fœtoprotéine. Cependant, cette protéine a une sensibilité et une spécificité médiocres. Elle est peu sensible pour le dépistage du CHC, car dans les petits carcinomes hépatocellulaires, elle n'est augmentée que dans 20% des cas environ. Elle n'est spécifique du diagnostic que pour les valeurs très élevées, supérieures à 250 ng/l. Elle peut être augmentée en l'absence de CHC, en particulier en cas de cytololyse [24].

- Marqueurs biologiques non invasifs de la fibrose hépatique :

Plusieurs tests de fibrose non invasifs basés sur des dosages sanguins ou sériques (APRI, FIB-4, FibroTest) sont maintenant disponibles et de plus en plus utilisés pour l'évaluation et la stadification de la fibrose hépatique [40].

◆ APRI et FIB-4 :

Les tests sanguins APRI et FIB-4 sont basés sur des marqueurs indirects de la fibrose tels que les ALAT, les ASAT et la numération plaquettaire. Ces marqueurs sont plus facilement disponibles dans les pays à revenu faible et à revenu intermédiaire, sont associés à des coûts moindres, ne nécessitent pas une expertise particulière dans leur interprétation et peuvent être réalisés dans un cadre ambulatoire.

- **APRI** (Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index) est un indice simple pour estimer la fibrose hépatique, basé sur une formule dérivée en fonction des concentrations d'ASAT et de plaquettes. Un calculateur en ligne peut être trouvé sur : <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri> [40]. Par exemple, chez un patient ayant un taux d'ASAT à 82 UI/l, avec une

limite supérieure d'ASAT établie à 40 UI/l par le laboratoire, et une numération plaquettaire à 90 G/l (équivalent à 90000/mm<sup>3</sup>), l'APRI est égal à 2,28. Cette valeur est compatible avec la présence d'une cirrhose, définie par un score d'APRI > 2.

- **FIB-4** (Fibro Index IV) est un indice simple pour estimer la fibrose hépatique, basé sur un calcul dérivé des taux d'ASAT, d'ALAT et des plaquettes, et l'âge. Un calculateur en ligne peut être trouvé sur : <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4> [40]. Si l'on prend l'exemple d'un patient âgé de 37 ans, avec un taux d'ASAT à 123 UI/l, un taux d'ALAT à 75 UI/l et une numération plaquettaire à 100 G/l (correspondant à 100000/mm<sup>3</sup>), on retrouve une valeur de FIB-4 égale à 5,26. Une valeur > 3,25 a une grande valeur prédictive positive pour une fibrose avancée ( $F \geq 3$ ).

◆ FibroTest :

Le FibroTest, quant à lui, est breveté et doit être effectué dans des laboratoires qui répondent à certaines normes de qualité. Il est donc plus coûteux et moins facilement disponible [40].

Le FibroTest est un test biochimique qui permet d'estimer le score de la fibrose en combinant le dosage sanguin de 5 marqueurs indirects de la fibrose, avec un ajustement selon l'âge et le sexe du patient. Ces marqueurs sont :

- L'haptoglobine : c'est une protéine synthétisée par le foie et dont la concentration sérique diminue en cas de fibrose.

- L'apolipoprotéine A1 (ApoA1) : elle est synthétisée par les hépatocytes. En cas de fibrose hépatique, il existe une diminution de la concentration sérique d'ApoA1.
- La bilirubine totale : étant normalement épurée du sang par le foie qui l'élimine dans la bile, la concentration plasmatique de la bilirubine conjuguée augmente en cas de fibrose.
- L'alpha-2-macroglobuline : c'est une protéine de l'inflammation synthétisée par le foie, dont le taux s'accroît en cas de fibrose.
- La gamma-GT : c'est une enzyme synthétisée par les hépatocytes, sa concentration augmente en cas de fibrose [56].

Le résultat du FibroTest est rendu comme un score de 0 à 1 proportionnel à la gravité de la fibrose, avec une conversion en système METAVIR (de F0 à F4) selon les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé). Le FibroTest a la même valeur diagnostique pour les stades intermédiaires que pour les stades extrêmes.

Le FibroTest garde la même valeur diagnostique indépendamment de l'origine ethnique, du sexe, du génotype, de la charge virale, des transaminases ou de la présence de co-morbidités.

Il est à noter que le FibroTest a initialement été développé dans l'hépatite chronique C pour s'étendre par la suite aux autres hépatopathies chroniques, dont l'hépatite chronique B [56].

Il faut cependant préciser que ces tests ne peuvent pas tous évaluer tous les stades de la fibrose/cirrhose. Par exemple, APRI a été validé pour le diagnostic

de la fibrose significative et de la cirrhose, tandis que FIB-4 n'a pas été validé pour le diagnostic de la cirrhose [40].

Par ailleurs, un certain nombre de réserves très importantes doivent être prises dans l'utilisation des techniques non invasives. Dans l'ensemble, la Valeur Prédictive Positive (VPP) de toutes les techniques non invasives pour le diagnostic de la cirrhose est faible, en particulier pour APRI ; ainsi, de nombreux cas de cirrhose passeront inaperçus en utilisant les techniques non invasives seules. Il est donc important que ces techniques soient utilisées aux côtés de critères cliniques et d'autres critères de laboratoire (niveaux d'ADN du VHB et d'ALAT) pour identifier les personnes qui ont besoin d'un traitement [40].

#### **VI.1.5 - Hématologie**

Au cours de la phase d'état d'une hépatite aiguë, la Numération Formule Sanguine (NFS) montre une leucocytose normale, ou parfois une neutropénie [60].

Au stade de cirrhose, on peut trouver des signes en faveur d'un hypersplénisme, à savoir une pancytopénie prédominant habituellement sur les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles [58].

### **VI. 2 - Imagerie :**

#### **VI.2.1 - Echographie :**

L'échographie hépatique au stade d'hépatite chronique est normale.

Au stade de cirrhose bien compensée, l'échographie est également normale le plus souvent. Son principal but est de vérifier l'absence de carcinome

hépatocellulaire (CHC). Elle peut mettre en évidence des signes d'hypertension portale, à savoir : splénomégalie, augmentation du diamètre de la veine porte, avec parfois visualisation de nodules déformant les contours hépatiques [24].

### **VI.2.2 - Marqueurs radiologiques non invasifs de la fibrose :**

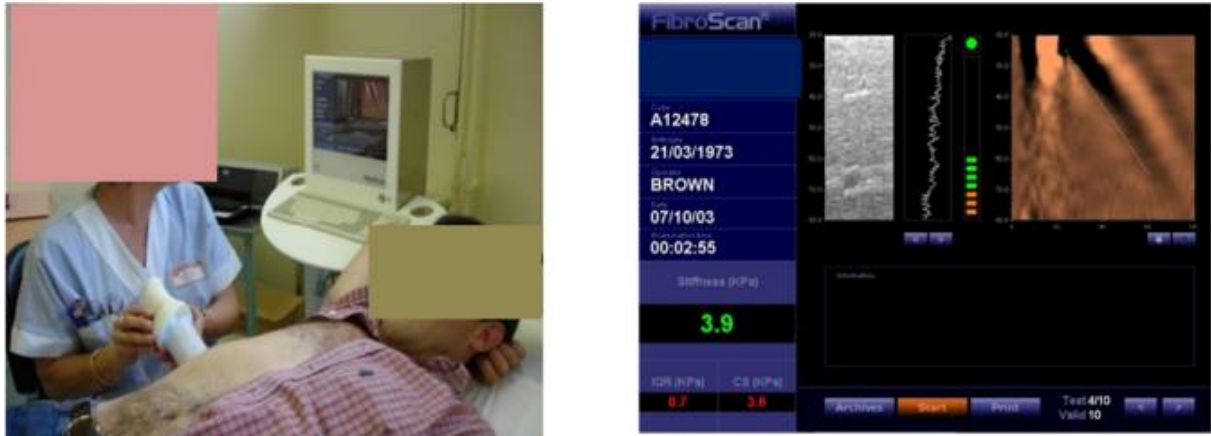
Récemment, de nouvelles techniques mesurant la rigidité hépatique ont été développées sur la base de la technologie des ultrasons [40].

Parmi ces tests, l'élastographie impulsionnelle réalisée avec FibroScan a été la plus largement évaluée. Les autres techniques comprennent l'élastographie en mode Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) et l'élastographie Shear Wave (SWE). Ces deux techniques sont semblables en principe au FibroScan et ont été incorporées parmi les nouvelles machines d'imagerie par ultrasons; cependant, elles ont besoin de plus de formation de l'opérateur et d'expertise que le FibroScan [40].

#### ◆ FibroScan :

Le FibroScan est une méthode rapide (effectuée en moins de 10 minutes), facile d'emploi, hautement reproductible, sans nocuité pour les patients et le personnel de santé peut être facilement formé à son utilisation [40,67].

La sonde consiste en un transducteur ultrasonore (3,5 MHz) monté sur l'axe d'un transducteur électrodynamique (vibreux) [68]. Son principe repose sur la transmission percutanée d'une vibration à la surface du foie et la mesure de la vitesse de propagation de l'onde vibratoire [69] (Figure 31).



**Fig. 31 : FibroScan [58].**

Le score d'élasticité est mesuré entre 25 et 65 mm de profondeur à partir de la surface de la peau dans une fenêtre de 1 x 4 cm : le volume hépatique évalué est donc 100 fois plus important que le volume apprécié lors d'une biopsie. Les valeurs obtenues sont comprises entre 2,5 et 75 kPa (kilo-Pascal). La valeur moyenne d'élasticité hépatique chez les sujets « normaux » est de  $5,81 \pm 1,54$  kPa chez l'homme et de  $5,23 \pm 1,59$  kPa chez la femme [68].

Concernant l'hépatite chronique virale B, les valeurs seuil varient de 6,3 à 7,9 kPa pour prédire un score METAVIR de fibrose  $F \geq 2$  et de 9 à 13,8 kPa pour le diagnostic de cirrhose [68].

Cependant, les valeurs peuvent être influencées par divers facteurs autres que le stade de la fibrose : comme la nécro-inflammation liée à la cytolyse, la congestion vasculaire, la cholestase ou l'obésité. Toutefois, le problème du surpoids est en passe d'être contourné par la mise au point d'une sonde « XL probe » qui serait adaptée à la réalisation de l'élastométrie chez les patients obèses [67,68].

◆ ARFI (élastographie en mode Acoustic Radiation Force Impulse) :

C'est une nouvelle technologie qui permet de visualiser et quantifier la « rigidité » tissulaire, sans compression manuelle, en calculant la vitesse de déplacement de l'onde de cisaillement suite à une impulsion ultrasonore focalisée source. Cette technique quantitative fournit une mesure de l'élasticité au niveau de la région d'excitation.

Il s'agit d'une technique unidimensionnelle au même titre que le FibroScan, mais la zone de mesure peut être positionnée sur une image en mode bidimensionnel.

Les mesures d'élastographie peuvent être réalisées dans le même temps que l'étude morphologique et le Doppler du foie [68].

◆ SWE :

L'élastographie Shear Wave® ou SWE repose sur la mesure de la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement dans les tissus. Cette technologie fournit une cartographie bidimensionnelle couleur, affichée en temps réel avec une résolution de l'ordre du millimètre.

Comme pour l'ARFI, l'examen consiste dans un premier temps en une échographie morphologique du foie avec analyse Doppler, puis dans un deuxième temps, en une élastographie [68].



*VII - APPROCHE  
THERAPEUTIQUE*

La problématique du traitement du virus de l'hépatite B (VHB) consiste en la formation, dès la primo-infection, d'un ADN circulaire clos de façon covalente (ADNccc) au sein des cellules infectées et qui n'est pas significativement affecté par les traitements actuels.

Cependant, de récents développements dans la recherche pourraient permettre une avancée remarquable dans le traitement des infections par le virus de l'hépatite B (VHB) dans un proche avenir [70].

### **VII.1 - Objectifs du traitement :**

La séroconversion dans le système HBs est l'objectif principal du traitement. Cet événement est cependant rare [58].

Les objectifs à court terme du traitement consistent en l'obtention de réponses biochimique (transaminases normales), virologique (indéteçtabilité de l'ADN viral), sérologique (séroconversion HBe) et histologique (amélioration essentiellement des lésions nécro-inflammatoires).

Les objectifs à long terme sont la prévention de la progression de la fibrose, la prévention de la cirrhose et de ses complications (décompensation et carcinome hépatocellulaire) et l'amélioration de la survie [71,72] (Figure 32).

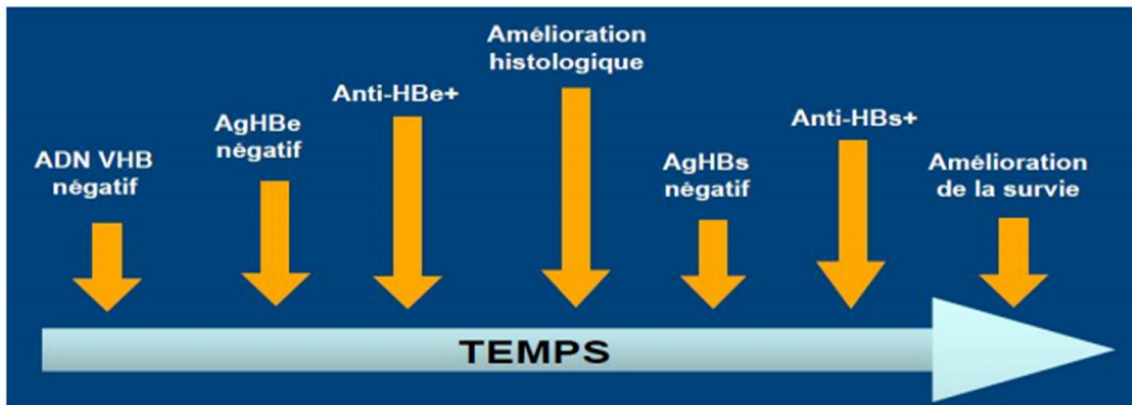


Fig. 32 : Objectifs du traitement de l'hépatite B chez les malades AgHBe-positif [71].

Le traitement a aussi un objectif de santé publique en réduisant le risque de transmission virale dans l'entourage des malades [73].

## **VII.2 - Molécules disponibles :**

### - Contexte historique :

Les approches thérapeutiques de l'hépatite B ont connu des évolutions successives depuis le repos au lit aux années 1950 et le traitement par corticoïdes aux années 1960, jusqu'à l'apparition des premières molécules réellement efficaces à la fin des années 1970 : l'interféron en 1976, puis l'interféron pégylé en 2004. Avec l'introduction de la lamivudine en 1999, une nouvelle étape a été franchie permettant d'entrevoir une perspective de guérison avec un traitement oral spécifique [71].

### - Actuellement :

Le traitement de l'hépatite chronique B est fondé sur l'utilisation de 2 classes de molécules antivirales (tableau VI) :

- Les molécules immunomodulatrices : interféron  $\alpha$  standard, et interféron pégylé  $\alpha$ -2a.
- Les analogues nucléos(t)idiques, inhibiteurs puissants et sélectifs de l'ADN polymérase virale, incluant : la Lamivudine, l'Adéfovir, l'Entécavir, la Telbivudine, et le Ténofovir [61].

**Tableau VI : Traitements de l'hépatite chronique B : Molécule, nom commercial et posologie [58].**

Molécule	Nom commercial	Posologie
Interféron pégylé alpha-2a	Pegasys	180ug/sem
Lamivudine	Zeffix	100mg/jr
Adéfovir	Hepsera	10mg/jr
Entecavir	Baraclude	0,5-1mg/jr
Telbivudine	Sebivo	600mg/jr
Ténofovir	Viread	300mg/jr

### **VII.2.1 - Interféron alpha (IFN $\alpha$ ) :**

L'interféron alpha est une cytokine naturelle du système immunitaire. Elle est synthétisée par les cellules infectées et possède une activité à la fois immunomodulatrice, antiproliférative et antivirale.

L'effet antiviral de l'interféron  $\alpha$  sur le virus de l'hépatite B (VHB) est dû à l'inhibition des ARN viraux et à l'activation d'enzymes antivirales, empêchant ainsi la réplication du virus (par exemple, l'activation de la protéine kinase permettra l'arrêt de l'assemblage des ribosomes nécessaires à la synthèse des protéines virales).

Quant à l'activité immunomodulatrice, qui améliore l'efficacité de la réponse immunitaire cellulaire vis-à-vis des hépatocytes infectés, elle consiste en la stimulation de l'expression des antigènes de l'hôte (tels que des molécules HLA de classe I) à la surface des cellules infectées, permettant leur meilleure reconnaissance par le système immunitaire (notamment par les lymphocytes T cytotoxiques) et facilitant ainsi leur destruction. Parallèlement, l'interféron  $\alpha$  favorise la maturation des cellules T cytotoxiques et l'activation des cellules NK (Natural Killer), permettant ainsi une réponse spécifique [73,74] (Figure 33).

Il existe deux types d'interféron  $\alpha$  :

#### **VII.2.1.1 - Interféron alpha standard :**

Il s'agit de l'interféron  $\alpha$ -2-a (Roferon-A\*) et de l'interféron  $\alpha$ -2-b (Introna\*). Ces molécules sont toutes deux disponibles au Maroc.

Son administration se fait par voie sous-cutanée. Les doses recommandées pour l'adulte sont de 5MU en 1 fois par jour, ou 10 MU 3 fois par semaine [58].

Cependant, l'interféron standard a été remplacé par l'interféron pégylé et n'est plus utilisé actuellement [71].

#### **VII.2.1.2 - Interféron alpha pégylé :**

Seul l'interféron pégylé  $\alpha$ -2-a (Pegasys®) a été approuvé dans le traitement de l'hépatite B [52]. Cette molécule est disponible au Maroc (le coût du traitement hebdomadaire à base d'interféron pégylé avoisine les 2600 Dhs).

L'interféron pégylé est constitué par l'interféron standard conjugué à du polyéthylène glycol. La pégylation diminue la clairance rénale, aboutissant à une augmentation importante de la demi-vie de l'interféron. Cela permet d'obtenir

une concentration plasmatique d'interféron plus stable et plus prolongée couvrant toute la semaine. Ainsi, le schéma thérapeutique se résumera à une injection sous-cutanée de 180 µg/semaine d'interféron pégylé  $\alpha$ -2-a pour des durées présumées de 48 semaines [73].

Toutefois, la dose d'interféron pégylé sera réduite à 135 µg/semaine si la clairance de la créatinine est  $< 30$  ml/min [40].

Les principaux avantages théoriques de l'interféron pégylé sont l'absence de résistance et le potentiel de contrôle immunitaire de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), avec la possibilité d'obtenir une réponse virologique soutenue et une possibilité de clairance de l'AgHBs chez les patients qui atteignent et maintiennent un taux indétectable d'ADN du VHB (correspondant à un taux  $< 10$ -15 UI/ml) (Tableau VII).

Les principaux inconvénients de l'interféron pégylé sont la nécessité de recours aux injections sous-cutanées, ainsi que les nombreux effets secondaires (Tableau VII). Ces derniers sont représentés par :

- Le syndrome pseudo-grippal : il est fréquent (40% à 85%) et peut s'accompagner de troubles digestifs souvent mineurs.
- L'asthénie : fréquente, elle persiste pendant toute la durée du traitement.
- Sont également décrits : l'amaigrissement, la perte de cheveux, les difficultés de concentration et la sécheresse cutanée.
- Des manifestations neuropsychiatriques (notamment, une dépression qui peut survenir dans environ 10% des cas), thyroïdiennes, dermatologiques, hématologiques, cardiovasculaires, ophtalmologiques ou une induction de maladies immunologiques peuvent aussi être observées.

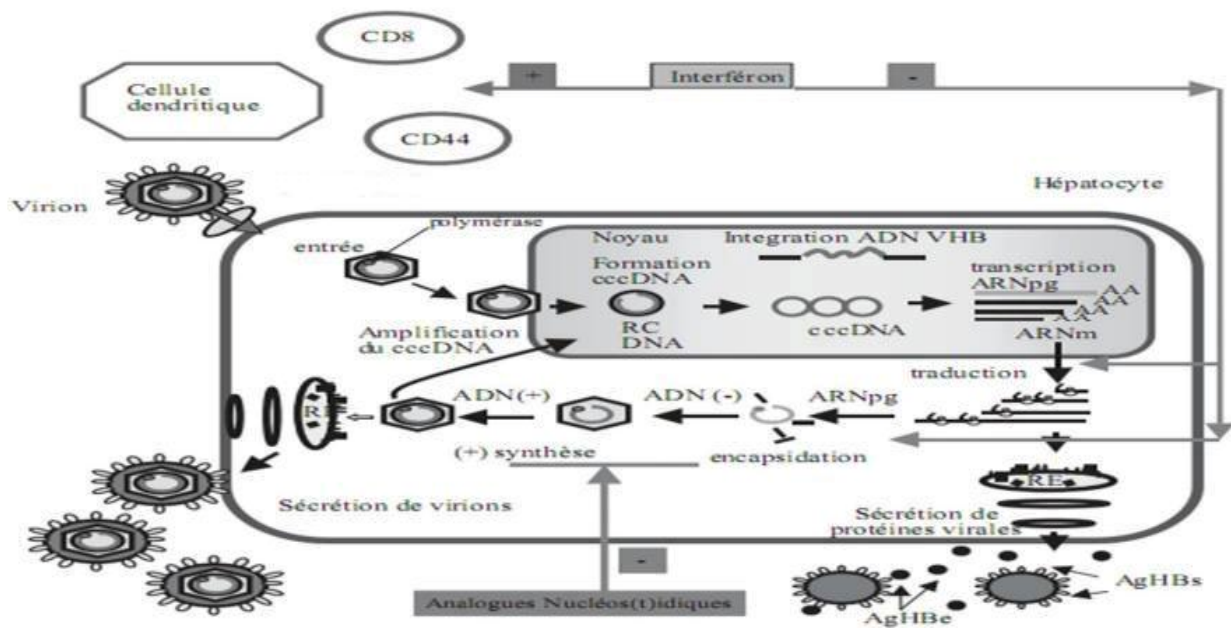
Le traitement par interféron pégylé est contre-indiqué chez les patients présentant une cirrhose décompensée ou ayant une maladie auto-immune, chez les patients présentant une dépression sévère non suivie ou une psychose, ainsi que chez les femmes enceintes [6,71,75].

### **VII.2.2 - Analogues Nucléos(t)idiques :**

Les analogues nucléos(t)idiques pour le traitement de l'hépatite B peuvent être classés en nucléosides (définis par l'association d'une base azotée et d'un sucre et représentés par la Lamivudine, la Telbivudine et l'Entécavir) et en nucléotides (définis par la combinaison d'un phosphate, d'un sucre et d'une base azotée et représentés par l'Adéfovir et le Ténofovir) [75]. Parmi ces analogues, seul le Ténofovir n'est pas encore commercialisé au Maroc [58].

Les analogues nucléos(t)idiques permettent d'inhiber la polymérase du virus de l'hépatite B (VHB) à des concentrations beaucoup plus faibles que celles nécessaires pour inhiber les polymérases de l'ADN humain et ce, en rentrant en compétition avec les nucléosides endogènes, entraînant ainsi la terminaison prématurée de la synthèse de la chaîne d'ADN naissante. Par la suite, les molécules antivirales sous forme triphosphate vont interagir avec le site catalytique YMDD de la polymérase virale et seront incorporées dans la chaîne d'ADN virale naissante (Figure 33).

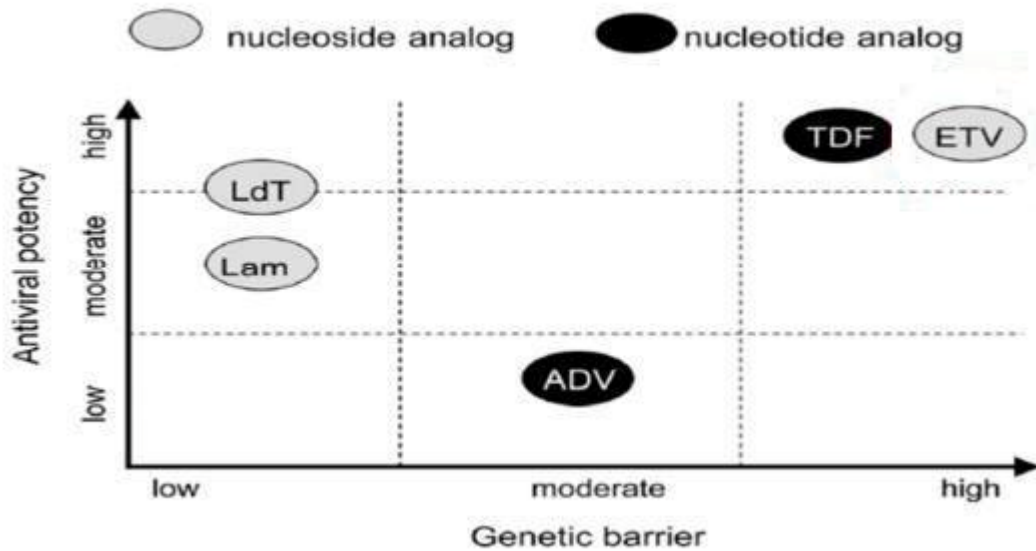
L'efficacité inhibitrice de ces molécules dépend de leur capacité à être captées par la cellule et à être phosphorylées par les kinases cellulaires, du degré de compétition avec les nucléosides cellulaires naturels et de leur efficacité de liaison avec l'enzyme virale. Cela explique les différences de spécificité et de sélectivité entre les différents analogues nucléos(t)idiques [71,73].



cccDNA : ADN circulaire clos de façon covalente ; rcDNA : ADN relâché circulaire ; ARNpg : ARN pré-génomique ; ARNm : ARN messager ; RE : réticulum endoplasmique

**Fig. 33 : Schéma montrant l'action de l'interféron et des analogues nucléos(t)idiques au cours du cycle de réplication du VHB [71].**

En effet, les analogues de première génération (Lamivudine et Adéfovir) ont une puissance antivirale insuffisante et un taux élevé de résistance, de ce fait, ils sont actuellement abandonnés au profit des nouveaux analogues, à savoir l'Entécavir et le Ténofovir, qui associent puissance antivirale et excellent profil de résistance. La Telbivudine, du fait d'un taux de résistance non négligeable, est réservée aux patients ayant une charge virale modérée [72] (Figure 34).



LdT : Telbivudine, Lam : Lamivudine, ADV : Adéfovir, TDF : Ténofovir, ETV : Entécavir.

**Fig. 34 : Classification des différents analogues en fonction de leur puissance antivirale et de leur barrière génétique [58].**

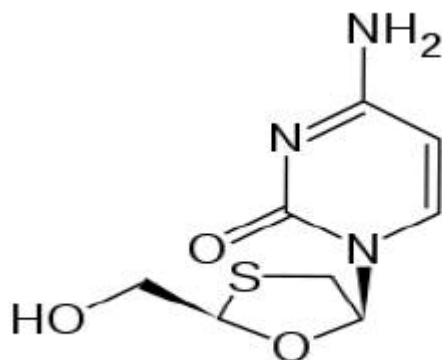
Les principaux avantages des analogues nucléos(t)idiques consistent en leur efficacité antivirale supérieure à celle de l'interféron, leur meilleur profil de tolérance et leur administration par voie orale. Cependant, les taux de séroconversion HBe et HBs restent faibles, nécessitant une administration à long terme. La durée du traitement est, de ce fait, le plus souvent illimitée, ce qui pose le problème de l'observance et du risque d'émergence de résistances, principalement avec les analogues ayant une faible barrière de résistance [22,70] (Tableau VII).

**Tableau VII : Comparaison des avantages et inconvénients de l'interféron et des analogues nucléos(t)idiques [6].**

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

**VII.2.2.1 - Schémas thérapeutiques des différents analogues :**

- Lamivudine :

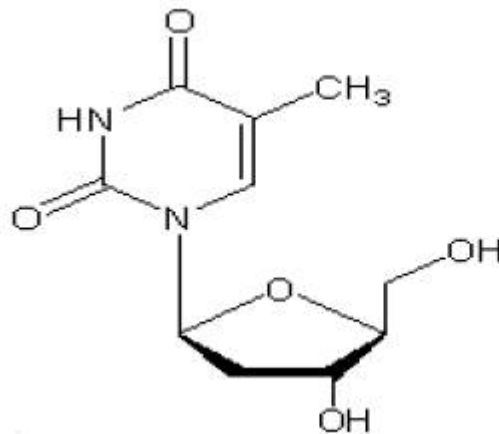


**Fig. 35 : Structure chimique de la Lamivudine [73].**

C'est le premier analogue ayant obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour l'hépatite chronique B. Elle est commercialisée sous le nom de Zeffix\* au Maroc, sous forme de comprimés dosés à 100 mg (le coût mensuel du traitement à base de Lamivudine est d'environ 900 Dhs).

La dose de Lamivudine recommandée est de 100 mg/j chez les adultes sans insuffisance rénale, cette dose doit toutefois être adaptée à la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux [71,73].

- Telbivudine :

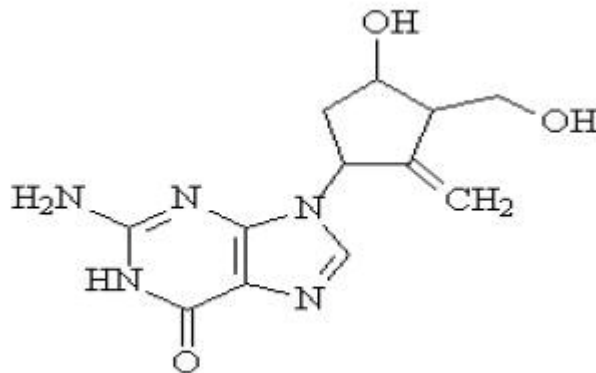


**Fig. 36 : Structure chimique de la Telbivudine [73].**

Elle est disponible au Maroc sous le nom de Sebivo\*, sous forme de comprimés dosés à 600 mg (le coût mensuel du traitement à base de Telbivudine avoisine les 2000 Dhs).

La dose recommandée est de 600 mg/jour par voie orale [71].

- Entécavir :

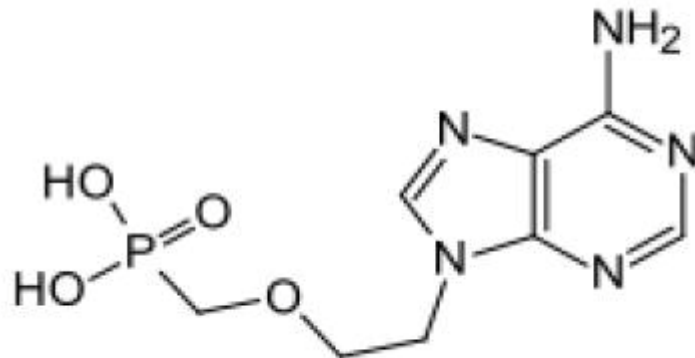


**Fig. 37 : Structure chimique de l'Entécavir [73].**

Il est commercialisé au Maroc sous le nom de Baraclude\* sous forme de comprimés dosés à 0,5 mg et 1 mg (le coût mensuel du traitement à base d'Entécavir est d'environ 5000 Dhs).

La dose généralement recommandée chez les adultes et les adolescents de plus de 16 ans est de 0,5 mg en 1 fois par jour. En cas de cirrhose, une posologie de 1 mg/j est recommandée. Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est < 50ml/min [58].

- Adéfovir :

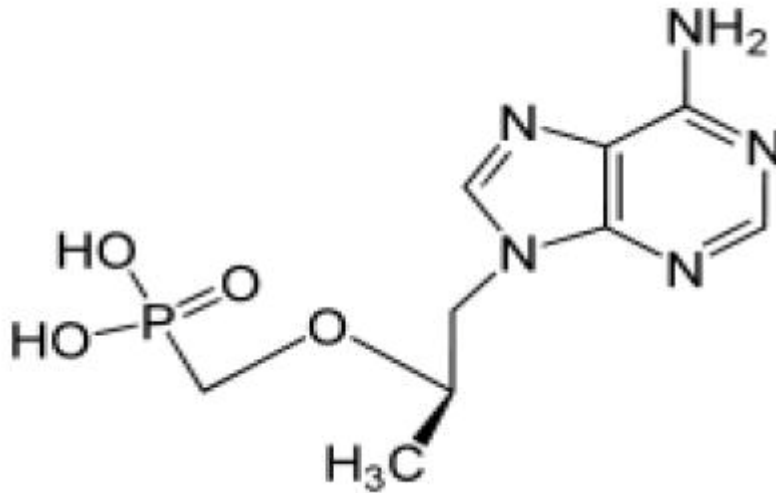


**Fig. 38 : Structure chimique de l'Adéfovir [73].**

Il est commercialisé au Maroc sous le nom d'Hepsera\* sous forme de comprimés dosés à 10 mg (le coût mensuel du traitement à base d'Adéfovir est d'environ 2000 Dhs).

La dose d'Adéfovir recommandée est de 10 mg/jour par voie orale chez l'adulte. L'intervalle d'administration de la dose doit être augmenté chez les patients ayant une insuffisance rénale [71].

- Ténofovir :



**Fig. 39 : Structure chimique du Ténofovir [73].**

Il se présente sous le nom de Viread\*, sous forme de comprimés dosés à 245 mg, mais il n'est pas disponible au Maroc.

La dose recommandée est de 245mg/j [71].

Le Ténofovir peut également être utilisé en injection intraveineuse [73].

#### **VII.2.2.2 - Tolérance au long cours des analogues nucléos(t)idiques:**

Les questions sur la tolérance à long terme de ces produits concernent principalement l'acidose lactique et la tumorigénicité de l'Entécavir, ainsi que la tolérance rénale et osseuse du Ténofovir [76].

- Acidose lactique :

Tous les analogues peuvent être responsables de mitochondriopathies à l'origine d'acidose lactique [76].

Une surveillance étroite des sujets ayant une cirrhose sévère et traités par Entécavir, avec évaluation régulière de la lactatémie, serait nécessaire [71].

- Tumorigénicité :

L'Entécavir a été associé, dans les études toxicologiques pré-cliniques, à la survenue de tumeurs malignes (dont des carcinomes pulmonaires et des carcinomes hépatocellulaires) chez les modèles animaux exposés à de très fortes doses de ce médicament.

Toutefois, jusqu'à présent, aucun sur-risque particulier n'a été observé [76].

- Atteinte osseuse :

Des ostéopénies, voire d'exceptionnelles ostéomalacies, ont été rapportées lors de traitements au long cours par le Ténofovir.

Cependant, l'attribution directe de ces ostéopénies au Ténofovir reste difficile en pratique [76].

- Myopathies et neuropathies :

Des cas de myopathies et de neuropathies, dont le mécanisme reste inconnu, ont été décrits avec la Telbivudine.

Des cas de myalgies associées à une augmentation des CPK (créatines phosphokinases) ont également été décrits de façon anecdotique avec d'autres analogues tels que la Lamivudine [76].

- Néphrotoxicité des analogues nucléos(t)idiques :

Les analogues nucléos(t)idiques sont indiscutablement néphrotoxiques avec une toxicité in vitro vis-à-vis des cellules humaines du tube proximal en culture, d'où l'intérêt de calculer la clairance de la créatinine (Annexe 13) avant et au cours du traitement [71].

Le risque rénal principal du Ténofovir et de l'Adéfovir est la survenue d'un syndrome de Fanconi défini par l'association d'une hypophosphorémie, d'une glycosurie (avec glycémie normale), d'une hypokaliémie, d'une hypo-uricémie avec uricosurie, d'une aminoacidurie, d'une acidose tubulaire rénale (liée à une fuite de bicarbonates urinaires) et d'une hyperphosphaturie. Cette situation est rarement observée et est souvent réversible après arrêt du traitement [76].

Cependant, avec l'adaptation des doses des analogues à la fonction rénale, les événements rénaux, et notamment la diminution de la clairance de la créatinine, semblent peu fréquents [76].

**VII.2.3 - Concepts thérapeutiques en cours d'étude :**

La difficulté d'obtenir une clairance virale et le risque de résistance aux antiviraux sont autant d'arguments exigeant le développement de nouvelles molécules pour le traitement de l'hépatite B [6].

Ainsi, avec les récents progrès dans la connaissance du cycle viral du virus de l'hépatite B (VHB) et des interactions entre le virus et l'hôte, de nouvelles cibles thérapeutiques ont pu être identifiées [70].

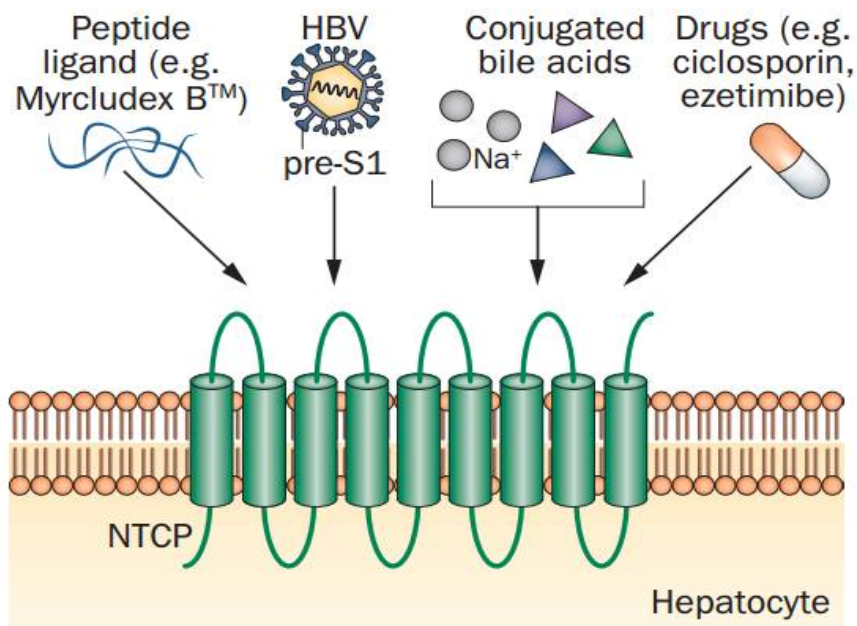
### **VII.2.3.1 - Inhibiteurs d'entrée du VHB :**

Le transporteur biliaire NTCP (Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide) ayant récemment été identifié comme étant un des récepteurs de surface permettant l'entrée du VHB dans la cellule hépatocytaire, son blocage par des inhibiteurs spécifiques pourrait faire partie de la future stratégie de prise en charge des hépatites B chroniques [70].

Selon des expériences *in vitro* conduites par Yan et al. [77], parmi divers sels biliaires primaires et secondaires, qui sont des substrats du NTCP, l'acide tauroursodéoxycholique a l'effet le plus puissant d'inhibition du VHB.

En outre, il existe également des médicaments qui peuvent directement se lier au NTCP, à savoir, la ciclosporine, l'ézétimibe et l'irbésartan (Annexe 1).

Un autre agent potentiel agissant par l'intermédiaire du mécanisme NTCP est le ligand peptidique dérivé de la grande protéine de surface du VHB (L-AgHBs) : le Myrcludex B. Ce dernier est en phase d'étude clinique et s'il est approuvé, il peut être utilisé pour traiter aussi bien l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) que par le virus de l'hépatite Delta (VHD) [77,78] (Figure 40).



**Fig. 40 : Molécules capables d’inhiber l’entrée du VHB par blocage du NTCP [77].**

Par ailleurs, plusieurs études ont révélé que le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), l'oncostatine M (Annexe 1) et l'interleukine 6 (IL-6) pourraient réduire de manière significative l'expression de NTCP.

Dans une autre étude, l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG), un extrait de thé vert, a été reconnu capable d'inhiber l'infection par le VHB en induisant une endocytose de NTCP suivie par la dégradation de ses protéines [79].

### **VII.2.3.2 - Molécules ciblant l'ADNccc :**

L'ADN circulaire clos de façon covalente (ADNccc) intra-hépatique est une cible thérapeutique incontournable. Une étude récente a révélé l'intérêt de l'interféron  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ) et du récepteur lymphotoxine- $\beta$  pour induire une dégradation de l'ADNccc, via l'action de cytidine déaminase [70].

### **VII.2.3.3 - Stratégies immunothérapeutiques :**

Le rétablissement d'une réponse immunitaire anti-VHB efficace permettrait d'obtenir une guérison fonctionnelle (qui reflète un contrôle durable de l'activité de réplication de l'ADNccc intra-hépatique) et pourrait contribuer à la guérison virologique en association avec d'autres traitements [70].

Des essais de vaccination thérapeutique, dont le but est de restaurer une réponse immunitaire adaptative anti-VHB, sont actuellement en cours de développement. Parmi ces vaccins thérapeutiques, on peut citer : le DV601 et le GS4774, qui sont tous les deux en phase d'étude clinique. Le GS4774 exprime une protéine de fusion contenant des séquences d'AgHBs des 4 génotypes majeurs, tandis que le DV601 utilise à la fois des antigènes de surface (AgHBs) et des antigènes de core (AgHBc). L'idée de recourir à des vaccins qui vont produire ou introduire l'AgHBs chez des patients qui en ont déjà d'énormes quantités peut sembler illogique à première vue ; mais l'hypothèse derrière cette approche est que les vaccins thérapeutiques vont induire des réponses des lymphocytes T spécifiques, face à l'épuisement présumé de ces cellules en raison de l'excès d'AgHBs et ce, soit en stimulant la présentation d'antigènes, soit en dirigeant la présentation antigénique par les cellules présentatrices d'antigènes [70,78].

Dans ce cadre d'immunothérapie, une stratégie différente consiste en un rétablissement d'une réponse efficace des lymphocytes T spécifiques du virus de l'hépatite B (VHB). En effet, chez les patients atteints d'hépatite chronique B, plusieurs molécules inhibitrices de la réponse T ont été identifiées et pourraient représenter des cibles thérapeutiques potentielles. Ainsi, les agonistes de TLR

(Toll-like receptors), comme les agonistes de TLR7 ou TLR8, permettraient de rétablir la transcription des gènes de l'immunité innée, d'augmenter la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et de diminuer la réplication virale. Ces stratégies sont actuellement en cours de développement [70].

### **VII.3 - Critères de traitement :**

L'infection aiguë par le virus de l'hépatite B (VHB) ne nécessite pas de traitement antiviral [57].

En cas d'infection chronique, les indications thérapeutiques sont généralement les mêmes pour les malades AgHBe-positif et AgHBe-négatif [75].

Trois critères sont essentiels pour poser l'indication du traitement :

- ALAT > la limite supérieure de la normale ;
- ADN du VHB > 2000 UI/ml ;
- Sévérité de l'atteinte hépatique évaluée par une biopsie du foie retrouvant une activité modérée à sévère (A2) et/ou une fibrose au moins modérée (F2) selon le score de METAVIR.

Toutefois, en présence des deux derniers critères, le traitement pourra être débuté même si le taux d'ALAT est normal [52].

Les indications du traitement doivent également tenir compte de l'âge, de l'état général, d'un antécédent familial de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire (CHC) et de l'existence de manifestations extra-hépatiques [75].

◆ Cas particuliers :

La nécessité d'instaurer un traitement doit être évaluée séparément dans les cas suivants:

- Chez des patients atteints d'hépatite chronique B avec des taux d'ALAT  $> 2$  fois la limite supérieure de la normale et avec un taux d'ADN du VHB  $> 20000$  UI/ml, le traitement peut être démarré même sans réalisation de biopsie hépatique. Dans ce cas, le recours aux marqueurs non invasifs de la fibrose peut s'avérer extrêmement utile.
- Les patients ayant une cirrhose compensée et un ADN du VHB détectable doivent être traités, et ce, indépendamment du niveau d'ALAT.
- Les patients atteints de cirrhose décompensée et ayant un ADN du VHB détectable requièrent un traitement antiviral urgent. Une amélioration clinique significative peut être associée à un contrôle de la réplication virale. Cependant, la thérapie antivirale peut ne pas être suffisante chez certains patients chez qui une transplantation hépatique doit être envisagée en même temps [75].

#### **VII.4 - Stratégies thérapeutiques :**

Avant d'instaurer une thérapie, il convient de connaître les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces derniers varient selon les différents agents thérapeutiques et peuvent donc être utiles pour guider l'initiation du traitement antiviral.

- ◆ Facteurs prédictifs pour le traitement à base d'interféron pégylé :
  - Chez les patients AgHBe-positif, les facteurs prédictifs d'une séroconversion HBe sont : une faible charge virale (ADN du VHB <  $2.10^8$  UI/ml), des niveaux d'ALAT sériques élevés (> 2 à 5 fois la limite supérieure de la normale) et des scores élevés d'activité hépatique sur la biopsie du foie (au moins A2). Les génotypes du virus de l'hépatite B (VHB) ont aussi un rôle prédictif, les génotypes A et B étant associés à des taux plus élevés de séroconversion HBe et de clairance de l'AgHBs comparativement aux génotypes D et C, respectivement.
  - Chez les patients AgHBe-négatif, il n'y a pas de facteur prédictif solide de la réponse au traitement.
  
- ◆ Facteurs prédictifs pour le traitement à base d'analogues nucléos(t)idiques:

Chez les patients AgHBe-positif, les facteurs prédictifs de la séroconversion HBe sont : une faible charge virale (ADN du VHB <  $2.10^8$  UI/ml), des niveaux d'ALAT sériques élevés et des scores de haute activité hépatique sur la biopsie du foie. Les génotypes du virus de l'hépatite B (VHB), quant à eux, n'ont pas d'influence sur la réponse virologique aux analogues nucléos(t)idiques [75].

#### **VII.4.1 - Stratégies thérapeutiques habituelles :**

A l'heure actuelle, il existe 2 stratégies thérapeutiques différentes : un traitement de durée limitée (48 semaines) à base d'interféron pégylé et un traitement à long terme avec les analogues nucléos(t)idiques [75] (Tableau VIII).

##### **- Traitement de durée limitée par l'interféron pégylé :**

Cette stratégie vise à atteindre une réponse virologique soutenue après arrêt du traitement.

Un traitement de 48 semaines à base d'interféron pégylé, à raison de 180 µg/semaine, est principalement recommandé chez les patients AgHBe-positif avec le plus de chances d'obtenir une séroconversion HBe. Il peut également être utilisé chez les patients AgHBe-négatif. Toutefois, la durée du traitement peut être modulée en fonction de la réponse virologique et de l'évolution du titre de l'AgHBs.

Par ailleurs, des informations complètes sur les avantages, les inconvénients et les effets indésirables de l'interféron pégylé par rapport aux analogues nucléos(t)idiques devraient être fournies afin que le patient puisse participer à la décision thérapeutique.

Il faut également noter qu'une contraception orale doit être prescrite tout au long du traitement par interféron chez les femmes en âge de procréer [52,75].

##### **- Traitement à long terme par les analogues nucléos(t)idiques :**

Avec cette stratégie thérapeutique, l'adhérence du patient au traitement est un phénomène à ne pas négliger, car l'application d'une pression antivirale

constante est importante pour le maintien de l'inhibition de la réplication virale et pour prévenir la survenue d'une résistance [80].

Cette stratégie est généralement recommandée chez les patients AgHBe-négatif en première intention, ainsi que chez les patients AgHBe-positif avec facteurs prédictifs de mauvaise réponse à l'interféron (à savoir, charge virale élevée, transaminases modérément élevées) et chez les patients cirrhotiques indépendamment de leur statut AgHBe. Cette stratégie est également la seule option en cas d'échec du traitement par interféron pégylé.

L'Entécavir et le Ténofovir, étant des inhibiteurs puissants du virus de l'hépatite B (VHB) avec une forte barrière génétique, peuvent être utilisés en toute confiance en monothérapie de première ligne. Cette monothérapie est poursuivie pendant plusieurs années, voire de façon indéfinie.

Les trois autres analogues nucléos(t)idiques ne seront utilisés que si les molécules plus puissantes avec une forte barrière génétique sont indisponibles ou inappropriées.

On peut envisager un arrêt du traitement par analogues nucléos(t)idiques chez les patients AgHBe-positif qui ont une séroconversion HBe au cours du traitement. Cependant, la durée de la thérapie est imprévisible avant l'initiation du traitement et dépendra notamment du moment de la séroconversion HBe. Une fois que cette dernière est survenue, le traitement doit être prolongé pendant 12 mois avant d'en discuter l'arrêt; ainsi, une réponse soutenue (persistance de la séroconversion HBe) peut être prévue chez 40 à 80% de ces patients. Toutefois, une surveillance virologique étroite après l'arrêt du traitement est nécessaire [52,71,75].

- Nouvelles perspectives :

L'association d'emblée d'interféron pégylé et de Lamivudine n'a pas fourni de meilleurs résultats que l'interféron pégylé en monothérapie et n'est donc pas recommandée.

Par ailleurs, une nouvelle stratégie consiste à obtenir une charge virale indétectable grâce à l'efficacité antivirale des analogues nucléos(t)idiques, avant d'introduire l'interféron pour bénéficier, dans les meilleures conditions, de son effet immuno-modulateur [52].

**Tableau VIII : Tableau récapitulatif des stratégies thérapeutiques habituelles de l'hépatite chronique B.**

<b>Molécule utilisée</b>	Interféron pégylé alpha	Analogues nucléos(t)idiques
<b>Mode d'administration</b>	Injection sous-cutanée	Voie orale
<b>Posologie</b>	180 µg/semaine	Lamivudine : 100 mg/jr Telbivudine : 600 mg/jr Adéfovir : 10 mg/jr Entécavir : 0,5 mg/jr (1 mg/jr si cirrhose) +++ Ténofovir : 245 mg/jr +++
<b>Durée du traitement</b>	48 semaines	Traitement à long terme Le traitement peut être interrompu 12 mois après une séroconversion HBe (en l'absence de cirrhose)
<b>Facteurs prédictifs de séroconversion HBe</b>	Charge virale faible Taux d'ALAT élevés Score élevé d'activité hépatique Infection par les génotypes A et B	Charge virale faible Taux d'ALAT élevés Score élevé d'activité hépatique
<b>Indications préférentielles</b>	Principalement, les patients AgHBe-positif avec facteurs prédictifs de bonne réponse à l'interféron	Patients AgHBe-négatif Patients AgHBe-positif avec facteurs prédictifs de mauvaise réponse à l'interféron Patients cirrhotiques Echec du traitement par interféron
<b>Effets secondaires</b>	Syndrome pseudo-grippal, asthénie, amaigrissement, perte de cheveux, sécheresse cutanée Manifestations sévères : neuropsychiatriques, thyroïdiennes, dermatologiques, hématologiques, cardiovasculaires, ophtalmologiques ou induction de maladies immunologiques.	Acidose lactique Néphrotoxicité Ostéopénies (Ténofovir) Myopathies et neuropathies (Telbivudine) Tumorigénicité (Entécavir)
<b>Précautions</b>	Nécessité d'une contraception orale chez les femmes en âge de procréer	

#### **VII.4.2 - Cas particuliers :**

##### **- Traitement des patients cirrhotiques :**

Le schéma thérapeutique consistera principalement en une monothérapie à base de Ténofovir ou d'Entécavir. La Lamivudine, quant à elle, ne doit pas être utilisée chez ces patients.

Il est recommandé de ne jamais interrompre le traitement antiviral chez ces patients, vu le risque élevé de réactivation et de décompensation hépatique pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Par ailleurs, une surveillance attentive des niveaux d'ADN du VHB est recommandée dans cette situation [40,75].

##### **- Traitement des patients atteints de cirrhose décompensée :**

Ces patients doivent être pris en charge dans des unités spécialisées, vu qu'ils peuvent être candidats à une transplantation hépatique. Le traitement antiviral, quant à lui, est indiqué indépendamment du niveau d'ADN du VHB et reposera sur l'utilisation de l'Entécavir (à la dose de 1 mg/jour) ou du Ténofovir. L'interféron pégylé est contre-indiqué dans ce cadre.

Dans certains cas, une amélioration clinique peut être observée sous analogues nucléos(t)idiques après une période de 3 à 6 mois, la transplantation peut ainsi être évitée et le traitement sera poursuivi à vie. Dans d'autres cas, la transplantation hépatique s'avère nécessaire et un traitement par analogues nucléos(t)idiques induisant une indétectabilité de l'ADN du VHB diminuera le risque de récurrence du virus de l'hépatite B (VHB) dans le greffon [75].

- Traitement des hépatites aiguës sévères :

Les patients atteints d'hépatite fulminante doivent être candidats à une transplantation hépatique.

Un traitement antiviral à base d'Entécavir ou de Ténofovir est préconisé, dont la durée n'a pas été clairement établie. Cependant, la poursuite du traitement pendant au moins 3 mois après séroconversion HBs, ou au moins 12 mois après séroconversion HBe sans clairance de l'AgHBs est recommandée [75].

- Traitement des patients co-infectés par le VIH :

Les indications thérapeutiques, dans ce cas, sont les mêmes que celles des patients séronégatifs pour le VIH.

Il est recommandé, chez la plupart des patients co-infectés, qu'ils soient traités simultanément pour le VIH et le VHB de novo. Le Ténofovir combiné à la Lamivudine ou à l'Emtricitabine (c'est un anti-VIH qui inhibe la transcriptase inverse, et qui a une structure chimique et des propriétés pharmacologiques proches de celles de la Lamivudine), en plus d'un troisième agent actif contre le VIH, sont indiqués.

Chez certains patients avec un taux de CD4 > 500/ml, une monothérapie anti-VHB peut être indiquée, reposant sur l'utilisation d'interféron pégylé, d'Adéfovir ou de Telbivudine, ces molécules n'étant pas actives contre le VIH [6,75].

- Traitement de l'infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD) :

Il repose sur une seule molécule : l'interféron pégylé alpha à fortes doses et ce, pendant au moins 18 mois. Il est recommandé de surveiller les niveaux d'ARN du VHD tous les 3 à 6 mois sous traitement. Les taux de guérison sont estimés entre 25% et 40%, les rechutes étant souvent la règle à l'arrêt du traitement.

Les analogues nucléos(t)idiques anti-VHB n'ont pas montré d'efficacité sur le virus de l'hépatite Delta (VHD).

Tout récemment, des inhibiteurs d'entrée du virus, dont le Myrcludex, ont été proposés. Ils sont en cours d'essais cliniques [20,21].

- Traitement des enfants :

L'efficacité et la sécurité de l'interféron standard, de la Lamivudine et de l'Adéfovir ont été évaluées chez cette population et les résultats étaient comparables à ce qui est observé chez les adultes [75].

La FDA (Food and Drug Administration) a récemment approuvé l'utilisation du Ténofovir chez les enfants et les adolescents de plus de 12 ans, et de l'Entécavir chez les enfants de plus de 2 ans, dans le traitement de l'hépatite B [40].

- Traitement des professionnels de santé :

Pour limiter les risques de transmission aux patients, les critères de traitement chez cette population peuvent différer des critères habituels.

Ainsi, dans de nombreux pays, les professionnels de santé AgHBs-positif avec ADN du VHB > 2000 UI/ml sont traités par Entécavir ou Ténofovir, afin

de réduire les niveaux d'ADN du VHB à un niveau indétectable, idéalement, ou au moins à un niveau < 2000 UI/ml avant de reprendre l'activité professionnelle [40,75].

- Traitement des femmes enceintes :

Le désir de grossesse doit être pris en compte chez les femmes en âge de procréer avant la mise en route du traitement antiviral.

L'interféron pégylé est contre-indiqué pendant la grossesse. La Lamivudine, l'Adéfovir et l'Entécavir sont répertoriés par la FDA (Food and Drug Administration) comme médicaments de catégorie C, tandis que la Telbivudine et le Ténofovir sont classés comme médicaments de catégorie B. Ces classifications sont basées sur le risque de tératogénicité dans l'évaluation préclinique.

Chez une femme en âge de procréer sans fibrose avancée, qui planifie une grossesse dans un avenir proche, il paraît plus prudent de retarder le traitement jusqu'à la naissance de l'enfant.

Chez une femme en âge de procréer avec une fibrose ou une cirrhose avancée et qui accepte une " grossesse planifiée " à l'avenir, une thérapie à durée limitée par interféron pégylé peut être instaurée et sera associée à une contraception efficace. Si cette thérapie est impossible ou si elle échoue, un traitement à base d'analogues nucléos(t)idiques doit être instauré, le Ténofovir étant la molécule de choix chez ces patientes.

Si les patientes tombent enceintes de façon inattendue au cours du traitement antiviral, les indications thérapeutiques doivent être réévaluées. Les patientes atteintes de fibrose ou de cirrhose avancée doivent continuer à être

traitées, mais l'agent thérapeutique doit être reconsidéré. L'interféron pégylé doit être arrêté au profit d'un analogue nucléos(t)idique ; de préférence, le Ténofovir.

La sécurité de la thérapie par analogues au cours de l'allaitement est incertaine. La présence du Ténofovir dans le lait maternel a été rapportée, mais à de faibles concentrations [75].

- Traitement des patients insuffisants rénaux :

L'interféron pégylé et les analogues nucléos(t)idiques peuvent être utilisés chez les patients insuffisants rénaux avec une hépatite chronique B. Toutefois, les doses de tous les médicaments, et particulièrement celles des analogues, doivent être ajustées.

La fonction rénale doit être surveillée au cours du traitement antiviral et sa détérioration peut nécessiter une adaptation de la dose, voire une modification du traitement [75,81].

## **VII.5 - Définitions des réponses virologiques au traitement :**

### **VII.5.1 - Traitement par interféron alpha :**

- La non-réponse primaire est considérée comme étant mal définie dans ce cadre. Toutefois, des études récentes indiquent que chez les patients traités par interféron alpha pégylé, le titre de l'AgHBs à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement, associé ou non à la valeur de la charge virale, permettrait de prédire une non-réponse primaire [27,82].

- La réponse virologique est définie par un taux d'ADN du VHB < 2000 UI/ml (il est généralement évalué à 6 mois et à la fin du traitement, ainsi qu'à 6 et 12 mois après la fin du traitement).

- Cette réponse virologique est dite soutenue si elle persiste pendant au moins 12 mois après la fin du traitement [75].

### **VII.5.2 - Traitement par analogues nucléot(s)idiques :**

- La non-réponse primaire est définie par une baisse de moins de  $1 \log^{10}$  UI/ml de l'ADN du VHB entre le début et le 3<sup>ème</sup> mois de traitement.

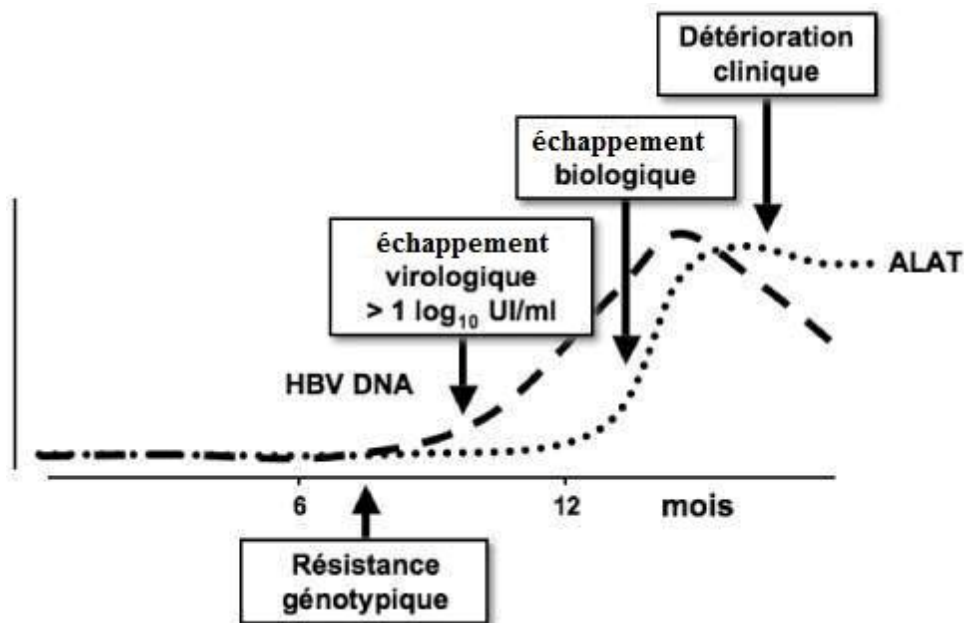
- La réponse virologique est définie par un ADN du VHB indétectable par les tests de PCR en temps réel, elle est généralement évaluée tous les 3 à 6 mois en fonction de la sévérité de la maladie hépatique et du type de l'analogue.

- La réponse virologique soutenue est définie par un niveau d'ADN du VHB < 2000 UI/ml pendant au moins 12 mois après la fin du traitement.

- La réponse virologique partielle est définie par une diminution de plus de  $1 \log^{10}$  UI/ml de l'ADN du VHB, qui reste détectable par les tests de PCR en temps réel, après au moins 6 mois de traitement chez des malades compliants.

- L'échappement virologique est défini par une augmentation vérifiée (c'est-à-dire reproductible sur 2 prélèvements successifs) du taux d'ADN du VHB de plus de  $1 \log^{10}$  UI/ml par rapport au nadir (valeur la plus basse) de l'ADN du VHB au cours du traitement ; il précède habituellement l'échappement biochimique caractérisé par une augmentation de l'activité des ALAT. Les principales causes de l'échappement virologique sont : une mauvaise observance thérapeutique et/ou une sélection de mutants résistants aux analogues.

• La résistance du VHB aux analogues nucléos(t)idiques est caractérisée par la sélection de mutants du virus de l'hépatite B (VHB) qui présentent des substitutions d'acides aminés leur conférant une diminution de la sensibilité aux analogues. La séquence d'apparition de la résistance est habituellement schématisée comme suit : dans un premier temps, apparition de mutations spécifiques (résistance génotypique), puis dans un deuxième temps, augmentation de l'ADN du VHB sérique, et dans un troisième temps, augmentation des transaminases avec réactivation de l'hépatite chronique [57,71,75] (Figure 41).



**Fig. 41 : Emergence de la résistance au cours du traitement par analogues nucléos(t)idiques [83].**

## **VII.6 - Stratégies de prise en charge des échecs thérapeutiques :**

Avant de parler d'échec thérapeutique, il faut toujours vérifier la compliance au traitement. Il est ensuite important de faire la distinction entre une non-réponse primaire, une réponse virologique partielle et un échappement virologique [6,75].

### **VII.6.1 - Non-réponse primaire :**

#### **VII.6.1.1 - Non-réponse primaire à l'interféron pégylé alpha :**

- Chez les patients AgHBe-positif traités par interféron pégylé, un arrêt du traitement peut être envisagé devant l'absence de diminution du titre de l'AgHBs ou devant un taux d'AgHBs  $> 20000$  UI/ml à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement [75,84].

- Chez les patients AgHBe-négatif traités par interféron pégylé, en particulier ceux infectés par le génotype D, l'absence de baisse du titre de l'AgHBs à 12 semaines de traitement, associée à une diminution de l'ADN du VHB de moins de  $2 \log^{10}$  UI/ml, pourrait constituer une règle d'arrêt du traitement [61,75].

#### **VII.6.1.2 - Non-réponse primaire aux analogues nucléos(t)idiques :**

La non-réponse primaire semble être plus fréquente avec l'Adéfovir (environ 10-20%) qu'avec les autres analogues.

Chez les patients naïfs de traitement par analogues et présentant une non-réponse primaire à l'Adéfovir, un changement rapide vers le Ténofovir ou l'Entécavir est recommandé [75].

### **VII.6.2 - Réponse virologique partielle :**

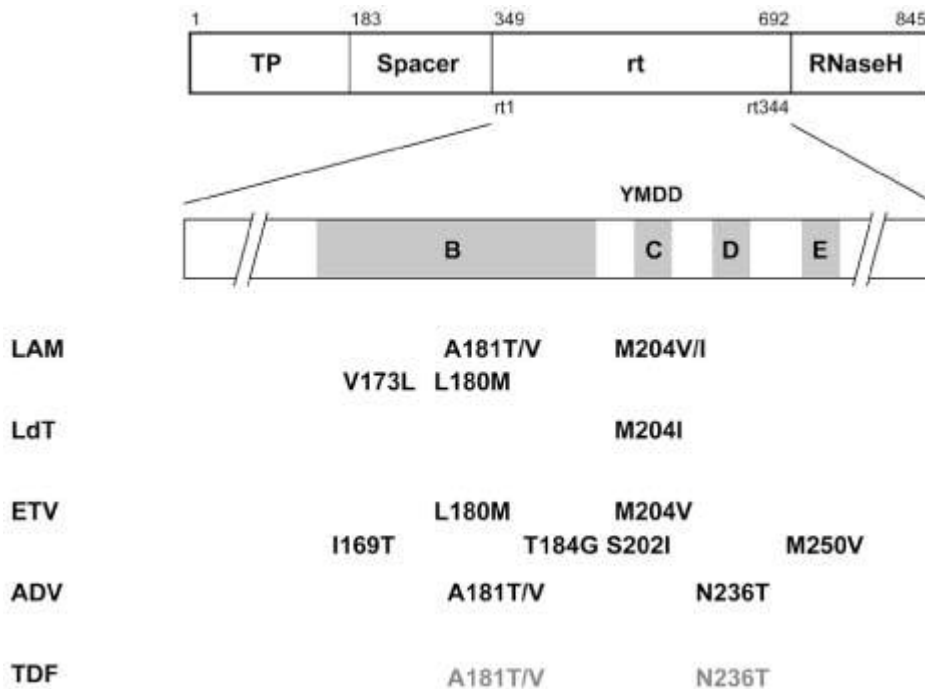
Une réponse virologique partielle peut se voir avec tous les analogues disponibles. Il est toujours important de vérifier la compliance.

En cas de réponse virologique partielle à la Lamivudine ou la Telbivudine (molécules avec une faible barrière génétique à la résistance) à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement, et en cas de réponse virologique partielle à l'Adéfovir (médicament modérément puissant qui engendre une émergence relativement tardive de la résistance) à la 48<sup>ème</sup> semaine de traitement, il est recommandé de changer l'analogue par un autre plus puissant (à savoir, Entécavir ou Ténofovir), et de préférence, sans résistance croisée.

En cas de réponse virologique partielle à la 48<sup>ème</sup> semaine d'un traitement à base d'Entécavir ou de Ténofovir, certains experts suggèrent d'adjoindre l'autre médicament dans le but d'empêcher des résistances à long terme. Cependant, la prise en charge optimale est toujours discutable et pourrait dépendre de la cinétique de décroissance de la charge virale [75].

### **VII.6.3 - Echappement virologique :**

Chez les patients compliants, l'échappement virologique est lié au développement d'une résistance au traitement. Cette dernière est en rapport avec l'émergence de mutants capables de survivre et de se répliquer sous traitement. Ces mutations sont situées sur le gène de la polymérase virale et sont actuellement définies [75,85] (Figure 42).

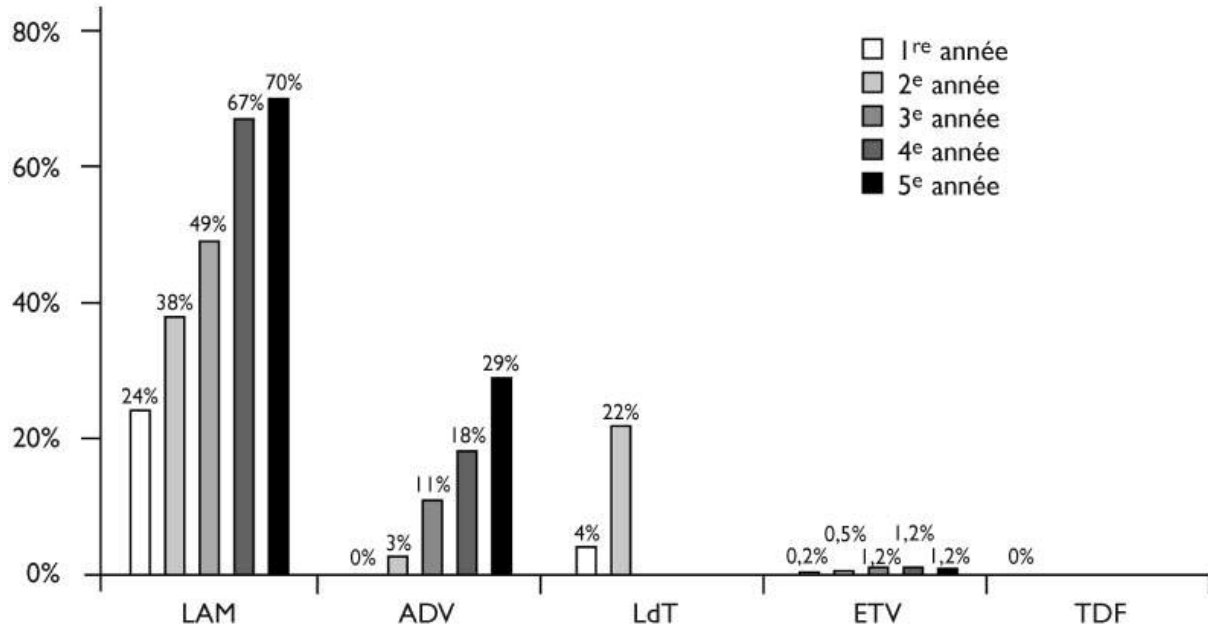


**LAM** : Lamivudine ; **LdT** : Telbivudine ; **ETV** : Entécavir ; **ADV** : Adéfovir ; **TDF** : Ténofovir ; **rt** : réverse transcriptase ; **TP** : protéine terminale ; **A** : Alanine ; **T** : Thréonine ; **V** : Valine ; **M** : Méthionine ; **I** : Isoleucine ; **L** : Leucine ; **G** : Glycine ; **S** : Sérine ; **N** : Asparagine.

**Fig. 42 : Mutations les plus fréquemment associées à une résistance antivirale du virus de l'hépatite B (VHB) [83].**

Les mutations rtA181T/V et rtN236T diminuent la susceptibilité au Ténofovir (TDF), mais aucun cas d'échappement virologique sous Ténofovir n'a été documenté jusqu'à présent.

Les taux de résistance varient en fonction des différents analogues (Figure 43). Le développement d'une résistance est également favorisé par : des niveaux d'ADN du VHB initialement élevés, une diminution lente des taux d'ADN du VHB et un traitement antérieur suboptimal par analogues nucléos(t)idiques [75].



LAM : Lamivudine ; ADV : Adéfovir ; LdT : Telbivudine ; ETV : Entécavir ; TDF : Ténofovir.

**Fig. 43 : Incidences cumulées de résistance du virus de l'hépatite B aux différents analogues nucléos(t)idiques chez des patients sans traitement préalable par analogues [83].**

Des tests de résistance génotypiques peuvent être réalisés chez les patients compliants avec un échappement virologique confirmé, afin de détecter la mutation responsable et guider la stratégie thérapeutique [75].

L'adaptation thérapeutique face à un échappement virologique repose sur 2 options distinctes : soit le remplacement d'un analogue par un autre, soit l'addition d'un second antiviral [85].

Une prise en charge optimale nécessite la connaissance du profil de résistance croisée de chacun des analogues (Tableau IX). Par exemple, les données cliniques et moléculaires indiquent que la résistance à la Lamivudine confère une résistance croisée à la Télbivudine et à l'Entécavir, mais pas au Ténofovir [40,71].

**Tableau IX : Profils de résistances croisées des analogues nucléos(t)idiques [71].**

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

(-) : Virus résistant à l'analogue ; (+/-) : Sensibilité intermédiaire du virus ; (+) : Virus sensible à l'analogue.

Ainsi, les stratégies thérapeutiques face à une résistance sont schématisées comme suit :

- Résistance à la Lamivudine : changer par le Ténofovir (si le Ténofovir n'est pas disponible, ajouter l'Adéfovir).
- Résistance à l'Adéfovir : si le patient n'a jamais été traité par analogues avant l'Adéfovir, changer par l'Entécavir ou le Ténofovir, l'Entécavir étant préférable en cas de forte virémie. Si le patient a déjà eu une résistance à la Lamivudine, changer par le Ténofovir auquel sera ajouté un analogue nucléosidique.

- Résistance à la Telbivudine : changer par le Ténofovir ou ajouter ce dernier à la Telbivudine (ajouter l'Adéfovir si le Ténofovir n'est pas disponible).
- Résistance à l'Entécavir : changer par le Ténofovir ou associer ce dernier à l'Entécavir (ajouter l'Adéfovir si le Ténofovir n'est pas disponible).
- Résistance au Ténofovir : elle n'a pas encore été détectée à ce jour et donc il n'y a pas eu d'expérience. Il serait ainsi recommandé, dans ce cas, de réaliser un génotypage afin de déterminer le profil de résistance croisée. A priori, il semblerait raisonnable d'ajouter de l'Entécavir, de la Telbivudine ou de la Lamivudine, une fois que la résistance est confirmée. Un changement par l'Entécavir pourrait s'avérer suffisant chez les patients n'ayant jamais été traités par la Lamivudine [75].

## **VII.7 - Modalités de suivi :**

### **VII.7.1 - Suivi des patients non traités :**

Le traitement n'est habituellement pas recommandé chez les porteurs inactifs du virus de l'hépatite B (VHB), les sujets immunotolérants et les patients ayant une hépatite chronique B minime (score METAVIR < A2F2). Néanmoins, une surveillance régulière est requise, dont le but est de permettre une évaluation continue de la stabilité de la maladie, ou d'identifier la progression vers une hépatite active nécessitant un traitement. Cette surveillance sera maintenue à vie [40,52,84].

- Chez les patients immunotolérants, le suivi consiste en un dosage d'ALAT à intervalles réguliers (tous les 3 ou 4 mois).

- Chez un porteur inactif, il faut mesurer les taux d'ALAT et d'ADN du VHB tous les 6 à 12 mois.

- Chez les patients ayant un taux d'ADN du VHB  $> 2000$  UI/ml, mais une hépatite chronique avec une activité et une fibrose minimales, un suivi du taux d'ALAT est indiqué tous les 3 mois, ainsi qu'un dosage de l'ADN du VHB sérique tous les 6 à 12 mois. Après une surveillance de 3 ans, les contrôles pourront éventuellement être espacés.

- Chez les patients cirrhotiques compensés sans ADN du VHB détectable, une surveillance des taux d'ALAT et de l'ADN du VHB à intervalles réguliers de 3 à 6 mois, ainsi qu'un dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie tous les 6 mois sont indiqués [52,86].

## **VII.7.2 - Suivi des patients traités :**

### **VII.7.2.1 - Patients sous interféron pégylé alpha :**

Chez ces patients, la numération globulaire complète (NFS) et les niveaux d'ALAT sériques doivent être surveillés mensuellement et la TSH doit être suivie tous les 3 mois.

- Chez les patients AgHBe-positif, le statut HBe (AgHBe et Ac anti-HBe) et les niveaux d'ADN du VHB doivent être contrôlés à 6 et 12 mois du traitement et à 6 et 12 mois après traitement. Une fois la séroconversion HBe apparue, l'AgHBs doit être surveillé à 12 mois d'intervalles si l'ADN du VHB

est indétectable. En cas de clairance de l'AgHBs, il faut faire une recherche d'Ac anti-HBs (Tableau X).

- Chez les patients AgHBe-négatif, les niveaux d'ADN du VHB doivent être mesurés à 6 et 12 mois du traitement et à 6 et 12 mois après traitement. L'AgHBs doit être surveillé à 12 mois d'intervalles si l'ADN du VHB est indétectable. Une recherche d'Ac anti-HBs doit être faite chez les patients qui ont une négativation de l'AgHBs [75] (Tableau X).

#### **VII.7.2.2 - Patients traités par analogues nucléos(t)idiques :**

Chez ces patients, les taux d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être déterminés tous les 3 mois au cours de la 1<sup>ère</sup> année du traitement, puis tous les 3 à 6 mois.

Chez les patients AgHBe-positif, on surveillera également le statut HBe (AgHBe et Ac anti-HBe) tous les 6 mois. L'AgHBs doit être suivi à 12 mois d'intervalles après séroconversion HBe (Tableau X).

**Tableau X : Suivi virologique des patients traités par interféron pégylé alpha et des patients traités par analogues nucléos(t)idiques [84].**

<b>Monitoring virologique</b>	
<b>Traitement par interféron <math>\alpha</math> pégylé</b>	
<i>Pendant le traitement</i>	
Toutes les 24 semaines (pré-thérapeutique, S24, S48)	ADN du VHB AgHBe/Anti-HBe
Préthérapeutique, S12 et S24	HBsAg quantitatif
<i>Après le traitement</i>	
Toutes les 24 semaines	ADN du VHB AgHBe/anti-HBe
Toutes les 48 semaines après séroconversion HBe ou ADN du VHB devenu indétectable	AgHBs/anti-HBs
<b>Traitement par analogues nucléos(t)idiques</b>	
Toutes les 12-24 semaines	ADN du VHB
Toutes les 24 semaines	AgHBe/anti/HBe
Toutes les 48 semaines après séroconversion HBe	AgHBs

En outre, le risque rénal devrait être évalué chez tous les patients avant d'instaurer un traitement par analogues. Un risque rénal élevé inclut au moins 1 des critères suivants: cirrhose décompensée, clairance de la créatinine < 60 ml/min, hypertension mal contrôlée, protéinurie, diabète non contrôlé, glomérulonéphrite active, prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou transplantation d'organes solides. Un dosage de la clairance de la créatinine (Annexe 13) doit également être réalisé avant le début du traitement.

La surveillance rénale consiste en un dosage de la créatinine sérique (permettant une estimation de la clairance de la créatinine). Chez les patients sous Adéfovir ou Ténofovir (dont le potentiel néphrotoxique est plus élevé), il s'y ajoutera un dosage de la phosphatémie.

Chez les patients à faible risque rénal, la surveillance est trimestrielle pendant 1 an, puis semestrielle. Chez les patients à risque rénal élevé, la surveillance est mensuelle pendant les 3 premiers mois, trimestrielle jusqu'à la fin de la 1<sup>ère</sup> année de traitement, puis semestrielle [52,75].

### **VII.7.3 - Dépistage du carcinome hépatocellulaire :**

Il est recommandé d'intégrer le dépistage du carcinome hépatocellulaire aux systèmes de surveillance préétablis.

Le dépistage repose sur la réalisation semestrielle d'une échographie abdominale et d'un dosage de l'alpha-fœtoprotéine.

Il est indiqué chez les patients cirrhotiques, chez les patients ayant un antécédent familial de carcinome hépatocellulaire (CHC), ainsi que chez les patients âgés de plus de 40 ans (un seuil inférieur peut être appliqué en fonction de l'incidence régionale du carcinome hépatocellulaire) et ayant un ADN du VHB > 2000 UI/ml [40,52].



## *VIII - PREVENTION*

### **VIII.1 - Dépistage :**

La stratégie de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) n'est pas clairement définie.

En France, par exemple, en dehors du dépistage obligatoire de l'AgHBs chez la femme enceinte (au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse) et chez les donneurs de sang, le dépistage est plutôt orienté vers les personnes exposées au risque de contact avec le VHB, il est ainsi recommandé chez :

- L'entourage proche d'un sujet porteur de l'AgHBs ;
- Les personnes ayant des partenaires sexuels multiples ;
- Les personnes séropositives pour le VIH, le VHC, ou ayant une IST (Infection Sexuellement Transmissible) en cours ou récente ;
- Les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives ;
- Les personnes nées ou ayant résidé dans des régions de forte ou moyenne endémie, et les voyageurs dans ces zones ;
- Les personnes séjournant ou ayant séjourné dans une institution psychiatrique, ou en milieu carcéral ;
- Les usagers de drogues par voie intraveineuse ;
- Les personnes ayant un tatouage ou un piercing ;
- Les professionnels de santé.

La stratégie de dépistage recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) consiste en une recherche simultanée de l'AgHBs, des anticorps anti-HBc et des anticorps anti-HBs, afin de déterminer précisément le statut immunitaire de la personne sur un seul prélèvement.

Le dépistage permet la prise en charge des personnes infectées, mais également la vaccination des personnes non immunisées et à risque [84].

## **VIII.2 - Vaccination :**

La vaccination contre le VHB reste le moyen le plus efficace pour prévenir l'hépatite B et ses conséquences. Son mécanisme repose sur l'induction d'anticorps neutralisants dirigés contre les antigènes de surface du VHB (AgHBs). Ainsi, face à une contamination, ces anticorps assureront une protection par un processus de mémoire immunitaire [52,62].

Il existe deux types de vaccins :

- Dérivés du plasma : il s'agit d'antigènes HBs purifiés à partir du plasma de porteurs chroniques du VHB. Ils ont été les premiers utilisés (Hevac B®).
- Produits par génie génétique : l'antigène HBs est synthétisé par des levures ou des cellules de mammifères dans lesquelles un gène codant pour l'AgHBs a été introduit (Engerix B®, Genhevac B®). Ils ont remplacé les vaccins plasmatiques [6,54].

Les vaccins anti-hépatite B peuvent également être classés en fonction de leur association. Ainsi, on distingue :

- Des vaccins monovalents protégeant uniquement contre l'hépatite B.
- Des vaccins associés protégeant contre l'hépatite B et d'autres maladies, tel que le vaccin pentavalent, dont l'action est également dirigée contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et l'*Haemophilus influenzae* de type b [13,52].

L'administration du vaccin se fait par une injection intramusculaire profonde :

- Le vaccin monovalent est injecté au niveau de la face antéro-externe de la cuisse chez le nourrisson, et au niveau du deltoïde chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.
- Le vaccin pentavalent est injecté au niveau de la face antérolatérale de la cuisse droite [13].

L'OMS recommande la mise en place d'une vaccination systématique et universelle de tous les nourrissons contre le VHB. La première dose du vaccin doit être administrée le plus tôt possible après la naissance, de préférence dans les premières 24 heures, et suivie de 2 ou 3 autres doses. Seul le vaccin monovalent peut être utilisé à la naissance, tandis que pour les autres doses, on peut avoir recours à des vaccins monovalents ou associés.

Au Maroc, le Programme National d'Immunisation (PNI) recommande l'administration de 4 doses du vaccin contre l'hépatite virale B : une première dose (HB1n) dans les 24 heures après la naissance par le vaccin monovalent ; si

ce n'est pas possible, il faut l'administrer avec le BCG au cours du premier mois. Puis, 3 autres doses à base de vaccin pentavalent : avec une deuxième dose à l'âge de 2 mois, une troisième dose à l'âge de 3 mois et enfin, une quatrième dose à l'âge de 4 mois.

A titre de comparaison, en France, le schéma vaccinal à 3 injections est utilisé. La première injection est réalisée à la naissance, la deuxième à l'âge de 1 mois et la troisième à l'âge de 6 mois [13,30,40].

L'OMS recommande également d'intégrer des stratégies de rattrapage pour les enfants, les adolescents et les adultes exposés à des facteurs de risque de contamination par le VHB. Elles visent à accélérer le développement de l'immunité dans la population et à réduire plus rapidement l'incidence de l'hépatite B. Dans ce cas, le schéma vaccinal à 3 injections, qui respecte un intervalle d'au moins 1 mois entre la première et la deuxième injections et un intervalle compris entre 5 et 12 mois entre la deuxième et la troisième injections, est recommandé [40,62,87].

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'une immunité rapide est nécessaire (par exemple, personnes en situation de départ imminent en zone de haute endémie), un schéma de 3 injections pratiquées à 0, 7 et 21 jours peut être proposé. Lorsque ce schéma est appliqué, une dose de rappel est recommandée 12 mois après la première injection [62].

La séroprotection contre le VHB est définie par un titre d'Ac anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml, 1 à 3 mois après un schéma complet de vaccination. Les personnes immunocompétentes ayant répondu à la vaccination sont protégées pendant au

moins 20 ans et ne nécessitent pas de dose de rappel, même si les anticorps anti-HBs deviennent indétectables [22,62].

Chez les sujets « non répondeurs » à la vaccination, dont le taux d'Ac anti-HBs est inférieur à 10 mUI/ml, la vaccination peut être reprise jusqu'à détection d'anticorps anti-HBs dans le sérum, sans dépasser 6 injections (soit 3 doses additionnelles à la primo-vaccination). Un contrôle sérologique sera effectué 1 à 2 mois après la sixième injection [87].

En ce qui concerne les effets indésirables de la vaccination, ils sont habituellement bénins et se limitent à une douleur, une rougeur ou un œdème au point d'injection et à une réaction fébrile ne dépassant pas 37,7°C. Plus rarement, peuvent survenir : une fatigue, des arthralgies, des myalgies ou des céphalées. Dans de très rares cas, une réaction anaphylactique peut se produire.

Par ailleurs, aucun lien de causalité n'a été scientifiquement établi entre le vaccin contre l'hépatite B et la survenue d'une affection démyélinisante, comme la sclérose en plaques. En revanche, il est établi que toute stimulation immunitaire comporte le risque d'induire une poussée chez les patients atteints de sclérose en plaques. Chez ces derniers, le bénéfice individuel de la vaccination doit être évalué en fonction des risques d'exposition au virus et du risque encouru [62,87].

### **VIII.3 - Immunothérapie passive :**

L'immunisation passive peut être obtenue par l'administration intramusculaire d'immunoglobulines anti-HBs provenant de donneurs immunisés contre le VHB. Le recours à l'immunisation passive se fait après exposition au virus, notamment :

- Chez tout nouveau-né de mère AgHBs-positif ;
- En cas de contamination accidentelle, d'un sujet non vacciné, par du sang ou des produits sanguins positifs pour l'AgHBs ;
- Après transplantation hépatique chez un sujet porteur du VHB, afin de prévenir la réinfection du greffon en neutralisant les particules virales circulantes.

Ces immunoglobulines spécifiques anti-HBs ne confèrent qu'une protection transitoire et doivent être relayées par la vaccination [52].

Dans le cas d'un nouveau-né de mère AgHBs-positif, les recommandations pour la prévention sont les suivantes :

- Sérovaccination : correspondant à l'injection d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI ou 30 UI/kg pour les nouveau-nés de faible poids), par voie intramusculaire dans la partie antéro-latérale de la cuisse, avant la douzième heure de vie, associée à une injection vaccinale intramusculaire en un site différent.
- Contrôle sérologique, par recherche d'Ac anti-HBs et d'AgHBs, à partir du septième mois de vie, pour vérifier l'absence de contamination et la protection vaccinale efficace.

- Ces mesures préventives peuvent, par ailleurs, être renforcées par la mise en place d'un traitement par analogues nucléos(t)idiques, à partir de 28 SA (Semaines d'Aménorrhée), chez les femmes dont la charge virale est très élevée (seuil en pratique  $> 7 \log \text{ UI/ml}$ ). La Lamivudine, la Telbivudine ou le Ténofovir peuvent être utilisés. L'utilisation du Ténofovir serait plus logique étant donné que cet antiviral est le mieux classé par la FDA (catégorie B) et que le risque d'induire ou de se confronter à une résistance virale est limité avec le Ténofovir. Si le traitement est indiqué uniquement à visée préventive (sans indication pour l'atteinte hépatique chez la mère), il peut être interrompu dans les 3 premiers mois après l'accouchement [30,75,88,89].

Après un accident d'exposition (par exemple, blessure par piqûre d'aiguille), une prise en charge précoce est très importante. Elle doit permettre une évaluation rigoureuse des risques de transmission par un médecin dans les heures suivant l'accident, afin de proposer, si besoin, une prophylaxie rapide (Tableau XI). Les recommandations suivantes sont de mise :

- Les plaies doivent être lavées avec de l'eau et du savon, et les muqueuses rincées avec de l'eau.
- Un dépistage d'AgHBs doit être réalisé chez le patient source. Une recherche d'AgHBs, d'Ac anti-HBs et d'IgG anti-HBc doit être effectuée chez la personne exposée, afin de déterminer si cette dernière est infectée, immunisée ou non immunisée contre l'hépatite B.
- Si la victime a déjà été vaccinée avec une notion d'immunisation certaine (contrôle sérologique retrouvant un taux d'Ac anti-HBs  $> 10$

- mUI/ml), aucune surveillance sérologique ni prophylactique n'est recommandée, quel que soit le statut du patient source.
- Par contre, si le patient source est AgHBs-positif ou si son statut HBs est inconnu, et si la personne exposée est non immunisée, une prophylaxie est instaurée par injection intramusculaire d'immunoglobulines anti-HBs spécifiques (0,06 ml/kg ou 500 UI) et une vaccination active est débutée (le schéma vaccinal comportera 3 injections à 0, 1 et 2 mois). Les immunoglobulines et le vaccin doivent être administrés à des sites d'injection différents et ce, dans un délai de 48 à 72 heures après l'exposition. Par ailleurs, si la personne exposée est connue comme étant « non répondeur » à la vaccination contre le VHB, une deuxième injection d'immunoglobulines doit être pratiquée 1 mois après l'exposition.
  - Un contrôle sérologique par dosage d'Ac anti-HBs est réalisé 1 à 2 mois après la fin de la vaccination [40,90].

**Tableau XI : Etapes essentielles de la prise en charge d'un accident d'exposition au sang [90].**

Soins locaux immédiats : nettoyage de la zone cutanée lésée à l'eau et au savon puis rinçage; antiseptie avec un dérivé chloré (Dakin ou eau de Javel 9° chlorométrique diluée au 1/5) ou polyvidone iodée en solution dermique ou à défaut alcool à 70° (au moins 5 minutes). En cas de projection sur muqueuses et yeux, rincer abondamment à l'eau ou au sérum physiologique (au moins 5 minutes).
Consultation d'un médecin référent, dans les heures qui suivent l'AES (au mieux < 4 heures), pour : - évaluation des risques de transmission virale en fonction de la nature et de la gravité de l'accident, d'une part, et du statut du patient source (intérêt d'un test VIH rapide), d'autre part, - prescription éventuelle d'une prophylaxie.
Déclaration d'accident de travail dans les 24 heures et notification au médecin du travail.
Surveillance sérologique et clinique ultérieure adaptée au risque, incluant les aspects médico-légaux.
Analyse des causes de l'accident, permettant de faire progresser la prévention.

#### **VIII.4 - Mesures préventives générales :**

La prévention repose également sur des mesures générales visant à prévenir la transmission du VHB. Ces mesures prophylactiques sont d'autant plus importantes qu'elles préviennent aussi d'autres pathologies. Il s'agit de :

- Non partage des objets personnels entrant en contact avec le sang ;
- Connaissance et promotion de l'usage du préservatif ;
- Respect strict des règles d'hygiène et de stérilisation du matériel de soins utilisé lors des actes médicaux invasifs [40,52].



## *IX - CONCLUSION*

L'hépatite B est un problème majeur de santé publique dans le Monde. En plus des morbidités et mortalités liées directement au VHB, le risque de co-infection ou surinfection par le virus de l'hépatite Delta aggrave le pronostic de l'hépatite B.

Si son diagnostic repose principalement sur les marqueurs sérologiques et virologiques, l'avènement de nouvelles techniques non invasives d'évaluation de la fibrose (utilisées à ce jour principalement pour l'hépatite C) peut constituer un atout majeur des les pays à revenus faible et intermédiaire, en facilitant l'indication et le suivi thérapeutiques.

Par ailleurs, les récents progrès dans la connaissance des interactions entre le virus et l'hôte ont permis le développement de nouveaux concepts thérapeutiques. En effet, de nombreuses molécules sont en cours d'étude et devraient arriver sur le marché dans les années à venir, ce qui permettrait une amélioration de la prise en charge thérapeutique de l'hépatite chronique B, laissant même entrevoir l'espoir d'éradiquer enfin le contingent d'ADNccc (ADN circulaire clos de façon covalente).

Toutefois, le meilleur moyen pour lutter contre l'hépatite B reste la prévention, notamment par le biais de la vaccination qui est systématique pour les nourrissons dans notre contexte. En outre, une meilleure stratégie de dépistage des personnes à risque pourrait permettre d'élargir la couverture vaccinale et, de ce fait, diminuer plus rapidement l'incidence de l'hépatite B.



*RESUME*

## **RESUME**

**Titre :** Hépatite virale B : actualités diagnostiques et thérapeutiques.

**Auteur :** TAZI Sophia.

**Directeur :** EL HAMZAOUI Sakina.

**Mots clés :** VHB, AgHBs, interféron alpha, analogues nucléos(t)idiques, VHD.

L'hépatite virale B est causée par un virus enveloppé à ADN, classé en 8 génotypes de A à H, dont la transmission se fait par voies parentérale, sexuelle, horizontale et verticale, et dont le réservoir est strictement humain. L'hépatite virale B se répartit en zones de forte, moyenne et faible endémicités. Le Maroc est un pays de faible endémie avec une prévalence de l'AgHBs estimée à 1,66% en 2012.

Une hépatite fulminante peut compliquer environ 1% des hépatites aiguës B symptomatiques, mais le problème principal de l'hépatite B est celui de l'infection chronique définie par la persistance de l'AgHBs 6 mois après l'hépatite aiguë et pouvant évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Par ailleurs, une co-infection ou surinfection par le VHD peut également compliquer l'hépatite B.

Le diagnostic repose principalement sur des marqueurs virologiques et sérologiques. La ponction biopsie du foie renseigne sur l'activité et la fibrose hépatiques qui sont classées selon le score de METAVIR. Des marqueurs non invasifs de la fibrose peuvent également être utiles dans certaines situations. Le génotypage, quant à lui, n'est pas de pratique courante.

Le traitement repose, d'une part, sur l'interféron pégylé alpha dont l'effet antiviral est modéré et la tolérance médiocre, et d'autre part, sur les analogues nucléos(t)idiques qui posent un problème de résistance et de durée de traitement prolongée. Actuellement, de nouvelles molécules sont en cours d'études et semblent prometteuses pour améliorer la prise en charge thérapeutique.

Par ailleurs, la vaccination représente le moyen le plus efficace pour lutter contre l'hépatite B. L'immunothérapie passive après exposition et le dépistage sont également des mesures préventives efficaces.

## **ABSTRACT**

**Title** : Viral hepatitis B : diagnostic and therapeutic updates.

**Author** : TAZI Sophia.

**Director** : EL HAMZAOUI Sakina.

**Key words** : HBV, HBsAg, interferon alpha, nucleoside/nucleotide analogs, HDV.

Viral hepatitis B is caused by an enveloped DNA virus, classified into 8 genotypes from A to H, whose transmission is parenteral, sexual, horizontal and vertical, and whose reservoir is strictly human. Viral hepatitis B is distributed into areas of high, medium and low endemicity. Morocco is a country of low endemicity, with a prevalence of HBsAg estimated at 1,66% in 2012.

Fulminant hepatitis can complicate about 1% of symptomatic acute hepatitis B, but the main problem of hepatitis B is the chronic infection which is defined by the persistence of HBsAg 6 months after acute hepatitis and may progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Furthermore, an HDV co-infection or superinfection can also complicate hepatitis B.

The diagnosis is mainly based on virological and serological markers. Liver biopsy provides information on the liver activity and fibrosis, which are classified by the score of METAVIR. Non-invasive assessment of liver fibrosis may also be useful in certain situations. Genotyping, however, is not a common practice.

Treatment is based, on the one hand, on pegylated interferon alpha whose antiviral effect is moderate and whose tolerance is poor, and on the other hand, on nucleoside/nucleotide analogs of which consist a problem of resistance and extended durability of treatment. Currently, new molecules are under study and seem promising for improving the therapeutic management.

Moreover, vaccination is the most effective way to fight against hepatitis B. Passive immunotherapy after exposure and screening are also effective preventive measures.

## ملخص

**العنوان:** التهاب الكبد الفيروسي ب: مستجدات التشخيص والعلاج

**المؤلف:** تازي صوفيا

**المشرفة:** الحمزاوي سكيينة

**الكلمات الأساسية:** VHB، AgHBs، انترفرون ألفا، نظائر نيكليوتيدية ونيكليوزيدية، VHD

سبب التهاب الكبد الفيروسي ب هو فيروس مغلف ذو حمض نووي، مصنّف إلى ثمانية أنماط وراثية من "أ" إلى "هـ"، و الذي ينتقل عبر الدم و العلاقات الجنسية و بطريقة أفقية و عمودية، و الذي خزانه حصريا بشري. ينقسم التهاب الكبد الفيروسي ب إلى مناطق توطن عالية ومتوسطة ومنخفضة ويعتبر المغرب من الدول التي تشهد نسبة متدنية من هذا المرض بمعدل انتشار AgHBs مقدر ب 1.66% في عام 2012.

التهاب الكبد المداهم يمكن أن يعقد حوالي 1% من التهاب الكبد الحاد العرضي، ولكن المشكلة الرئيسية هي التهاب الكبد المزمن الذي يعرف باستمرار AgHBs بعد 6 أشهر من التهاب الكبد الحاد والذي يمكنه أن يتطور إلى التشمع الكبدي وسرطان الكبد، وعلاوة على ذلك العدوى المرافقة بفيروس VHD يمكنها أيضا تعقيد التهاب الكبد الفيروسي ب. يستند التشخيص أساسا على علامات فيروسية و مصلية و كذلك على فحص نسيج الكبد الذي يوفر معلومات حول نشاط و تليف الكبد اللذين يتم تصنيفهما حسب درجة "ميتافير". يمكن أيضا استعمال العلامات اللاغازية لتليف الكبد في بعض الحالات. اللجوء إلى النمط الوراثي ليست عادة شائعة.

العلاج يعتمد، من جهة، على الانترفيرون ألفا الذي لديه مفعول مخفض ضد الفيروس و آثار جانبية متعددة ومن جهة أخرى، على نظائر نيكليوتيدية ونيكليوزيدية التي تطرح مشكلتي المقاومة وطول مدة العلاج. حاليا، هناك أدوية جديدة في مرحلة الدراسة والتي تبدو واعدة لتحسين علاج التهاب الكبد الفيروسي ب.

التطعيم هو الطريقة الأكثر فعالية لمكافحة التهاب الكبد الفيروسي ب. العلاج المناعي بعد التعرض والفحص المبكر هي أيضا تدابير وقائية فعالة.



*ANNEXES*

## **Annexe 1 : Glossaire**

- Transgénique : Organisme animal ou végétal ayant subi de façon artificielle un transfert de gène d'un organisme à un autre. La manipulation du patrimoine génétique permet de lui attribuer de nouvelles propriétés.

- Tupaia : Genre de mammifères de la famille des Tupaïdés (Tupaïidae). Il regroupe plusieurs espèces de toupayes, appelés aussi tupaia, qui sont des petits animaux similaires à des écureuils, mais qui ne sont pas des rongeurs.

- Ezétimibe : Médicament appartenant à une nouvelle classe d'agents hypolipémians qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. Il est utilisé par voie orale.

- Irbésartan : Antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II, actif par voie orale.

- Oncostatine M : Cytokine de la famille de l'IL-6 (Interleukine 6), elle est impliquée dans l'inflammation cutanée et est capable de réduire la prolifération de lignées tumorales in vitro.

## **Annexe 2 : 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 enfin, une activité RNase H.

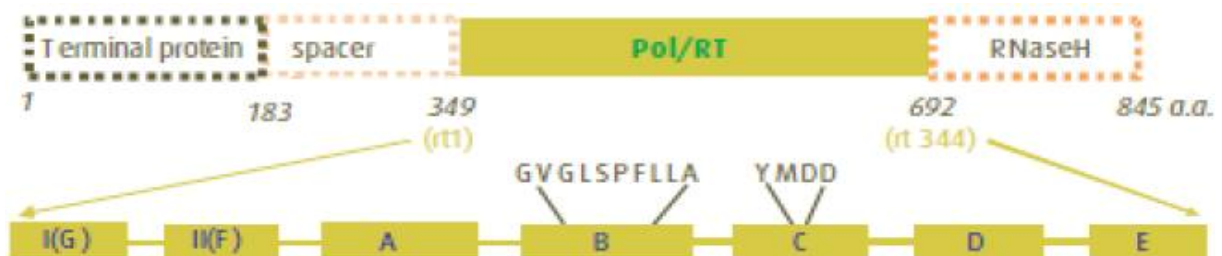
La polymérase possède 3 domaines fonctionnels impliqués dans la réplication et un domaine non essentiel :

- L'extrémité N-terminale (ou Terminal Protein) permet la liaison covalente de la protéine avec l'extrémité 5' du brin (-) d'ADN.

- 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.

- La région ADN polymérase / transcriptase inverse contient un motif peptidique (YMDD) important pour l'activité de transcription inverse. Le domaine RT est divisé en au moins 5 sous-domaines désignés de A à E.

- Le domaine « RNaseH » (ribonucléase H) possède une activité enzymatique de type RNaseH, c'est-à-dire qu'il est capable de digérer l'ARN pré-génomique lors de la synthèse du brin (-) de l'ADN viral.



**Représentation schématique de la structure de l'ADN polymérase du VHB**

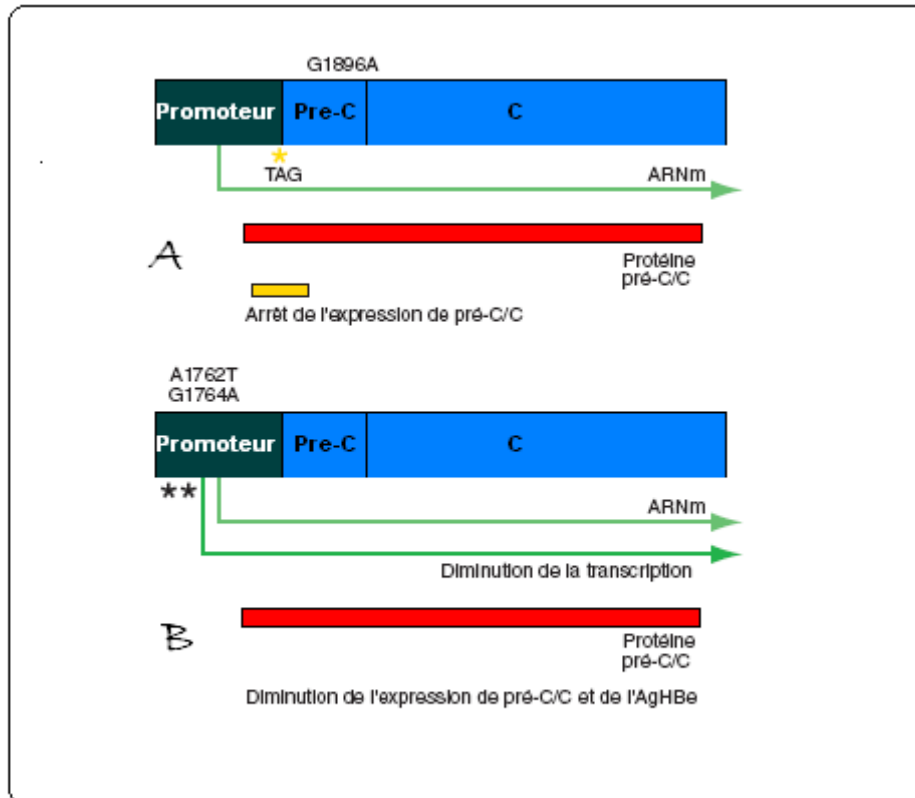
### **Annexe 3 : Mutant pré-Core**

La région Core se compose de 2 séquences dénommées respectivement pré-C et C. L'extrémité 3' du gène C code pour la protéine de capsid (AgHBc). Les 2 séquences pré-C et C sont nécessaires pour la synthèse de la protéine AgHBe.

Au niveau de la région pré-Core/Core, il peut se produire beaucoup de mutations du génome viral.

La mutation la plus courante et la plus souvent étudiée est la substitution de la guanine (G) par l'adénine (A) au niveau du gène pré-C (en position 1896). Cette mutation transforme le codon 28 de TGG en un codon stop TAG qui termine la transcription à cet endroit, entraînant un arrêt de lecture et donc un arrêt de l'expression de l'AgHBe. En revanche, la protéine de capsid peut toujours être synthétisée. Les personnes infectées sont donc AgHBe-négatif, mais continuent à répliquer activement ce virus à mutant pré-C. Dans ce cas, une recherche négative d'AgHBe chez un malade ne signifie pas qu'il est guéri et cette recherche ne peut être utilisée comme marqueur pour suivre l'évolution de la maladie.

Les autres mutations les plus communément décrites sont la substitution de A (Adénine) par T (Thymine) en position 1762 et la substitution de G (Guanine) par A en position 1764 situées dans la région du promoteur basal du core. Ces mutations entraînent une altération de la production de l'AgHBe au niveau transcriptionnel.



**Mutants pré-Core du virus de l'hépatite B.**

(A : Mutants de la région pré-Core. B : Mutants du promoteur basal du Core.)

#### **Annexe 4 : Lymphocytes T CD4 et T CD8**

Les lymphocytes T sont responsables de l'immunité cellulaire et représentent 70 à 80% des lymphocytes.

Les lymphocytes T matures expriment le récepteur membranaire CD3. Parmi ces lymphocytes matures, on distingue plusieurs groupes caractérisés par la présence d'autres récepteurs de membrane :

- Les lymphocytes T CD8 ou T cytotoxiques reconnaissent l'antigène en association avec les molécules HLA de classe I. Ils ont une activité cytolytique et éliminent les cellules étrangères ou les cellules infectées par un virus ou un parasite intracellulaire.

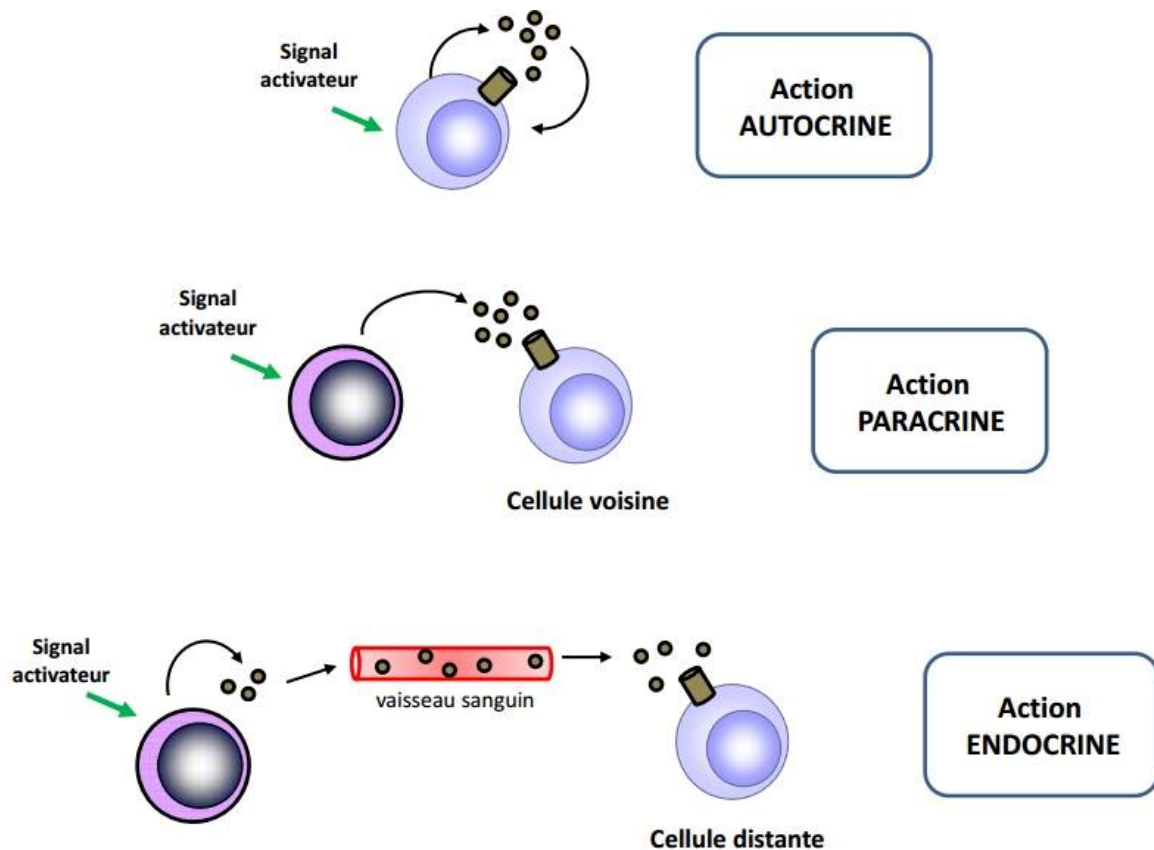
- Les lymphocytes T CD4 ou T helper (Th) reconnaissent l'antigène en association avec les molécules HLA de classe II. Ils ont un rôle de régulation de la réponse immunitaire et agissent par interactions cellule-cellule, ainsi que par des cytokines. Ils se répartissent en 2 types : les lymphocytes Th-1 qui activent les macrophages pour détruire le matériel phagocyté et les Th-2 qui aident les lymphocytes B à produire des anticorps.

Les lymphocytes T CD4 et T CD8 peuvent, après rencontre avec l'antigène, se transformer en cellules dites « mémoires », qui vivent longtemps et permettent une réponse beaucoup plus rapide et plus forte au prochain contact avec l'antigène.

## **Annexe 5 : Cytokines**

Les cytokines correspondent à des glycoprotéines qui agissent en tant que médiateurs entre les cellules et qui peuvent être membranaires, ou sécrétées suite à une stimulation. Il en existe une centaine, qui sont classées selon l'homologie des structures. Parmi les cytokines, on trouve : le TNF- $\alpha$ , les interleukines, les chimiokines et les interférons.

Chaque cytokine peut être synthétisée par plusieurs types de cellules et agir sur un grand nombre de cellules cibles. Les cytokines agissent selon différents modes d'action : autocrine, paracrine et endocrine.



**Différents modes d'action des cytokines.**

Les cytokines ne peuvent agir que par l'intermédiaire de récepteurs, dont certains se clivent après fixation et forment un récepteur soluble inhibant ainsi l'action de la cytokine.

**Rôles des cytokines les plus courantes :**

- Les chimiokines : ce sont de toutes petites cytokines qui ont pour rôle d'activer les cellules immunitaires, ainsi que de les recruter au site de l'inflammation.

- Le TNF- $\alpha$  : c'est la plus importante des cytokines pro-inflammatoires. Il agit au niveau du foie en induisant la synthèse des molécules de la phase aiguë de l'inflammation, et agit également au niveau de l'endothélium vasculaire en induisant la synthèse de protéines membranaires qui seront indispensables à la diapédèse (migration hors des capillaires) des cellules immunitaires.

- Les interleukines (IL) : ce sont des cytokines qui agissent comme médiateurs entre les leucocytes.

- Les interférons : ce sont des cytokines dont la production est induite suite à une infection virale, bactérienne, parasitaire ou à la présence de cellules tumorales. Ils ont pour principale action d'interférer avec la réplication virale, mais ils ont aussi une action antibactérienne et antiproliférative. Ils permettent également l'activation d'autres cellules immunitaires, telles que les cellules NK, les macrophages et les lymphocytes.

## **Annexe 6 : Classification des interférons**

Les interférons (IFN) regroupent une famille de protéines faisant partie des cytokines, et sont sécrétés par pratiquement tous les types cellulaires. Ils ont en commun une propriété antivirale. Les interférons sont également des médiateurs intercellulaires capables de moduler plusieurs fonctions biologiques majeures, comme le contrôle de la prolifération ou de la différenciation cellulaire et l'activation des cellules NK et des lymphocytes T cytotoxiques. Les interférons régulent également l'expression des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

### **Classification :**

Ils sont classés en divers groupes selon leur antigénicité :

- Les IFN alpha ( $\alpha$ ) et béta ( $\beta$ ) : constituent le groupe d'interférons de type I, ils ont la propriété d'être stables en milieu acide et présentent une activité antivirale.
- L'IFN gamma ( $\gamma$ ), ou interféron de type II, a une action purement immunitaire.

### **Interféron $\alpha$**

Cette dénomination englobe une vingtaine de protéines codées chacune par un gène distinct, situé sur le chromosome 9. Ces protéines ne sont pas glycosylées pour la plupart et présentent entre elles de très fortes homologies. L'interféron  $\alpha$  est sécrété par les cellules mononucléées (lymphocytes, monocytes).

### Interféron $\beta$

Il est synthétisé par les fibroblastes épithéliaux et endothéliaux. Il s'agit d'une molécule unique glycosylée de 20000 Da, dont le gène est également situé sur le chromosome 9.

### Interféron $\gamma$

Il correspond à l'interféron immun et il est sécrété uniquement par les lymphocytes T après stimulation antigénique. C'est une molécule glycosylée dont le gène est situé sur le chromosome 12.

### **Interféron de type III :**

Récemment, un nouveau groupe de cytokines a été découvert et nommé IFN- $\lambda$ , ou IFN de type III. Il existe trois cytokines dans ce groupe : l'IFN- $\lambda$ 1, l'IFN- $\lambda$ 2 et l'IFN- $\lambda$ 3.

En plus d'un rôle potentiel dans la défense antivirale, il a également été suggéré que l'IFN- $\lambda$  a une activité anti-tumorale. De plus, l'IFN- $\lambda$  semble avoir des fonctions immunomodulatrices.

### **Interféron pégylé ou recombiné :**

La pégylation de l'interféron consiste en son attachement à du polyéthylène glycol par une liaison covalente. Ce procédé a pour objectif principal de ralentir l'élimination de l'IFN et d'obtenir, avec une seule injection par semaine, des concentrations sériques d'IFN stables, permettant ainsi d'améliorer l'observance du traitement et la qualité de vie des malades.

Parallèlement à cet avantage pharmacocinétique, on obtient une diminution de l'immunogénicité, ce qui représente un avantage important compte tenu des possibilités de neutralisation par des anticorps anti-interféron.

Il en existe deux types : les IFN pégylés  $\alpha$ -2a et  $\alpha$ -2b, dont la structure est différente. En effet, l'IFN pégylé  $\alpha$ -2a est synthétisé par conjugaison de l'IFN  $\alpha$ -2a et d'un composé de polyéthylène glycol de poids moléculaire moyen de 40 kDa. Quant à l'IFN pégylé  $\alpha$ -2b, il résulte de la conjugaison d'une chaîne de polyéthylène glycol linéaire de 12 kDa à l'un des résidus histidine ou lysine de l'IFN  $\alpha$ -2b.

## **Annexe 7 : Immunité innée et immunité adaptative**

L'organisme dispose de deux systèmes de défense : l'immunité innée et l'immunité adaptative :

- L'immunité innée, encore appelée naturelle ou naïve, correspond à une réponse d'action immédiate, non spécifique de l'agent pathogène, non adaptative. Elle repose sur une distinction globale du soi et du non-soi. Cette distinction passe par le fait que les cellules de l'immunité innée expriment un ensemble de récepteurs (Pathogen Recognition Receptors ou PRRs) capables de reconnaître les motifs moléculaires associés aux pathogènes.

- L'immunité adaptative, ou acquise, est spécifique de l'antigène du fait que les cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes, portent un seul type de récepteur capable de reconnaître un déterminant antigénique (ou épitope). La réponse adaptative est limitée dans le temps à l'éradication de l'agresseur dont elle garde la mémoire.

Ainsi, l'immunité innée fournit une réponse immédiate en attendant que l'immunité acquise ne devienne opérationnelle. L'immunité innée repose sur des mécanismes humoraux (tels que le complément, les cytokines et les protéines de l'inflammation) et cellulaires (cellules à fonction phagocytaire ou lytique, telles que les polynucléaires, les cellules NK et les macrophages), et son activation constitue la réponse inflammatoire. Plus tardivement, après 96 heures, l'immunité adaptative entre en jeu, elle repose sur les lymphocytes B et T ; les lymphocytes B peuvent reconnaître les épitopes dans leur forme native, tandis que les lymphocytes T reconnaissent les épitopes sous forme de peptides et à condition qu'ils soient présentés par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

## **Annexe 8 : Système perforine/granzymes et système Fas**

Il existe deux mécanismes induisant la destruction d'une cellule cible par un lymphocyte T cytotoxique :

### **▪ Mort cellulaire induite par les perforines et les granzymes :**

Le cytoplasme des lymphocytes T cytotoxiques renferme des granules de stockage contenant des monomères d'une protéine appelée perforine, ainsi que diverses sérine-protéases appelées granzymes. A la suite de la formation du complexe « lymphocyte T cytotoxique / cellule cible », il y a exocytose des granules et déversement de leur contenu dans l'espace de jonction entre les deux cellules.

#### **- Action effectrice de la perforine :**

Lorsque les monomères de perforine entrent en contact avec la membrane de la cellule cible, elles subissent un changement conformationnel leur permettant de s'insérer dans la membrane de la cellule cible et elles se polymérisent pour former un grand nombre de pores cylindriques dans la région de formation du complexe « lymphocyte T cytotoxique / cellule cible ». Ces pores facilitent l'entrée des granzymes dans la cellule cible.

#### **- Action effectrice des granzymes :**

L'entrée des granzymes dans la cellule cible entraîne une fragmentation de l'ADN de la cellule cible, qui est observée dans les cinq premières minutes suivant le contact avec un lymphocyte T cytotoxique. Il s'agit d'une fragmentation typique de l'apoptose. Les granzymes activent donc une voie apoptotique au sein de la cellule cible.

▪ **Mort cellulaire induite par la voie du Fas :**

Le récepteur Fas est une protéine transmembranaire, membre de la famille des TNF, qui peut délivrer un signal de mort cellulaire lorsqu'il effectue des pontages par l'intermédiaire de son ligand naturel, le FasL, qui est présent sur la membrane des lymphocytes T cytotoxiques. Ainsi, l'interaction entre le FasL du lymphocyte et le Fas de la cellule cible déclenche l'apoptose.

## **Annexe 9 : Technique ELISA**

La technique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) est une technique immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps, grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps.

### **Test ELISA indirect :**

Ce test permet de doser des anticorps, il se réalise en 4 étapes :

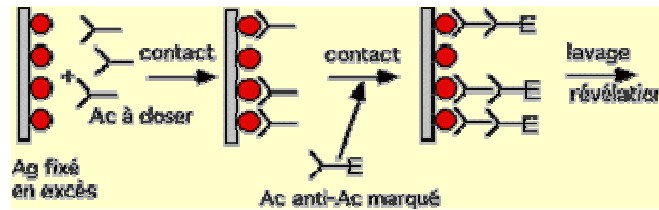
- Première étape : **fixation de l'antigène** : l'antigène connu, spécifique de l'anticorps recherché, est incubé sur une plaque de microtitration. L'antigène va se fixer de manière électrostatique au fond des puits, qui sont ensuite lavés pour enlever les antigènes non fixés.

- Deuxième étape : **fixation de l'anticorps à doser** : on incube notre échantillon à doser (sérum contenant l'anticorps). Les anticorps spécifiques vont se fixer aux antigènes. Un lavage des puits est nécessaire pour enlever les anticorps non fixés.

- Troisième étape : **fixation de l'anticorps de détection** : on incube un anticorps secondaire couplé à une peroxydase. Il s'agit d'un anti-IgG qui va reconnaître l'anticorps primaire. Un lavage des puits est nécessaire pour enlever les anticorps secondaires non fixés.

- Quatrième étape : **révélation des anticorps fixés** : on incube un substrat spécifique de l'enzyme qui, si la réaction est positive (présence de l'anticorps recherché), va être transformé et induire une coloration. L'intensité de la

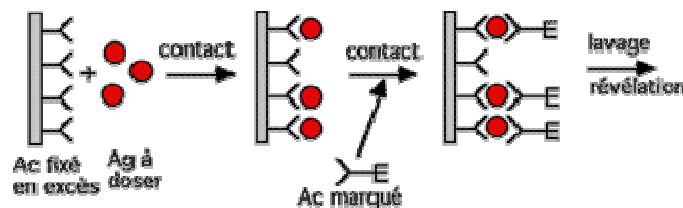
coloration est proportionnelle à la quantité d'enzymes présentes et donc à la concentration des anticorps recherchés.



### **Test ELISA de type Sandwich :**

Il s'agit du test inverse du précédent. Cette fois, c'est en fixant des anticorps dans les puits que l'on arrive à doser les antigènes présents dans la solution. Puis, comme précédemment, des anticorps secondaires couplés à une enzyme sont ajoutés et révèlent la présence ou l'absence d'antigènes.

Dans ce test, l'antigène se trouve entre 2 anticorps spécifiques (d'où le nom d'ELISA de type Sandwich) ; ainsi, l'utilisation de cette technique nécessite de posséder 2 anticorps monoclonaux reconnaissant des épitopes différents sur l'antigène.



## **Annexe 10 : Test de neutralisation de l'AgHBs**

Le test de neutralisation est une méthode robuste et indispensable de confirmation de la présence de l'AgHBs. Le principe est de saturer les déterminants antigéniques de l'AgHBs de l'échantillon par les anticorps anti-HBs en excès du réactif. L'AgHBs ne pourra donc plus se lier à l'anticorps immobilisé sur une phase solide.

Une réduction de la densité optique sera observée lors de la comparaison avec un échantillon où le réactif de neutralisation est remplacé par un contrôle diluant négatif ne contenant pas d'anticorps anti-HBs. Une diminution d'au moins 50% du signal (densité optique) est habituellement considérée comme étant nécessaire pour confirmer la présence de l'AgHBs. La neutralisation peut être problématique pour les sérums dont le titre d'AgHBs est faible, le test est alors considéré comme non valide.

Le test de neutralisation n'est pas obligatoire sur le plan légal, mais il est fortement recommandé.

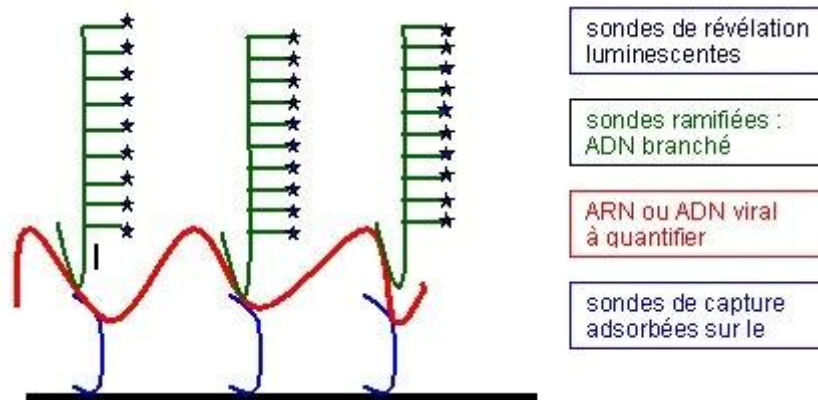
## **Annexe 11 : Méthodes de quantification de l'ADN du VHB**

### **Technique des ADN branchés :**

L'acide nucléique viral est adsorbé sur un support grâce à des sondes de capture, puis détecté grâce à des sondes ramifiées, sur lesquelles s'hybrident des sondes de révélation, sur lesquelles sont présentes des molécules lumineuses. Le signal lumineux est proportionnel au nombre de molécules d'acide nucléique viral adsorbées.

L'utilisation simultanée de nombreuses sondes ramifiées, complémentaires de différentes régions du génome viral cible, permet la détection de virus génétiquement très variables (HIV, HVC). Le grand nombre de molécules lumineuses en jeu permet une diminution du seuil de détection.

Cette méthode est couramment appliquée pour la détection de : l'ARN du VIH, l'ARN du VHC et l'ADN du VHB.



### **Technique de capture d'hybrides :**

L'ADN des cellules du frottis (ou du tissu «frais ») est dénaturé au contact de la soude, puis hybridé avec un mélange de sondes ARN spécifiques pour donner des molécules hybrides ADN/ARN. Les hybrides formés sont transférés dans une microplaque et capturés par des anticorps anti-ADN/ARN qui recouvrent les parois de la microplaque. D'autres anticorps anti-ADN/ARN conjugués à la phosphatase alcaline vont réagir avec les hybrides immobilisés. La microplaque est ensuite lavée pour éliminer le conjugué en excès. La phosphatase alcaline réagit ensuite avec un substrat chimioluminescent pour produire une lumière qui va être mesurée par un luminomètre et comparée au signal obtenu avec un témoin. Les résultats sont alors exprimés en unités relatives de lumière (URL).

### **Technique de PCR :**

La réaction de polymérisation en chaîne ou PCR permet d'amplifier in vitro une région spécifique d'un acide nucléique donné, afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'étudier, et ce, grâce à des amorces et à l'action d'une ADN polymérase.

Pour ce faire, une série de réactions permettant la réplication d'une matrice d'ADN double brin est répétée en boucle et les produits obtenus à la fin de chaque cycle servent de matrice pour le cycle suivant ; l'amplification est donc exponentielle.

Le déroulement de la PCR comporte 3 étapes :

- 1 - Une étape de **dénaturation** de l'ADN pour obtenir des matrices simple brin.

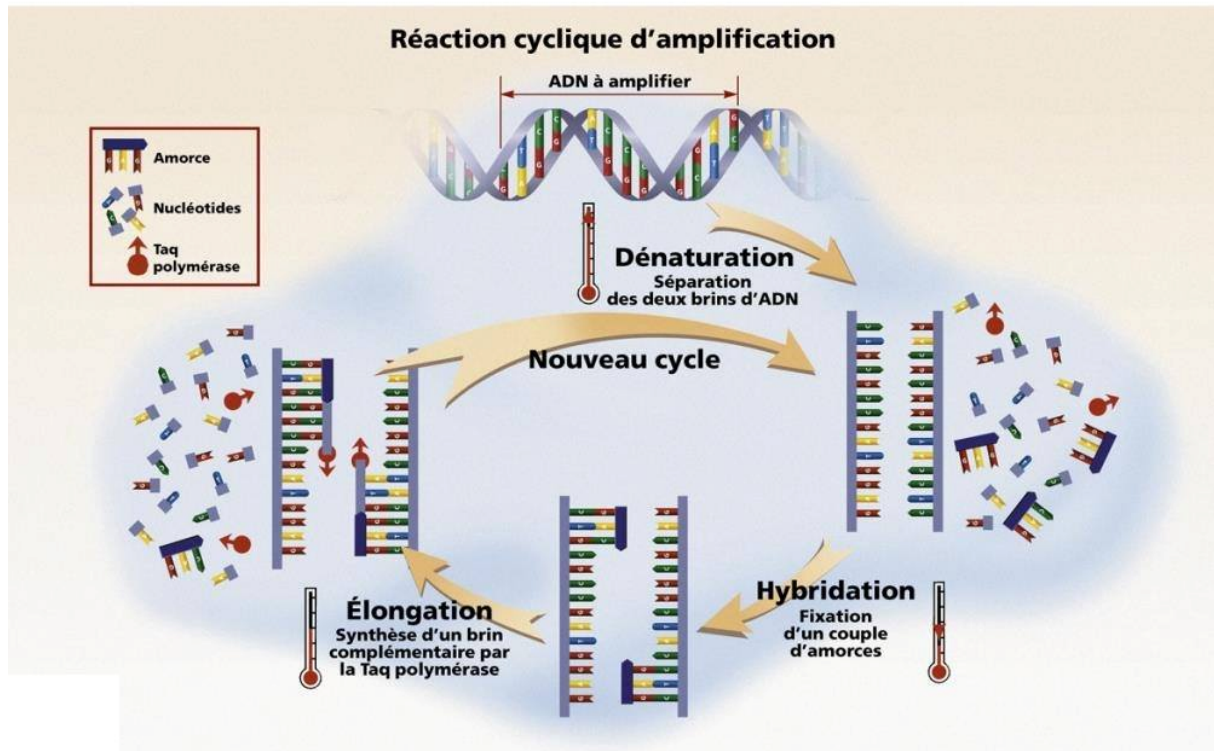
2 - Une étape d'**hybridation** consistant à borner et à amorcer la réplication de la séquence à amplifier à l'aide d'oligonucléotides amorces spécifiques.

3 - Une étape de **polymérisation** du brin complémentaire. A la fin de chaque cycle, les produits sont sous forme d'ADN double brin.

Ces 3 étapes sont effectuées à des températures différentes permettant de contrôler l'activité enzymatique. Pour effectuer ces transitions de températures, les microtubes contenant le mélange réactionnel sont placés dans un appareil programmable : un thermocycleur. La réaction PCR est extrêmement rapide et ne dure que quelques heures (2 à 3 heures pour une PCR de 30 cycles).

Pour amplifier l'ARN, une étape préliminaire de transcription inverse en ADN est indispensable avant la PCR ; elle est réalisée in vitro grâce à l'action d'une transcriptase inverse.

## L'amplification de fragments d'ADN *in vitro* : la PCR



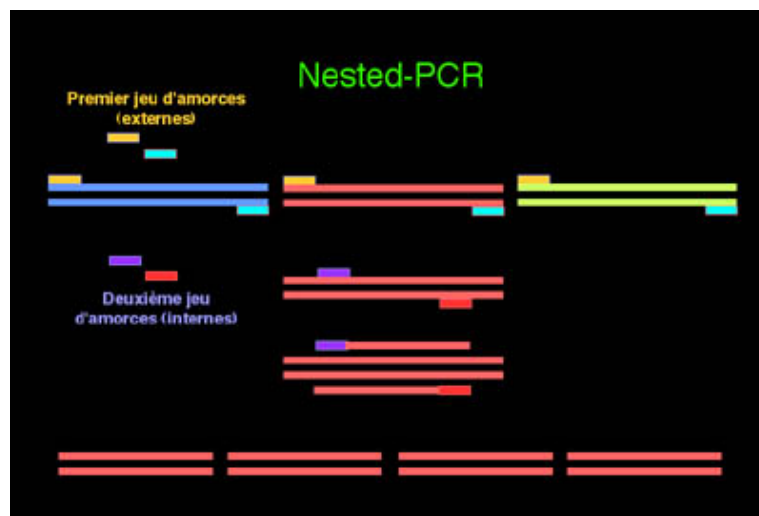
### PCR en temps réel :

Le principe de la PCR en temps réel repose sur la possibilité de suivre la quantité d'ADN présente dans la réaction à tout instant et non à la fin de la PCR et ce, grâce à l'utilisation de sondes fluorescentes fixées à l'ADN.

La quantité de fluorescence libérée est directement proportionnelle à la quantité de produits d'amplification synthétisés à chaque cycle de PCR, cette dernière étant corrélée à la quantité initiale d'ADN de la matrice originale. Les valeurs obtenues sont converties en résultats quantitatifs par comparaison à une courbe de calibration mémorisée, ou à la quantification d'un standard ajouté en concentration connue et amplifié en parallèle.

**PCR nichée (ou nested-PCR) :**

Cette technique se pratique, comme la PCR, avec un couple d'amorces externes pour 10 cycles d'amplification. A cette étape, on ajoute une ou deux amorces internes avant de prolonger l'amplification pour encore 25 cycles environ. Cette procédure permet le plus souvent d'obtenir l'amplification spécifique d'un seul fragment.



## **Annexe 12 : Techniques de géotypage**

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour différencier les géotypes du VHB. Le choix de la technique dépend de l'objectif des études menées.

### **1 - Séquençage et analyse phylogénétique :**

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

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

#### Principe de la technique de Sanger :

Dans un premier temps, il est nécessaire d'amplifier l'ADN cible par PCR, puis de le dénaturer afin d'obtenir un ADN simple brin. A l'aide d'une amorce spécifique et complémentaire du brin étudié (sens ou antisens), une ADN polymérase effectue alors la synthèse de l'ADN complémentaire à partir de cette amorce.

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

La réaction se faisant dans un seul tube, les ddNTP (ddATP, ddGTP, ddCTP et ddTTP) sont marqués à l'aide de fluorophores différents pour chaque ddNTP (fluorophores « quatre couleurs »). Lorsqu'un ddNTP est incorporé à la place d'un dNTP, l'ADN polymérase ne peut plus continuer sa polymérisation.

La réaction d'extension s'arrête (en effet, le didésoxyribonucléotide ne possède pas de groupe 3'-hydroxyle indispensable à la réaction de polymérisation de l'enzyme). Statistiquement, au cours de la réaction, pour chaque base de l'ADN cible, au moins une fois, un ddNTP complémentaire sera incorporé à la place d'un dNTP. Par conséquent, à la fin de la réaction, nous obtiendrons des fragments de tailles différentes. L'analyse de la réaction est ensuite effectuée.

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

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

#### Séquençage et VHB :

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

Il faut cependant se montrer prudent dans le choix de la région à analyser, étant donné que les résultats du génotypage varient selon les gènes séquencés. Si la région S est la plus fiable pour le génotypage, elle ne permet cependant pas de détecter les éventuelles recombinaisons entre les souches du VHB.

Les résultats du séquençage sont comparés à un arbre phylogénétique fait de 27 différentes séquences nucléotidiques pré-S/S enregistrées dans la GenBank.

## **2 - Analyse par polymorphisme de restriction (RFLP) :**

L'analyse par polymorphisme de restriction (Restriction Fragment Length Polymorphism : RFLP) repose sur la différence de taille d'amplicons du gène S après digestion enzymatique. Une étude a comparé les séquences du gène S et a identifié des sites de restriction spécifiques de chaque génotype.

Après une étape d'amplification, les séquences sont digérées par plusieurs endonucléases et les fragments obtenus sont séparés par électrophorèse. La taille des différents fragments est caractéristique de chaque génotype. Toute mutation portant sur la région analysée peut entraîner la suppression, ou la création d'un site de restriction et fausser les résultats du génotypage.

## **3 - Utilisation d'amorces spécifiques de type :**

Cette méthode repose sur l'existence d'une divergence intergroupe de la séquence nucléotidique au niveau d'une région conservée des gènes pré-S1/S. L'ADN du VHB est amplifié par PCR nichée : alors que les amorces utilisées lors de la première PCR permettent l'amplification de tous les génotypes de A à H, les amorces de la seconde PCR sont spécifiques de chacun. L'identification des génotypes est fondée sur la différence de taille des amplicons. Kirschberg et

al. ont développé une PCR multiplex, qui permet d'amplifier spécifiquement chacun des huit génotypes en une seule étape.

#### **4 - Hybridation sur support solide :**

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

Dans un premier temps, l'ADN du VHB est amplifié par PCR dans la région pré-S1. Ensuite, les produits de PCR sont mis en contact avec des sondes marquées, spécifiques de chaque génotype, fixées sur des bandelettes de nitrocellulose (LiPA), ou au fond des puits d'une microplaque (GSPA). Le résultat de l'hybridation est révélé par réaction colorimétrique.

#### **5 - Tests sérologiques :**

Des techniques sérologiques permettent également de sérotyper le VHB avec une certaine concordance avec le génotypage. Un panel d'anticorps monoclonaux dirigés contre 7 épitopes de la région pré-S2 permet de différencier les génotypes selon leurs réactivités antigéniques. Les protéines pré-S2 fixées au fond des puits d'une microplaque sont testées avec les anticorps monoclonaux marqués. Chaque génotype est caractérisé par une combinaison différente d'épitopes.

### **Annexe 13 : Mesure de la clairance de la créatinine**

La formule de Cockroft et Gault permet, de façon rapide et fiable, d'estimer la clairance de la créatinine lorsqu'on ne peut disposer des urines de 24 heures. Cette technique est fiable pour peu qu'on l'utilise sur des sujets adultes (20 à 100 ans), dont le poids est compris entre 50 et 75 kg.

Sa formule est la suivante :

$$Cl (H) = 1,23 \times P \times (140 - \text{Age}) / \text{Créat}_m$$

$$Cl (F) = 1,04 \times P \times (140 - \text{Age}) / \text{Créat}_m$$

Avec : H : Homme ; F : Femme ; Age en années ; P : Poids en Kg ; Créat<sub>m</sub> : Créatininémie en  $\mu\text{mol/l}$ . Le résultat est exprimé en ml/min.

Par ailleurs, un calculateur en ligne est disponible sur le lien suivant :  
<http://www.sfm.u.org/calculateurs/CCREAT.htm>



*REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES*

- [1] Sbai A, Baha W, Ougabrai H, Allalia T, Dersi N, Lazaar F, et al. Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B et l'évaluation des facteurs de risque au Maroc. *Pathol Biol.* 2012;60(5):65-9.
- [2] Soussan P, Le Pendeven C. Les difficultés d'interprétation du diagnostic virologique de l'hépatite B. *Revue française des laboratoires.* Février 2005;370:47-54.
- [3] Chevaliez S, Pawlotsky JM. Virological techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B and C. *Ann Hepatol.* 2009;8(1):7-12.
- [4] Vercoutère M. Hépatite B : une histoire sulfureuse [En ligne]. Novembre 2012 [cité le 13/04/2016]. Disponible à l'URL : <http://www.agoravox.fr/actualites/sante/article/hepatite-b-une-histoire-sulfureuse-126434>
- [5] Alter HJ, Blumberg B. Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen). *Blood.* 1966;27(3):297-309.
- [6] Derdabi O. Génotypes du virus de l'hépatite B : répartition géographique ; différents aspects et corrélations [Thèse]. Médecine: Rabat; 2010. 93 p.
- [7] Le Barbier-Sloma M, Rosenheim M. Vaccination contre l'hépatite B : actualisation sur la sécurité. *Antibiotiques.* 2006;8:248-54.
- [8] Pol S. Traitements des hépatites virales delta. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:384-7.

- [9] Kay A, Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution - Virus Research. 2007;127(2):164-76.
- [10] Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence : comparison of surface antigen subtypes. J Virol. 1988;69:2575-83.
- [11] Circulaire DGS/SD5C/DHOS/E2 no 2004-532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B.
- [12] Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. Nat Med. 1999;5:964-5.
- [13] Programme national d'immunisation : aspects pratiques de la vaccination [En ligne] . Ministère de la santé. 2013. Disponible à l'URL :  
[http://www.sante.gov.ma/Documents/Manuel\\_PNI\\_29Juin2013\\_VersionImprime\\_SIPAMA.pdf](http://www.sante.gov.ma/Documents/Manuel_PNI_29Juin2013_VersionImprime_SIPAMA.pdf)
- [14] Hépatite B aiguë [En ligne] . Institut de Veille Sanitaire. Juillet 2004. Disponible à l'URL :  
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatites-virales/Hepatite-B/Hepatite-B-aigue/Declaration-obligatoire>

- [15] Code de la santé publique : article R 31113-3, issu du décret n°99-362 du 6 mai 1999.
- [16] Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004;63:838-42.
- [17] Maylin S. Quantification de l'AgHBs : nouvel outil virologique pour la prise en charge de l'hépatite B chronique. *Revue francophone des laboratoires*. Décembre 2012;447:33-43.
- [18] Wagner A, Denis F, Ranger-Rogez S, Loustaud-Ratti V, Alain S. Génotypes du virus de l'hépatite B. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*. 2004;19(6):330-42.
- [19] Dryden KA, Wieland SF, Whitten-Bauer C, Gerin JL, Chisari FV, Yeager M. Native hepatitis B virions and capsids visualized by electron cryomicroscopy. *Mol Cell*. 2006;22:843-50.
- [20] Moradpour D, Negro F. Hépatite D : oubliée mais pas disparue. *Rev Med Suisse*. 2010;6:1656-9.
- [21] Gordien E. L'infection par le virus de l'hépatite Delta. Données françaises récentes. *Bull Epidémiol Hebd*. 2015;19-20:347-52.
- [22] Sbai A. Epidémiologie, génotypes et facteurs de risque de l'hépatite virale B au Maroc [Thèse]. *Biologie*: Rabat; 2012. 165 p.

- [23] 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;21:308-13.
- [24] Buffet C. Hépatite chronique virale B. *Revue française des laboratoires*. Décembre 2003;358:31-7.
- [25] Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol*. 2007;13:48-64.
- [26] Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1750-8.
- [27] Bouthry E, Pivert A, Ducancelle A, Lunel-Fabiani F. Quantification de l'antigène HBs : intérêts et limites dans le suivi des patients infectés par le virus de l'hépatite B. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. 2012;27:332-8.
- [28] Antona D, Letort MJ, Larsen C, Lévy-Bruhl D. L'infection par le virus de l'hépatite B : une maladie sexuellement transmissible. *Bull Epidemiol Hebd*. Juillet 2011;26-28:307-10.
- [29] Bronowicki JP. L'infection nosocomiale par le virus de l'hépatite B : un risque à ne pas méconnaître. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30:1346-8.

- [30] Bacq Y, Gaudy-Graffin C, Marchand S. Prévention de la transmission materno-infantile du virus de l'hépatite B. *Arch Pediatr*. 2015;1-8.
- [31] Antona D, Denis F, Faliu B, Guerin N, Hirtz F, Urcun JM, et al. Rapport du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Risque de contamination horizontale au sein de collectivité d'enfants en cas de présence d'un porteur du virus de l'hépatite B (VHB) et opportunité de vacciner la population contact. Septembre 2005.
- [32] Lucifora J. Etude de la réplication du virus de l'hépatite B et de la réponse intracellulaire à l'infection virale [Thèse]. *Biologie cellulaire*: Lyon; 2008. 300 p.
- [33] Bertoletti A, Gehring AJ. The immune response during hepatitis B virus infection. *J Gen Virol*. 2006;87:1439-49.
- [34] Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19:593-601.
- [35] Massard J, Benhamou Y. Traitement de l'hépatite chronique B chez les patients co-infectés par le VIH. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32:S20-4.

- [36] Surveillance des accidents exposants au sang dans les établissements de santé français. Réseau AES-Raisin, France – Résultats 2013- 2014. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 94 p. Disponible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2016/Surveillance-des-accidents-avec-exposition-au-sang-dans-les-etablissements-de-sante-francais>
- [37] Zou H. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HbsAg-positive mothers. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):e18-25.
- [38] Ould Mohamed El Agheb M, Grange JD. Prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B. *Pan Afr Med J.* 2015;20:316.
- [39] Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathol Biol.* 2010;58:273-77.
- [40] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. March 2015.
- [41] Cunha C, Tavanez JP, Gudima S. Hepatitis delta virus: A fascinating and neglected pathogen. *World J Virol.* 2015;4(4):313-22.
- [42] Romeo R, Perbellini R. Hepatitis delta virus: Making the point from virus isolation up to 2014. *World J Hepatol.* 2015;7(22):2389-95.

- [43] Agence de la santé publique du Canada. Rapport sur l'hépatite B et l'hépatite C au Canada : 2012. Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses. Agence de la santé publique du Canada; 2016.
- [44] Bekondi C. Aspects cliniques et épidémiologiques des infections à virus de l'hépatite B en République Centrafricaine [Thèse]. Génomique: Nancy; 2008. 156 p.
- [45] Diarra B. Caractérisation moléculaire des génotypes du virus de l'hépatite B (VHB) chez les donneurs de sang du centre régional de transfusion sanguine de Ouagadougou, Burkina Faso [Thèse]. Biologie moléculaire et génétique moléculaire appliquées: Ouagadougou; 2013. 56 p.
- [46] Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife*. 2012;1:e00049.
- [47] Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F. Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology : strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology*. 2014;147:48-64.
- [48] Mazet AA. Etude des souches du virus de l'hépatite B dans les compartiments sérique et leucocytaire chez des patients présentant une infection B occulte et chez des témoins [Thèse] . Biologie - Sciences - Santé: Limoges; 2006. 166 p.

- [49] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350:1118-29.
- [50] Terrier B, Pol S, Thibault V, Gottenberg JE, Cacoub P, Groupe d'étude et de recherche en médecine interne et maladies infectieuses sur le virus de l'hépatite C (GERMIVIC). Prise en charge du risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients traités par immunosuppresseurs et immunomodulateurs en médecine interne : données de l'enquête REACTI-B et proposition d'un algorithme de prise en charge. *Rev Med Interne*. 2012;33:4-12.
- [51] Terrier B, Cacoub P. Virus de l'hépatite B, manifestations extrahépatiques immunologiques et risque de réactivation virale. *Rev Med Interne*. 2011;32:622-7.
- [52] Chikhi M. Place de la quantification de l'antigène HBs dans la prise en charge de l'hépatite B chronique [Thèse] . Médecine: Rabat; 2016. 77 p.
- [53] Pol S. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Presse Med*. 2006;35:308-16.
- [54] Charkaoui N. Hépatite B et grossesse : revue de la littérature [Thèse]. Médecine: Rabat; 2010. 93 p.
- [55] Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries. *Journal of Hepatology*. 2011;55:183-91.

- [56] Elyounssi M. Evaluation de la fibrose hépatique dans la prise en charge de l'hépatite B et C : apport de Fibrotest-Actitest® [Thèse]. Médecine: Rabat; 2014. 99 p.
- [57] Biomnis. Hépatite B. 2012. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. Disponible à l'URL : [http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HEPATITE\\_B.pdf](http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HEPATITE_B.pdf)
- [58] Elaboudi S. Indications et résultats du traitement par Entecavir des hépatites virales B chroniques [Thèse]. Médecine: Rabat; 2015. 97 p.
- [59] Ratbi S. Aspects thérapeutiques et évolutifs de l'hépatite virale B chronique [Thèse]. Médecine: Rabat; 2012. 109 p.
- [60] Diallo H. Suivi clinique et biologique de l'hépatite chronique B sous traitement traditionnel : COCHLOSPERMUM TINCTORIUM [Thèse]. Médecine: Bamako; 2009. 86 p.
- [61] Chevaliez S. Nouveaux outils pour le diagnostic et le suivi des hépatites virales chroniques. Revue francophone des laboratoires. Février 2011;429 bis:48-50.
- [62] Catrice M. Prévention de l'hépatite B dans les populations migrantes originaires de zones de forte endémie : Afrique subsaharienne et Asie [Thèse]. Médecine: Paris; 2009. 194 p.
- [63] Emilie C. Actualités sur le VHB. OptionBio. Mars 2009;414:16-7.

- [64] Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection : epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev.* 2006;28:112-25.
- [65] Kramvis A, Kew M, François G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine.* 2005;23:2409-23.
- [66] Cortès-Mancera FM, Navas MC. Papel del genotipo y variantes precore/core del virus de la hepatitis B en el curso clínico y el tratamiento. *Infectio.* 2008;12:201-16.
- [67] Touré PS, Diop MM, Lô G, Sow-Sall A, Da Veiga JA, Sarr MM, et al. Intêret du FibroScan® et des marqueurs biologiques de la fibrose hépatique, chez des sénégalais porteurs chroniques du virus de l'hépatite B faiblement répliatifs. *J. Afr. Hepatol. Gastroenterol.* 2015;10(1):14-20.
- [68] Frulio N, Trillaud H. Elastographie ultrasonore hépatique. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle.* 2013;94:531-49.
- [69] Emile C. Les marqueurs non invasifs de fibrose hépatique. *OptionBio.* Mars 2013;487:23-4.
- [70] Lebossé F, Zoulim F. Vers de nouveaux concepts thérapeutiques pour vaincre les hépatites B chroniques. *Presse Med.* 2016;45:1-3.
- [71] Haddouch M. Traitement de l'hépatite virale B : profil marocain [Thèse]. Médecine: Rabat; 2012. 107 p.

- [72] Marcellin P. Le traitement a un impact positif sur l'évolution à long terme de l'hépatite chronique B. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34:S99-102.
- [73] Cherradi Y. Impact thérapeutique des génotypes de l'hépatite virale B : étude prospective à propos de 27 malades [Thèse]. Médecine: Rabat; 2011. 91 p.
- [74] Zeba TA. Co-infection des virus des hépatites B et C au Burkina Faso : Prévalence, marqueurs viraux et caractérisation moléculaire [Thèse]. Biologie moléculaire: Ouagadougou; 2012. 143 p.
- [75] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-85.
- [76] Pol S, Sogni P. Traitement de l'hépatite chronique B : observance et tolérance. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34:S142-8.
- [77] Yuen MF, Lai CL. Hepatitis B in 2014: HBV research moves forward-receptors and reactivation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(2):70-2.
- [78] Block TM, Rawat S, Brosgart CL. Chronic hepatitis B : A wave of new therapies on the horizon. *Antiviral Res.* 2015;121:69-81.
- [79] Yan H, Liu Y, Sui J, Li W. NTCP opens the door for hepatitis B virus infection. *Antiviral Res.* 2015;121:24-30.

- [80] Asselah T, Lada O, Marcellin P. Résultats des essais thérapeutiques dans l'hépatite chronique B. *Antibiotiques*. 2010;12:42-54.
- [81] Vallet-Pichard A, Pol S. Prise en charge de l'infection par les virus des hépatites B ou C chez l'insuffisant rénal chronique. *Nephrol Ther*. 2015;11(6):507-20.
- [82] Chen HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification : Why and how to use it in 2011 – A core group report. *J Hepatol*. 2011;55(5):1121-31.
- [83] Doerig C, Sahli R, Telenti A, Moradpour D. Prévention et prise en charge de la résistance antivirale dans l'hépatite B chronique. *Rev Med Suisse*. 2009;5:203-8.
- [84] Rapport de recommandations 2014: Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. EDP sciences, Paris, 2014.
- [85] Kahloun A, Bourlière M, Zoulim F. Bithérapie par analogues dans le traitement de l'hépatite chronique B : de novo ou en cas d'échec. *Gastroentrol Clin Biol*. 2010;34:S126-35.
- [86] Villeneuve JP, Barbeau D. Chronique de l'hépatite B. *Le Médecin du Québec*. 2012;47(4):45-9.

- [87] Direction générale de la Santé, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Edition 2012. Saint-Denis : Inpes, coll. Varia, 2012 : 448 p.
- [88] Fouquet A, Jambon AC, Canva V, Bocket-Mouton L, Gottrand F, Subtil D. Hépatite B et grossesse. Partie 1. Treize questions pratiques en période anténatale. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2016;45(6);531-9.
- [89] Sogni P. Grossesse et hépatites virales B et C. Presse Med. 2015;44(6):654-9.
- [90] Abiteboul D, Pellissier G, Tosini W, Bouvet E. Risques infectieux et prévention des accidents exposant au sang et aux liquides biologiques. Revue Francophone des Laboratoires. 2010;426:71-7.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 291

سنة : 2016

## **التهاب الكبد الفيروسي ب: مستجدات التشخيص والعلاج**

### **أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**الآنسة: صوفيا تازي**

المزودة في: 31 مارس 1990 بفاس

### **لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** VHB - AgHBs - انترفرون ألفا - نظائر نيكليوتيدية ونيكليوزيدية - VHD.

#### **تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيسة ومشرفة

أعضاء

السيدة: سكيبة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيد: عبد القادر لعتريس

أستاذ في علم الصيدلة