

SOMMAIRE

Liste des Abréviations

Introduction

Partie I : Etude théorique

Chapitre I : Généralité

1. Définition
2. Structure du virus
3. Epidémiologie
4. Mode de transmission

Chapitre II : Evolution de l'infection par le VHB

1. Hépatite aiguë
2. Hépatite fulminante
3. Portage chronique
4. Evolution typique des marqueurs d'une hépatite B chronique;

Chapitre III : Traitement de l'infection par le VHB :

1. Traitement curatif
2. Indication thérapeutique de l'hépatite B chronique
3. Moyens thérapeutiques
4. Traitement préventif

Conclusion partielle

Résultats d'étude chez des porteurs actifs de l'AgHBe

- Résultats d'étude chez des porteurs actifs de l'AgHBe positif
- Résultats d'étude chez des porteurs actifs de l'AgHBe négatif

Partie II : Etude pratique

Chapitre I : Méthode d'étude

1. Matériel et méthode d'étude
2. Tableaux récapitulatifs des paramètres étudiés
3. Evaluation du taux d'ALAT et de PCR sous traitement
4. Evaluation des effets secondaires sous traitement

Chapitre II : Résultats

1. Répartition
2. Répartition virologique et histologique
3. Répartition biologique
4. Répartition selon les effets secondaires

Chapitre III : Discussion

1. Paramètres épidémiologique
2. Paramètres histologique, virologique et biologique
3. Réponse thérapeutique
4. Analyse du profil des bons répondeurs

conclusion partielle

Conclusion générale

Bibliographie

LISTE DES ABREVIATIONS

A	Activité
ADN	Acide désoxyribonucléique
AC	Anticorps
AgHBc	Antigène de capside
AgHBe	Antigène de l'enveloppe
AgHBs	Antigène de surface
ALAT	Alanine aminotransférase
ARN	Acide ribonucléique
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CccDNA	ADN circulaire covalentiellement clos
F	Fibrose
GB	Globule Blanc
Hb	Hémoglobine
IFN-α	Interféron –alpha
ISRE	<i>Interferon Stimulated Response Element</i>
Kb	Kilobase
MCP	Mutant précore
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORF	<i>Open Reading frame</i>
PBF	Ponction biopsie fibrose ?
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PEG-INF	Interféron pégylé
PG	Pegasys
PN	Polynutrophiles
Pq	Plaquettes
S	Semaine
VHB	Virus de l'hépatite B
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VP	Viraféron PEG

INTRODUCTION

Le mot hépatite veut dire inflammation du foie. Cette inflammation est causée soit par des substances toxiques, soit, et c'est la majorité des cas, par des virus qui, dès leur introduction dans le sang, atteignent le foie, pénètrent dans les cellules (hépatocytes) et s'y multiplient. Le système qui assure les défenses de l'organisme s'attaque alors aux virus en détruisant les cellules infectées, c'est ce qui provoque l'inflammation du foie.

Le symptôme le plus connu d'une inflammation aiguë du foie est la jaunisse ou l'ictère (la peau, les muqueuses et le blanc de l'œil se colorent en jaune, les urines sont brun foncé, les selles par contre se décolorent).

A ce jour, un total de cinq virus provoquant une infection ciblée et une inflammation du foie ont été identifiés chez l'homme, et sont désignés par les lettres A, B, C, D, E. Ces virus de l'hépatite se distinguent les uns des autres par des propriétés caractéristiques. Les différences sont importantes en ce qui concerne la voie de leur transmission et de leur agressivité. Les différentes formes d'inflammation du foie (hépatites) sont désignées par les mêmes lettres que les virus qui en sont responsables. Parmi les différents agents des hépatites virales, le virus de l'hépatite B (VHB) est le plus répandu, il est une cause importante de morbidité et de mortalité dans le monde.

Malgré la disponibilité d'un vaccin efficace, l'hépatite B chronique demeure un problème de santé publique à l'échelon mondial. En effet, en raison de l'absence de généralisation de la vaccination de masse, mais aussi de la possibilité d'échappement viral à la vaccination, du fait de la variabilité du génome viral, il persiste à l'heure actuelle environ 370 à 400 millions de personnes porteurs chroniques du virus de l'hépatite B dans le monde (1). Le nombre de décès consécutifs à une infection par ce virus est

estimé par l'organisation mondiale de santé (OMS) de 1 à 2 millions par an. De ce fait cette organisation range le virus de l'hépatite B, au même titre que le VIH parmi les dix principaux tueurs par maladies infectieuses. (Environ 50 - 100 fois plus virulent que le VIH). (2)

Ces porteurs chroniques sont exposés à un risque important de développer une hépatite chronique active, une cirrhose, puis un carcinome hépatocellulaire qui pose ainsi un problème de santé considérable, particulièrement dans les pays en développement qui sont souvent des zones de forte endémie.

Par ailleurs, le but de notre travail est d'étudier l'efficacité ainsi que la tolérance de l'Interféron pégylé chez une petite cohorte de 12 patients porteurs chroniques de l'hépatite B, suivis régulièrement en consultation spécialisée au service de médecine-E (Pr. BENAÏSSA) du CHU IBN SINA de Rabat. Les patients avaient des lésions histologiques d'hépatite chronique et un ADN virale B détectable dans le sérum, et ils ont reçu de l'Interféron

α 2a : (Pégasys) 180 μ g/semaine ou (Viraféron) 2 à 2,5 μ g/kg/semaine sur une période de 12 mois.

Le critère principal du jugement était la réponse à terme (réponse à la fin du traitement) ; par la négativation ou la baisse significative du taux d'ADN viral et des transaminases (réponse virologique et biochimique).

Ainsi notre travail se divise en deux parties :

Une première partie comportant une étude théorique sur le virus de l'hépatite B et une deuxième partie pratique comportant le matériel d'étude suivis des résultats et de la discussion.

PREMIERE PARTIE

ETUDE THÉORIQUE

La découverte du VHB, survenue par hasard, mais d'une très grande utilité, de « l'antigène Australie » (antigène de surface du VHB), faite par Blumberg, Alter et Vinich (1965) et le fait que l'on soit parvenu à distinguer la maladie le virus de l'hépatite A de celle causée par le VHB. Les percées subséquentes dans les domaines de la virologie, de la sérologie et de biologie ont permis une compréhension de plus en plus approfondie du VHB, de l'infection à VHB et de ses manifestations cliniques.

Chapitre I : Généralité

1. Définition :

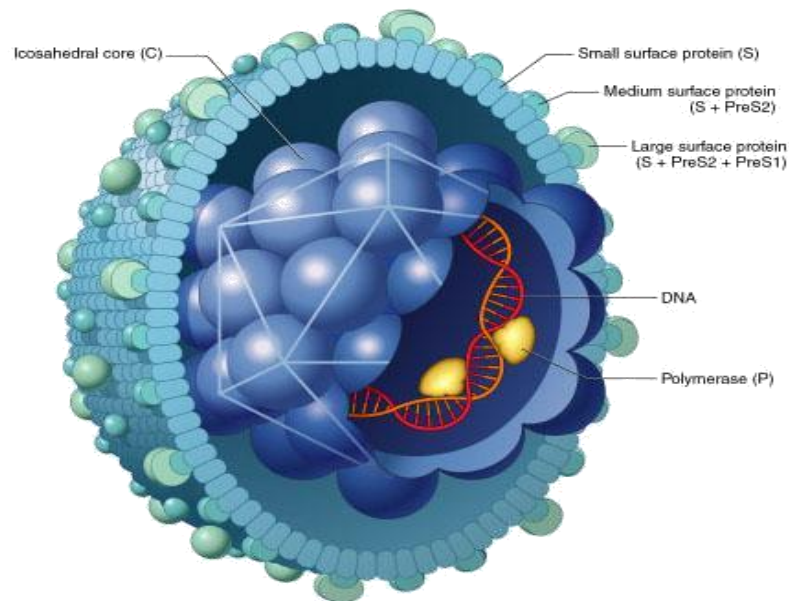
L'hépatite B est une maladie du foie due à un virus à ADN de la famille des hepadnavirus. Ce virus, responsable de l'hépatite B (Hepatitis B virus (HBV)), a été précisément identifié en 1970. Ce virus est responsable d'une infection aigue avec risque de passage à la chronicité.

Dès lors cette épidémie n'a pas cessé de se propager dans le monde entier et de poser ainsi un problème de santé considérable.

2. Structure de virus :

▪ Particule virale :

Le VHB est le prototype de la famille des Hepadnaviridae et appartient au genre Orthohepadnavirus. La particule infectieuse (ou particule de Dane) est une structure à symétrie icosaédrique, enveloppée, faisant entre 42 et 47 nm de diamètre (figure 1). Elle peut être libérée du virion par traitement par des solvants et des détergents exposant alors

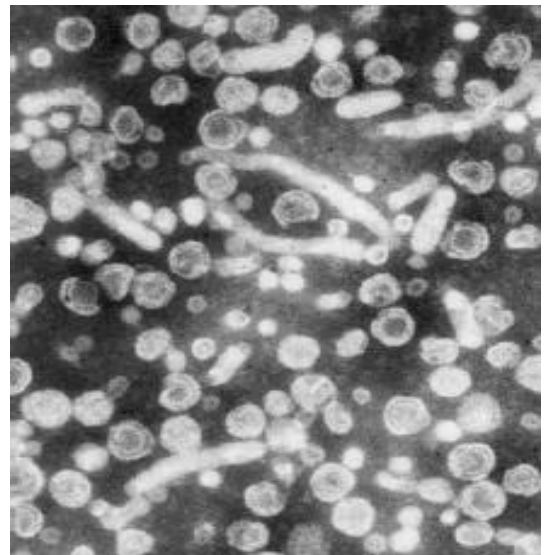


(A)

Figure I : (A) Représentation schématique de la particule virale du VHB.

(B) **Les trois types de particules virales présentes dans le plasma d'un sujet infecté par le VHB, en microscopie électronique à transmission.** Le virion complet (v) est constitué d'une enveloppe entourant une capsid qui contient l'ADN viral et l'ADN polymérase ; les billes (b) et les filaments (f) représentent des particules d'enveloppe produites en excès, non infectieuses

Sources : (A) © 2002 James A. Perkins
(B) www.nejm.org(1)



(B)

Figure I : Structure et expression du génome de HBV.

l'antigène de core appelé antigène HBc, l'antigène Hbe, l'ADN viral, l'ADN polymérase et une protéine kinase. La quantité de virus présent dans le sérum d'un sujet infecté est variable, dépassant parfois 10^9 particules/ml mais elle est quelquefois très faible, voire non détectable. La nucléocapside contient le génome du virus et la polymérase core, d'environ 27 nm de diamètre et composée principalement d'une phosphoprotéine couramment appelée hepatitis B core Antigen (HBcAg) ou protéine C (3).

▪ **Organisation génomique :**

Le génome du VHB est un ADN circulaire relâché partiellement bicaténaire de 3.2 kb (brin L ou brin négatif complet), et de 2.7 à 2.8 kb (brin S ou brin positif incomplet). Il a une extrémité 5' conservée et une extrémité 3' variable. Ce génome est extrêmement compact puisque toute la séquence est codante, y compris les régions régulatrices. Les 4 ORF distincts se chevauchent largement et sont orientés dans le même sens (4). (figure II)

Le génome permet l'expression de quatre transcrits (représentés en bleu) codant pour les différentes protéines virales à partir de 4 ORF : L'ORF C code pour l'AgHBe (Pré-C+C) et la protéine de core (C) ; L'ORF P pour la polymérase ; l'ORF S pour les différentes protéines d'enveloppe (S, préS1 et préS2) ; et l'ORF X pour la protéine transactivatrice. (Tableau I)

Le VHB a un mode de réplication très particulier (figure II). En effet, après pénétration dans la cellule hôte, le brin positif est complété par la polymérase. Cet ADN double brin sert alors de matrice pour la synthèse des ARN subgénomiques (2,1 et 2,4 kb) et de l'ARN pré génomique (ARNpg = 3,5 kb). Ces derniers codent pour la protéine de core et la polymérase, puis sont encapsidés avec la polymérase qui, par son activité de reverse

Code	Encodes	Protéines
S	Enveloppe	Pré-S1, pré-S2 et AgHBs
C	Core	Protéine précurseur du Pre-core, AgHBc et AgHBe
P	Polymérase	Polymérase ADN VHB
X	Protéines X	protéine X 1, protéine X 2

Tableau I : Protéines de VHB.

transcriptase, les recopie pour synthétiser le génome viral (brin ADN négatif complet puis une partie du brin positif).

Ces ARN 3,5 kb sont les seuls à contenir toute l'information. Ils ont une double fonction. Ce sont eux qui servent donc de modèle «ARN pré-génome», pour la réplication. Ils servent aussi d'ARNm destinés à être traduits d'une part en polymérase, et d'autre part, dans un autre cadre de lecture, en protéines de la capsid HBc et HBe.

Les ARN 2,4 kb et 2,1 kb seront traduits en protéines d'enveloppe HBs. Il est plus difficile de mettre en évidence un ARN (qui devrait être d'environ 0.7 kb) correspondant à l'ORF X. Il faut toutefois remarquer que les 3 ARN 3,5, 2,4 et 2,1 kb contiennent cette séquence X (21).

Il existe huit génotypes distincts du VHB, ainsi que de nombreux sérotypes.

- **Réplication du VHB :**

Le VHB infecte les hépatocytes de façon préférentielle. Après interaction avec son récepteur cellulaire, le virus pénètre dans le cytoplasme de l'hépatocyte où il subit un phénomène de déshabillage. La réplication de ce virus est tout à fait étonnante. Elle a été étudiée chez un virus apparenté, celui de l'hépatite du canard de Pékin. Habituellement, l'ADN des virus à ADN (de même que l'ADN de nos cellules) est répliqué directement pour donner de nouvelles molécules d'ADN.

Dans le cas du virus de l'hépatite B, il apparaît une forme ARN intermédiaire. L'ADN viral entre dans le noyau (mais non dans l'ADN de l'hépatocyte). La Première étape consiste en la formation d'un ADN circulaire covalentiellement clos (cccDNA). Cette circularisation covalente implique, entre autre, un allongement du brin court (+). Le cccDNA est

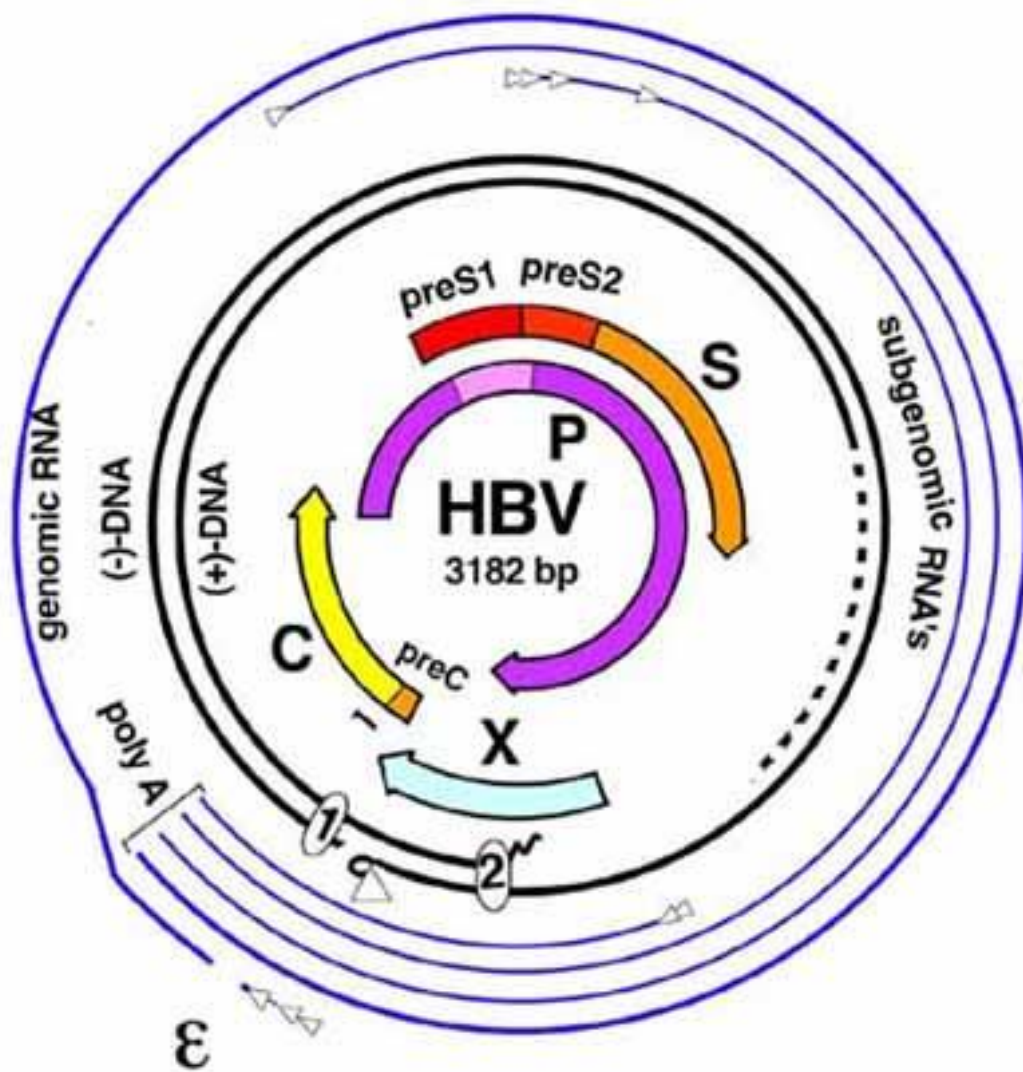


Figure II : Structure et expression du génome de HBV (6).

transcrit en ARN par l'ARN polymérase de l'hépatocyte, puis la traduction en protéines virales s'effectue (figure III).

L'ARN considéré comme intermédiaire de réplication ou (ARN pré-génome) ainsi que l'ADN polymérase vont se retrouver recouverts d'une capside.

L'ADN polymérase, qui fonctionne ici comme la rétrotranscriptase des rétrovirus recopie l'ARN en un ADN monobrin (-). L'ARN modèle est hydrolysé, et un deuxième brin d'ADN (+), complémentaire du premier, commence à être synthétisé. Cette copie complémentaire n'aura généralement pas le temps d'être terminée. La synthèse est en effet interrompue dès que la capside sera recouverte par l'enveloppe. Ceci explique que le deuxième brin soit donc plus court, et que sa longueur soit variable.

Le génome viral est transporté vers le noyau où il est transformé en ADN super-enroulé (ADNccc), cet ADN viral extrachromosomique est la matrice de la transcription des ARN messagers viraux qui sont traduits en protéines virales. Les capsides virales formées pourront soit être recyclées vers le noyau pour amplifier la formation initiale d'ADN super-enroulé, soit être enveloppées.

3. Epidémiologie :

Le virus de l'Hépatite B est responsable d'une endémie mondiale majeure. C'est un véritable problème de santé publique. On estime que plus de la moitié de la population du globe a été, est ou sera en contact avec le virus (8).

Le virus de l'hépatite B est un virus ubiquitaire, mais à prévalence variable selon les pays :

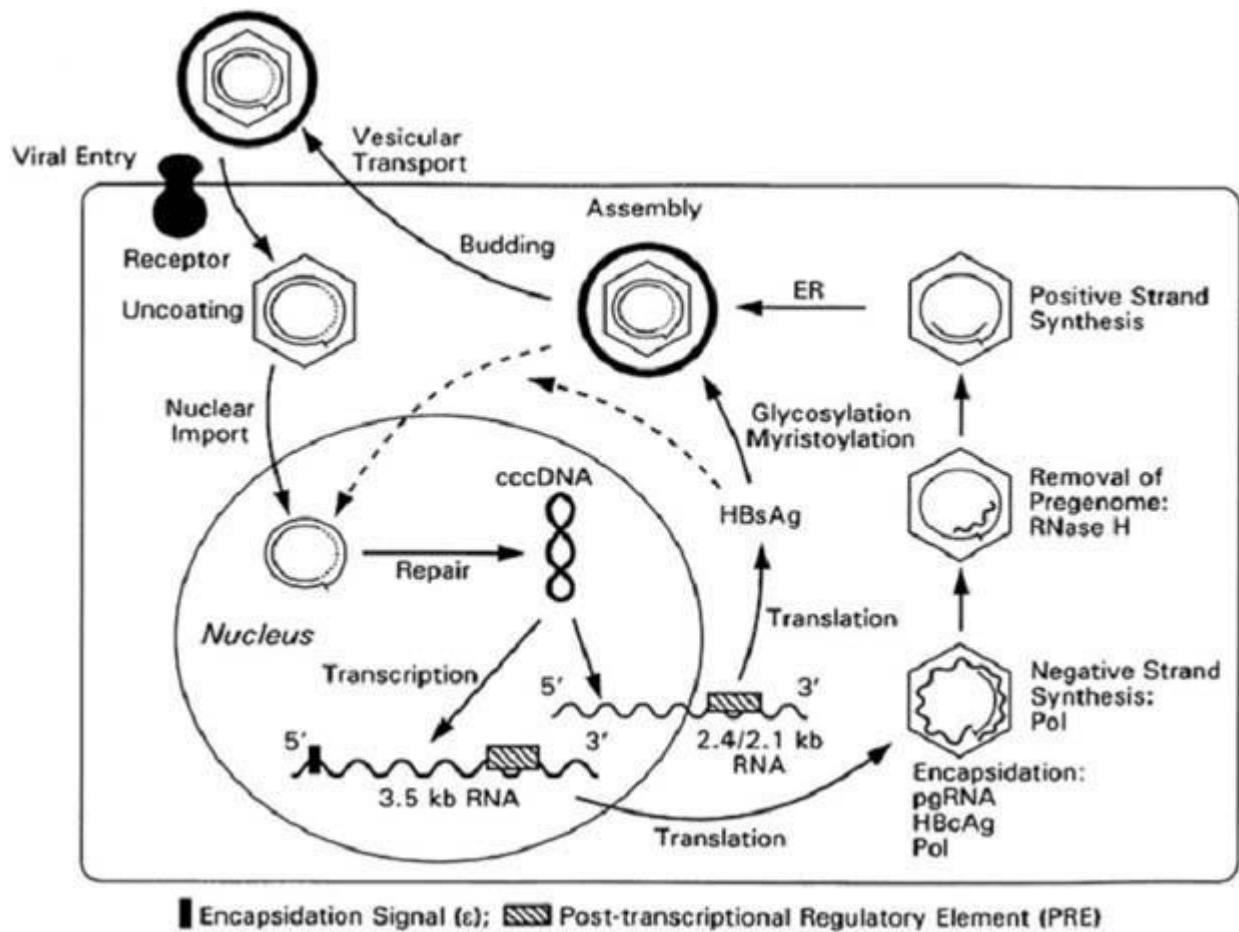


Figure III: Représentation schématique du cycle réplcatif du VHB.

- **Répartition épidémiologique mondiale : (9, 20, 16)**

Il existe schématiquement 3 zones épidémiologiques d'après le taux du portage chronique de l'antigène Hbs (Ag Hbs) dans la population adulte.

- **une zone de très forte prévalence** : (zone de forte endémicité 8 à 20% d'Ag Hbs) :

Chine, Asie du sud-est, Afrique subsaharienne. L'infection chez l'enfant y est fréquente.

- **une zone de moyenne prévalence** : (zone d'endémicité moyenne 2-7% d'Ag Hbs) :

Bassin méditerranéen, Moyen-Orient, Amérique du sud, Europe de l'Est. La contamination a lieu à tous les âges de la vie.

- **une zone de basse prévalence** : (zone de faible endémicité 2% d'Ag Hbs) :

Europe de l'ouest, Amérique du nord, Australie. Les porteurs du virus sont surtout des adultes et l'infection est rare chez l'enfant.

- **Répartition épidémiologique au Maroc**

Le Maroc représente une zone de prévalence intermédiaire (environs 2%). Les résultats d'une étude en cours à l'Institut Pasteur du Maroc 2005 ont montré une prévalence de 1,78% chez 6299 patients testé.

- **Répartition épidémiologique au Sénégal**

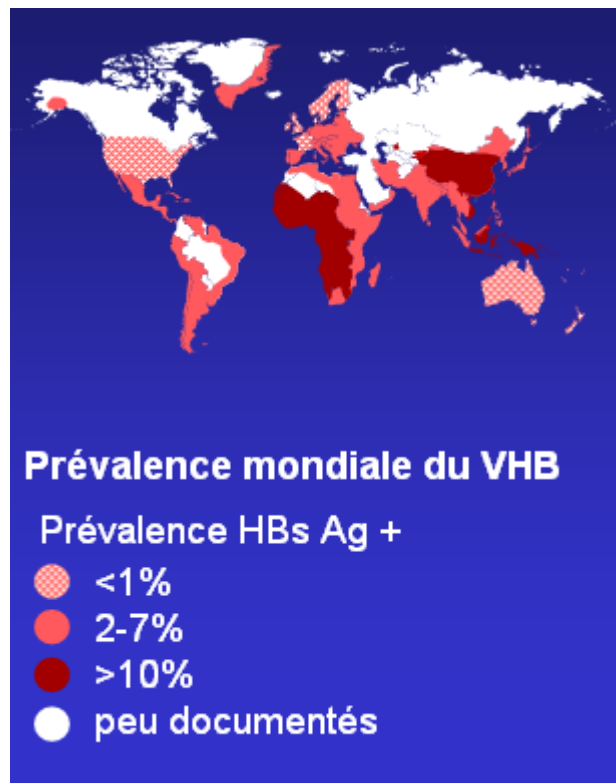


Figure IV : Distribution géographique des porteurs chroniques du VHB (2).

Génotype	Zones de prédominance
A	Europe, USA, Afrique Centrale
B	Taiwan, Japon, Indonésie, Chine, Vietnam
C	Asie , Taiwan, Corée, Chine, Japon, Vietnam
D	Région Méditerranéenne, Inde
E	Afrique de l'ouest
F	Amérique latine
G	France, US
H	Amérique centrale et du Sud

Tableau II : Les génotypes du VHB et leur distribution géographique (7).

4. Mode de transmission : (14, 13)

L'hépatite B est une maladie infectieuse extrêmement contagieuse. Le virus est présent dans de nombreux liquides et sécrétions des individus infectés. Cette large diffusion de virus dans l'organisme permet de rendre compte des modalités de transmission du VHB. De ce fait on distingue plusieurs voies de transmission :

▪ **Voies de transmission fréquentes** : l'exposition percutanée ou des muqueuses à des liquides organiques infectieux

➤ **Transmission sanguine** : C'est dans le sang que l'on trouve les titres les plus élevés du VHB.

- Transfusion (don de sang non screené en Ag HBs)
- Piqûres souillées par sang infecté
- Toxicomanie avec échange de matériel contaminé (seringue, aiguille,...)
- Tatouage et piercing en cas d'utilisation de matériel non stérilisé
- Utilisation de la brosse à dents, du rasoir, de coupe-ongles ou autres d'une personne infectée
- Contamination lors d'un acte dentaire, en cas de non respect des normes de stérilisation.

➤ **Transmission sexuelle** :

- Rapports de pénétration vaginale ou anale ou rapports bucco-génitaux (dans ce sens il faut noter que les personnes qui ont des partenaires multiples sont plus à risque que des personnes avec une vie sexuelle stable)
- Transmission du virus d'un homme infecté à une femme est environ trois fois plus grande que dans le sens inverse.

Ce mode de transmission est fréquent partout dans le monde, mais il est particulièrement important voire croissant dans les pays de faible endémie.

➤ **Transmission mère enfant :**

- la transmission mère enfant ne se fait pas in vitro par passage trans-placentaire, mais par contact avec le sang et les sécrétions génitales lors du passage dans la filière vaginale au cours de l'accouchement. Elle peut également se faire par contacts rapprochés entre mère enfant au cours des premiers jours de la vie (lait, sueurs, larmes, etc.).

Ce mode de transmission est dominant dans certains pays à forte endémie. Le risque de transmission à l'enfant est de l'ordre de 85 à 95 % en présence de marqueurs de répllication virale. Il est de l'ordre de 10 à 30 % en leur absence (14).

➤ **Transmission nosocomiale :**

- Le virus de l'hépatite B est probablement le meilleur exemple de virus hématogène à transmission nosocomiale, car il est impliqué dans des infections nosocomiales concernant à la fois le personnel de santé et les patients. Dans une étude canadienne publiée en 2001, 1.6% des hépatites B pourraient avoir une origine nosocomiale (5).

- **Voies de transmission minimales :**

- Lors d'une hémodialyse ;
- Lors d'un traitement par des dérivés sanguins chez les hémophiles par exemple ;
- Greffes d'organes ;
- Par le baiser, à condition qu'il y ait une effraction cutanée susceptible de favoriser la pénétration du virus (maladie de la muqueuse, brûlure, etc...) ;
- Par une morsure de personne à personne.

▪ **Autres voies de transmission :**

- **Salive ;**
- **Liquide céphalo-rachidien ;**
- **Contact avec les membres de la maisonnée.**

Il n'y a aucun risque de transmission dans le cas de projection du sang d'un porteur de virus qui frappe une surface de peau intacte.

Chapitre II : Evolution de l'infection par le VHB

L'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aigue plus ou moins sévère, voire fulminante, et une hépatite plus ou moins active avec un risque plus ou moins élevé d'évolution vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire.

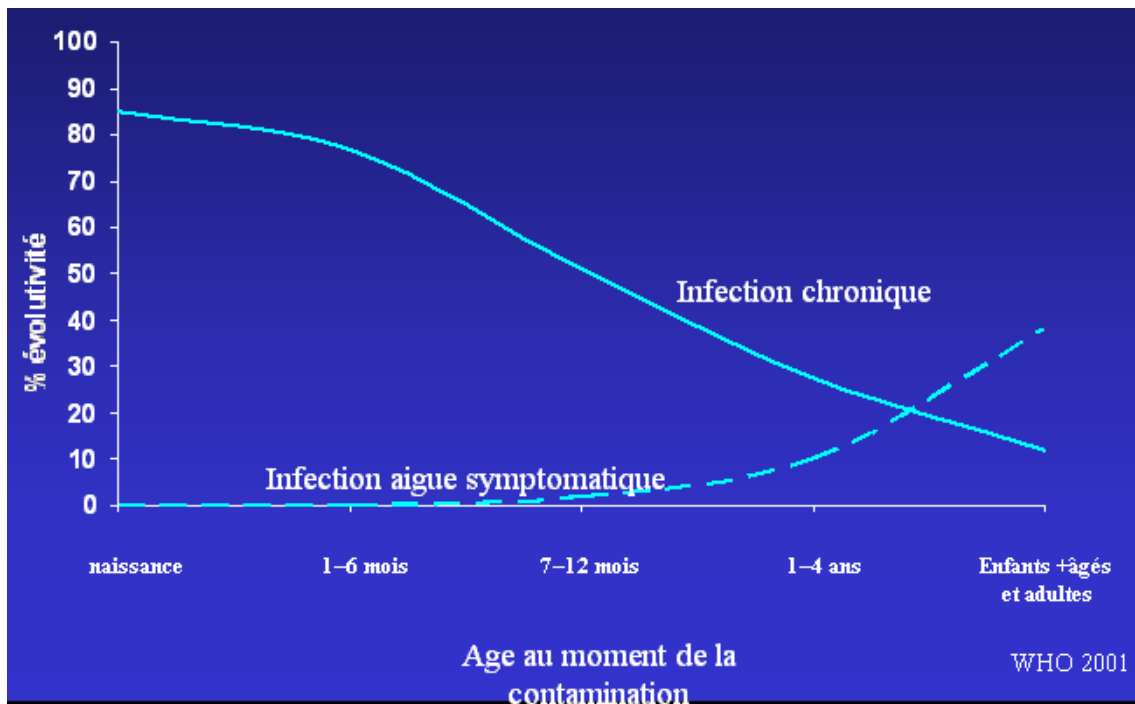


Figure V: Evolution de l'infection par le VHB en fonction de l'âge au moment de la contamination (16).

1. Hépatite aigue:

Quand l'infection par le VHB est récente, *on parle d'hépatite aigue.*

La phase aigue survient six à douze semaines après la contamination.

La proportion de cas symptomatiques de l'hépatite aigue B augmente avec l'âge alors que le risque de passage à une infection chronique diminue (17). En effet lorsqu'elle a lieu à la naissance ou durant la petite enfance, l'infection par le VHB entraîne en règle générale une hépatite aigue asymptomatique mais reste associée à un risque élevé d'évolution vers une infection chronique (90 % à la naissance à 30 % à 4 ans) (18).

Inversement, lorsqu'elle a lieu après 5 ans, l'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aigue symptomatique (30% à 50 % des cas) qui est associée à un risque faible d'évolution vers une infection chronique (5 à 10 %). Dans la très grande majorité des cas l'hépatite aigue est bénigne évoluant vers la guérison spontanée qui confère une immunité définitive (90 à 95 % des cas chez l'adulte). Cependant dans 5 à 10 % des cas restants, cette hépatite aigue n'aboutit pas à l'élimination du virus mais conduit au portage chronique de celui-ci (19). (figure VI)

2. Hépatite fulminante :

L'hépatite aigue peut dégénérer dans de rare cas, *on parle alors d'hépatite fulminante.*

L'hépatite fulminante survient 1 fois sur 1000 (1 fois sur 100 chez l'adulte), et entre (0.1 % et 1 % des cas symptomatiques). Il s'agit d'une destruction massive du foie (insuffisance hépatocellulaire et une encéphalopathie hépatique) qui n'assure plus ses fonctions multiples, et cela peut conduire à des troubles de la conscience, puis au coma. L'évolution en l'absence d'une transplantation hépatique en super – urgence, est mortelle dans 90 % des cas en quelques jours, voire en quelques heures. En cas de guérison, elle se fait sans séquelles (19). (figure VI)

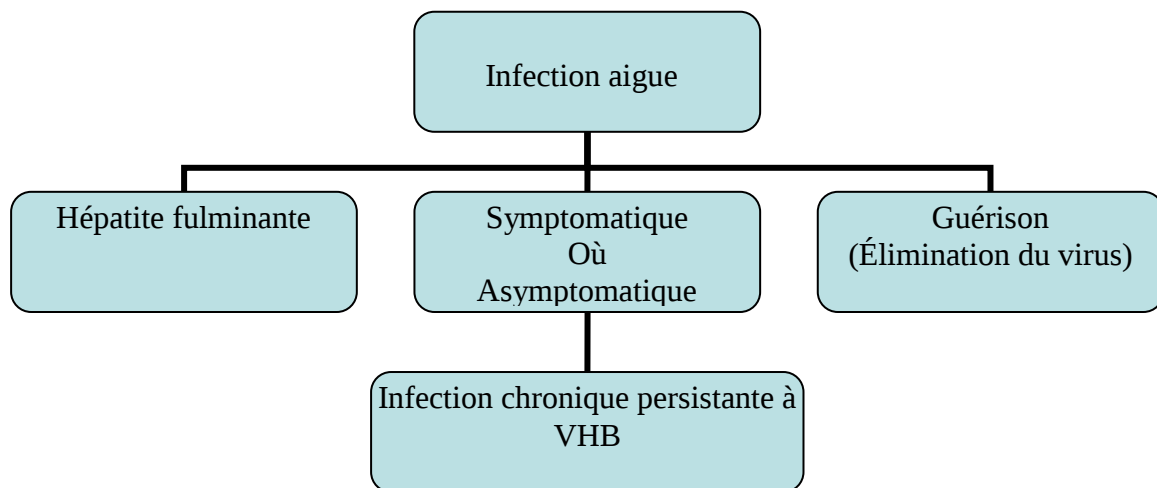


Figure VI: L'évolution de l'infection aigue à VHB (20)

3. Portage chronique : (19,22)

L'infection chronique est définie par un antigène Hbs positif persistant au-delà de 6 mois. Cela signifie qu'après la phase de contamination et d'infection aiguë, l'organisme n'a pas réussi à éliminer le virus.

Parmi les porteurs chroniques du VHB, on distingue deux situations:

- Les patients porteurs inactifs d'Ag Hbs (autrefois désignés par le terme de porteur sains qui était faussement rassurant) ou porteurs Asymptomatiques (23).
- Les patients atteints d'une hépatite chronique. (figure VII)

- **Porteurs chroniques inactifs de l'Ag Hbs :**

Un tiers des porteurs chroniques de l'Ag Hbs. Il s'agit de sujets chroniques porteurs asymptomatiques du VHB qui n'ont pas de marqueur de réplication active et aucun signe de maladie hépatique (le virus est dans le foie mais n'entraîne pas de lésions hépatiques).

Ces sujets ne développent pas à priori d'hépatite chronique à VHB mais leur statut de porteurs de l'Ag Hbs doit faire redouter une réactivation virale en cas de maladie ou de traitement induisant une immuno-suppression (9).

- **Hépatite virale B chronique :**

Les porteurs chroniques ont environ 2 chances sur 3 de présenter une hépatite chronique active. L'hépatite chronique active est une maladie hépatique (réaction inflammatoire au niveau du foie) évoluant en 3 phases successives:

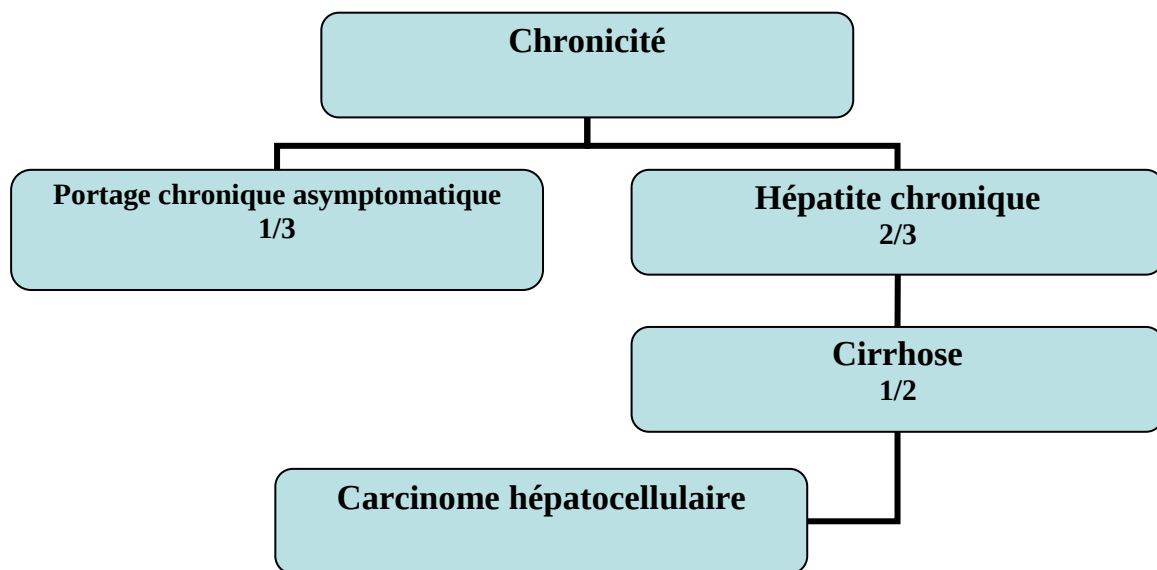


Figure VII: L'évolution du porteur chronique à VHB (20).

➤ **Tolérance immunitaire :**

Cette phase dure plusieurs années (1 à 15 ans), avec une forte réplication virale active, (grande quantité d'ADN VHB détectable dans le sérum) et une faible activité de l'hépatite chronique (transaminases normales ou sub-normales et lésions histologiques hépatiques de nécroses et d'inflammation absentes ou minimales). (Figure IV)

➤ **Réaction immunitaire ou Immuno- élimination :**

Cette phase dure quelques semaines à quelques mois. Elle survient lorsque la réaction immunitaire du malade devient suffisante pour détruire les hépatocytes infectés. Elle est caractérisée par une réplication virale modérée (quantité modérée d'ADN VHB dans le sérum) et une forte activité de l'hépatite chronique (transaminases élevées et lésions histologiques marquées). C'est à cette phase, si elle se prolonge, que peuvent apparaître la fibrose et les lésions irréversibles de cirrhose, prédisposant à la survenue d'un carcinome hépatocellulaire. Dans cette situation il est alors impératif de proposer un traitement antiviral afin d'empêcher l'évolution vers la cirrhose. (Figure IV)

➤ **La phase non répllicative ou phase de latence ou de rémission :**

Elle survient lorsque la phase d'immuno- élimination a été efficace et a conduit à l'arrêt de la réplication virale, avec disparition des marqueurs viraux et l'apparition de l'Ac anti-HBe (5 – 10 % des cas /an).

Les signes d'agressivité histologique disparaissent. Pendant cette phase, essentiellement lorsqu' une cirrhose s'est constituée au cours des phases précédentes, le risque majeur est l'apparition d'un cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire). le carcinome hépatocellulaire survient avec une incidence annuelle de l'ordre de 4-5 % exceptionnellement, cette phase peut évoluer vers une guérison avec élimination de l'Ag Hbs (1 % de cas /an) qui pourront parfois diminuer et disparaître au fil du temps. (Figure VIII)

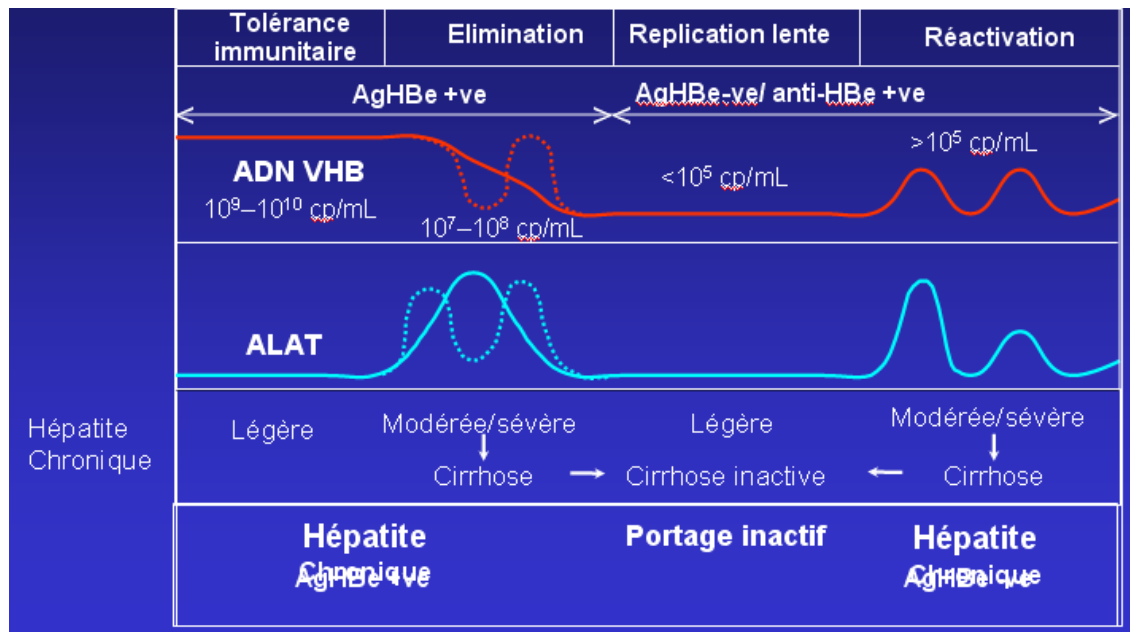


Figure VIII : Les différents phases de l'infection par le VHB (2)

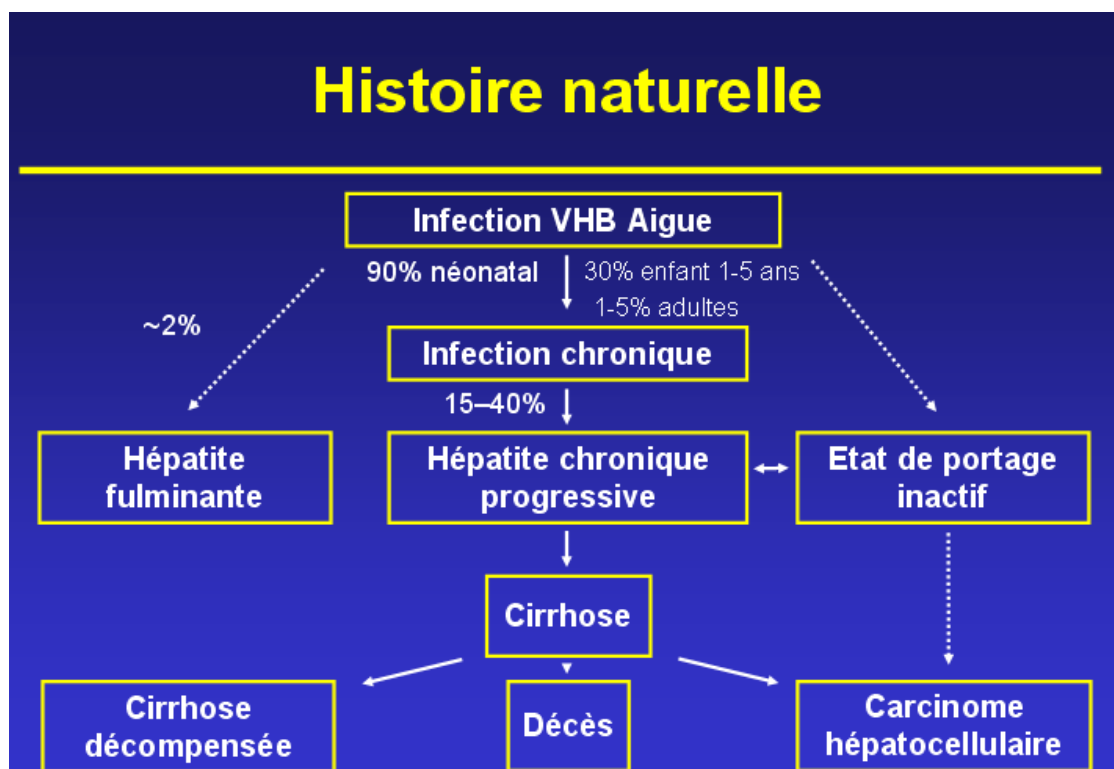


Figure IX : Histoire naturelle de l'infection par le VHB chez l'adulte (18).

4. Evolution typique des marqueurs d'une hépatite B chronique: (18, 27)

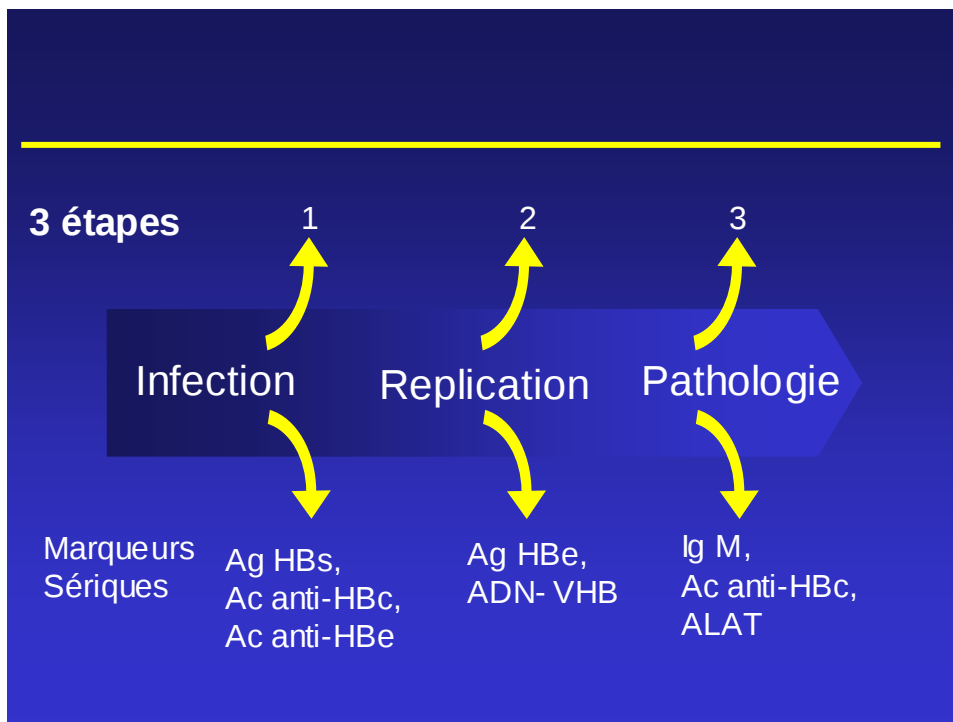


Figure IV: Diagnostic de l'infection par le VHB: Marqueurs Sériques.

▪ **Evolution de l'hépatite B aigue:**

Après un délai de 4 à 12 semaines suivant le contage, l'Ag Hbs devient détectable dans le sérum parfois 2 à 4 semaines avant les signes biologiques (élévation des transaminases) ou cliniques (ictère). Il persiste en générale 1-2 mois.

Les antiHBc apparaissent peu de temps après l'Ag HBs. Leur présence révèle une réponse de l'organisme à l'infection mais elle n'a aucune signification évolutive. Ces anticorps se retrouvent dans la fraction gM durant la primo-infection, et leur existence peut se prolonger. Ils sont présents seuls pendant la période intermédiaire. La présence de l'Ag HBe signe la réplication virale, il disparaît avant l'AgHBs.

La guérison de l'hépatite est annoncée par la normalisation des transaminases, la disparition de l'Ag HBs et de l'Ag HBe avant l'apparition de l'Ac anti-Hbe, puis l'Ac anti –HBs qui peut persister ou disparaître après quelque années. Dans ce cas, la trace sérologique de l'infection est seulement la persistance d'Ac anti HBc totaux isolés. (Figure X)

A Acute self-limiting HBV infection

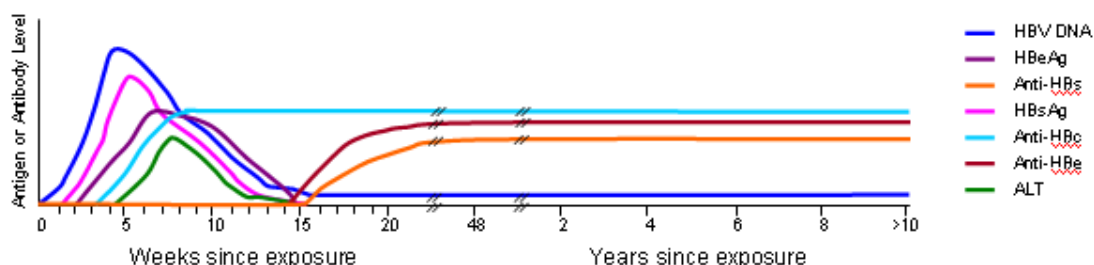


Figure X: Evolution de l'infection vers l'hépatite b aigue (28).

▪ **Evolution de l'hépatite virale B chronique :**

La persistance d'Ag HBs six mois après l'hépatite aigue définit le portage chronique du VHB. Trois situations du portage chronique sont possibles :

- L'Ag Hbe et l'ADN du VHB sont présents tandis que les Ac anti Hbe ne sont pas détectables : Il s'agit d'une hépatite virale B chronique liée à un virus «sauvage» avec répllication virale active.
- L'Ag Hbe est absent, tandis que les Ac anti-Hbe sont présents ou parfois également absents, et l'ADN du VHB est présent : Il s'agit alors d'une hépatite virale B liée à un virus «mutant pré c», avec répllication virale active.
- L'ADN du VHB est absent parallèlement, l'Ag Hbe est toujours absent et les Ac anti –Hbe sont présents : Le malade est un porteur chronique du VHB répliquant. (Figure XI)

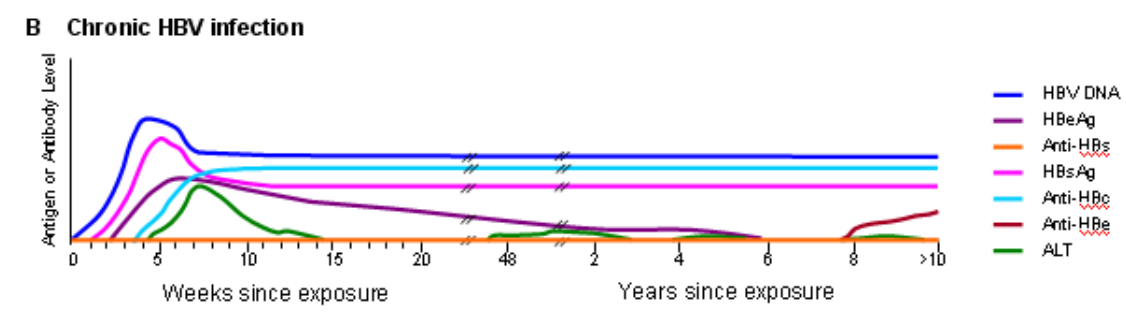


Figure VIII: Evolution vers l'hépatite B chronique (29).

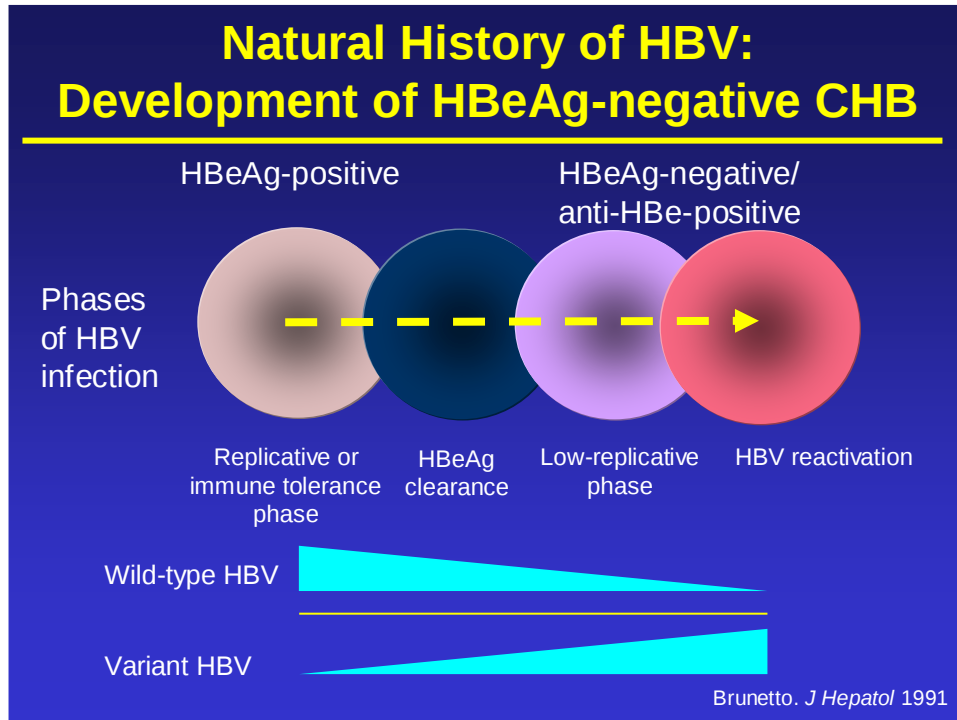


Figure IX : La mutation du virus sauvage au virus mutant pré C.

Chapitre III: Traitement de l'infection par le VHB :

L'hépatite B continue à représenter un objectif majeur de santé publique ainsi qu'un défi thérapeutique. Les conceptions thérapeutiques ont considérablement évolué au cours des dernières décennies en raison d'une meilleure connaissance de la maladie et du virus.

Le traitement de VHB a pour objectifs:

→ d'obtenir une clairance de l'antigène HBs et une séroconversion anti-HBs (l'objectif le plus ambitieux)

→ de supprimer la réplication VHB efficacement et durablement (l'objectif le plus réaliste)

→ de réduire l'inflammation hépatique et d'arrêter ou de retarder la progression de la fibrose, et ce faisant d'empêcher le développement de complication de la cirrhose, d'éviter une décompensation, un carcinome hépatocellulaire et le décès de cause hépatique (29).

1. Traitement curatif :

▪ Traitement de l'hépatite B aigue :

La majorité des cas d'hépatite B aigue guérissent spontanément et sans séquelles et ne nécessitent pas de traitement antiviral (90-95 %). Dans ce sens la prise en charge thérapeutique est essentiellement symptomatique. Le repos strict et le régime alimentaire particulier ne sont pas nécessaire mais les boissons alcoolisées sont interdites. Les prescriptions médicamenteuses doivent être proscrites, en particulier :

- Les immunosuppresseurs et les corticoïdes car ils risquent de favoriser le passage à la chronicité.
- Les médicaments à clairance hépatique dont les sédatifs car leur accumulation, en cas d'insuffisance hépatocellulaire, est responsable de

l'apparition de troubles neuropsychiques qui pourraient faire porter à tort le diagnostic d'une hépatite fulminante.

- Les contraceptifs oraux

La guérison doit être contrôlée à trois et six mois par le dosage des transaminases, de l'AgHBs et de l'ADN viral (30).

▪ Traitement de l'hépatite fulminante:

L'hépatite virale B fulminante doit être prise en charge dans le service de réanimation du fait de l'encéphalopathie hépatique, dans le but de maintenir la balance hydrique et l'état circulatoire et respiratoire, de contrôler les hémorragies, de corriger l'hypoglycémie et de traiter les autres complications du coma en attendant la régénération hépatique et la rétrocession des troubles.

Le seul traitement curatif efficace est la transplantation hépatique permettant la survie de 60 % des malades qui est aussi indiquée en cas de cirrhose sévère. Le problème majeur de cette transplantation est la récurrence de l'infection sur le greffon en cas de répllication virale active avant la transplantation (11).

▪ Traitement de l'hépatite B chronique :

les patients porteurs inactifs, tolérants ou ayant une hépatite minime, ne courent pas a priori de risque immédiat d'aggravation de leur maladie et peuvent se permettre d'attendre un éventuel traitement efficace ultérieur.

Par ailleurs, le traitement de l'hépatite B chronique active a connu récemment une avancée significative avec le développement de nouveaux analogues nucléosidiques et nucléotidiques (notamment la lamivudine et l'Adéfovir) qui représentent une alternative thérapeutique à l'utilisation de l'interféron alpha. En effet, ces molécules offrent la possibilité d'une administration orale et d'une très bonne tolérance. Cependant leur

indiscutable efficacité est limitée par des phénomènes de rechute à l'arrêt du traitement. Le développement de nouvelles stratégies antivirales, reposant sur l'utilisation de nouveaux inhibiteurs de la transcriptase inverse et /ou d'immunomodulateurs (Interféron pégylé), semble à moyen terme indispensables pour le contrôle de l'infection virale B (7).

2. Indication thérapeutique de l'hépatite B chronique :

Chez des patients infectés chroniquement par le VHB, l'indication thérapeutique dépend essentiellement des lésions histologiques et des paramètres biochimiques et virologiques pour déterminer la phase évolutive de l'infection.

En effet quelque soit le traitement envisagé, PEG-INF ou lamivudine, la réponse dépend du degré d'activité de la maladie évaluée par l'activité des aminotransférases et le score histologique ainsi que le taux d'ADN sérique du VHB (PCR) :

- Les malades ayant une activité des aminotransférases (ALAT) élevées > 5 fois la normale (N), et des lésions d'activité modérées ou sévères et un taux d'ADN-VHB > 10 000 copies d'ADN viral /ml, font suspecter une hépatite chronique active et, ont une probabilité de réponse prolongée de 50 %.
- A l'inverse, les malades ayant une activité des aminotransférases basses (inf 2N) des lésions histologiques minimales, un ADN-VHB < 10 000 copies/ml font suspecter une hépatite B chronique inactive, ont une probabilité de réponse prolongée < 10 %.

Il est d'autant plus logique de réserver le traitement aux malades qui ont une hépatite B chronique réellement active que dans le cas d'une hépatite B chronique inactive ou minime. Chez de tels malades, le traitement sera indiqué en cas d'augmentation de l'activité des

aminotransférases confirmées éventuellement par une nouvelle ponction biopsie hépatique (33).

3. Moyens thérapeutiques :

Les médicaments actuellement autorisés en Europe pour le traitement du VHB comprennent les INF alpha2a et alpha2b et l'INF Pégylé (PEG-INF)-alpha-2a, la lamivudine, et l'adefovir. Tous ces médicaments ont une activité Antivirale, et l'interféron possède de plus des effets immunomodulateurs.

Les médicaments en cours de développement actifs uniquement contre le VHB comprennent l'entecavir, la clévodine la télbivudine et un certain nombre d'autres molécules (29).

▪ les analogues nucléosidiques et nucléotidiques :

analogues Nucléosidiques	analogues Nucleotidiques
• Approuvés – Lamivudine (LAM) – Entecavir (ETV) • Phase III – Emtricitabine (ETC) – Telbivudine (LdT) • Phase II – Clevudine (LFMAU) – Elvucitabine (L-Fd4C) – Valtorcitabine (Val-LdC) – Amdoxovir – Racivir – Alamifovir	• Approuvés – Adefovir dipivoxil (ADV) – Tenofovir (HIV)

Therapy For Hepatitis B

Approved Treatment Options in 2005

Antiviral therapies

- Lamivudine
- Adefovir
- Entecavir (US only)



- Antiviral
- Maintenance therapy

Immune-based therapies

- Conventional IFN α
- Peginterferon alfa-2a (40KD)



- Immunomodulatory and antiviral
- Finite treatment duration

Figure XII : Les médicaments autorisés pour le traitement d'hépatite B.

Figure XIII : Les structure chimiques des principaux analogues de nucléosides .(34)

➤ les analogues nucléosidiques et nucléotidiques disponibles sur le marché :

Actuellement les analogues nucléotidiques et les analogues nucléosidiques qui sont utilisés pour le traitement de l'hépatite B chronique sont la LAMIVUDINE et L'ADEFORVIR Doprivoxil.

- LAMIVUDINE :

Il est commercialisée sous les noms : **zefflix***, **Epivir-HBV***, **Heptovir***, **Heptodin**

⇒ Structure :

Il s'agit d'un analogue nucléosidique appartenant à une famille des composées avec une configuration lévogyre (L) non naturelle. Les composés appartenant à cette famille d'analogues nucléosidiques lévogyre sont très actifs contre les virus de l'hépatite B et de l'immunodéficience acquise humaine sans toxicité significative, comparés aux analogues dextrogyre (D) (cytopathies mitochondriales responsables de microstéatoses mortelles avec acidose lactique). L'introduction d'un atome de soufre dans la position 3' de l'anneau sucré de la didéoxycytidine (ddc) conduit à la synthèse d'un analogue nucléosidique 2'3' didéoxythiacytidine (Sddc) contenant les énantiomères D(+) et L(-), l'énantiomère L(-) Sddc appelé lamivudine ou 3Tc est 50 fois plus actif que l'énantiomère D(+) Sddc (35, 36). (Figure XIII)

⇒ Mécanisme d'action :

La lamivudine a une activité inhibitrice de la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et du virus de l'hépatite B par sa capacité d'inhibition des activités ADN et ARN- dépendants de l'ADN polymérase des Hépadnavirus (35).

Après pénétration dans la cellule, la lamivudine est phosphorylée en métabolite actif : la lamivudine 5' triphosphate qui inhibe la transcriptase inverse du VHB, stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN proviral en raison de l'absence de groupement hydroxyle en 3' sur la forme hydroxylée de la lamivudine (36).

En faisant partie des L- nucléosides, qui n'ont qu'une très faible affinité pour les ADN polymérases cellulaires ou mitochondriales et expliquant leur caractère peu cytotoxique, la lamivudine montre une excellente tolérance. Les premières études ouvertes, utilisant des traitements de 1 à 6 mois par lamivudine, ont montré une efficacité immédiate remarquable sur la négativation de l'ADN, mais une rechute quasi constante dès l'arrêt du traitement (37).

Le mode d'action de la lamivudine, qui inhibe la réplication du virus, mais laisse persister son ADN super -enroulé intact dans le noyau des hépatocytes, permet d'expliquer ces rechutes quasi inéluctables après arrêt du traitement. Il avait été estimé que si toute réplication virale était abolie par le traitement, une durée d'un an devrait être suffisante pour que les hépatocytes infectés meurent de leur mort naturelle, sans avoir contaminé de nouvelles cellules et qu'une guérison puisse être espérée (38).

⇒ **Mode d'administration :**

La lamivudine s'administre par voie orale au cours ou en dehors des repas. La dose habituellement utilisée est de 100-150 mg/j. En cas d'insuffisance rénale des ajustements de doses doivent être réalisés. Chez l'enfant de moins de 30 Kg la posologie est de 3 mg/Kg par jour (en deux prises avec une dose maximale de 100 mg) (39).

⇒ **La pharmacocinétique :**

La lamivudine est absorbée après une administration orale (la biodisponibilité moyenne est de 86 % à 88 %). Sa liaison aux protéines plasmatiques est de (36 %), elle se distribue dans tous les fluides de

l'organisme (volume de distribution 1.3 litre/ kg) et traverse le placenta où les concentrations s'équilibrent entre la circulation maternelle et fœtale.

La concentration maximale (Cmax) plasmatique moyenne de la lamivudine à un temps donné est de 1.1 mg/l, la demi-vie moyenne d'élimination est de 6.2 heures. Sa voie principale d'élimination est urinaire. Chez les patients avec insuffisance rénale modérée ou sévère (c'est-à-dire ceux dont l'élimination de la lamivudine est retardée significativement) les doses doivent être adaptées. Par contre les modifications de posologie ne sont pas nécessaires en cas de maladie hépatique décompensée (2).

⇒ **L'efficacité :**

L'efficacité immédiate de la Lamivudine contre le VHB a été en effet exceptionnelle dès l'étude préliminaire de Dienstag et al. en 1995 puisqu'une négativation de l'ADN du virus B 8 à 12 semaines après le démarrage du traitement est obtenue dans 95 à 100% des cas quel que soit le statut immunitaire du patient et le type du virus « mutant pré C ou sauvage » (41). Cependant, un effet rebond de la multiplication virale est observé dans 80 % des cas à l'arrêt d'un traitement de 24 semaines. On en retiendra la nécessité de traitements prolongés d'au moins 12 mois, voire 5 ans, pour obtenir une éradication virale complète.

⇒ **Effets indésirables :**

De façon générale, la Lamivudine est très bien tolérée. Pourtant, les effets indésirables les plus communément associés à cette molécule sont :

- maux de tête et céphalées ;
- malaise et fatigue ;
- diarrhée et dyspepsie ;
- syndrome grippal ;

les autres effets secondaires signalés lors d'essais cliniques :

- fièvre, frissons et toux ;

- nausées, vomissements et douleurs abdominaux ;
- douleurs musculaires ;

La Lamivudine peut aussi provoquer une chute des cheveux (alopécie) et des symptômes dépressifs régressifs à l'arrêt du traitement.

Des effets indésirables moins courants, mais plus graves observés avec des doses élevées :

- pancréatite oedémateuse ;
- la neuropathie périphérique (engourdissement ou sensation de picotements ou de brûlures dans les mains et les pieds) ;
- la neutropénie et l'anémie.

jusqu'à présent, aucun effet indésirable propre aux femmes n'a été signalé.

⇒ **Contre indication :**

La Lamivudine est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à cette substance ;
- Insuffisance rénale sévère ;
- Grossesse (embryotoxique chez l'animal, information manquante chez l'Homme) ;
- Allaitement (information manquante chez l'Homme).

• **ADEFOVIR DIPIVOXIL :**

Il est commercialisé sous le nom : **Hepsera**

⇒ **Structure :**

L'adefovir est un analogue nucléotidique acyclique de l'adénine monophosphate, nommé aussi PME A : 9-(2-phosphonylméthoxyéthyl) adénine. Sa prodogue l'Adéfovur dipivoxil appartient à une nouvelle famille d'antiviraux appelée les phosphonates de nucléotides acycliques. (figure XIII)

⇒ **Mécanisme d'action :**

Le PMEApp est un inhibiteur des virus à ADN (herpesviridae et hepadnaviridae), ainsi que des rétrovirus. Cet analogue acyclique de

l'adénine mono phosphate possède donc un très large spectre d'action antiviral et il a l'avantage de bloquer les étapes précoces de la transcription inverse de divers virus.

⇒ **Mode d'administration :**

Chez l'adulte : la dose recommandée d'Hepsera* est de 10 mg une fois par jour, à prendre par voie orale au moment ou en dehors des repas.

Chez les patients souffrant d'Insuffisance rénale : l'Adéfovir étant éliminé par voie rénale, une adaptation de l'intervalle entre les administrations est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml /min.

⇒ **Pharmacocinétique :**

L'Adéfovir dipivoxil seul ou en combinaison avec la Lamivudine est en général bien toléré (42).

⇒ **Efficacité :**

Plusieurs études pilotes ont confirmé ces données, l'Adéfovir se montrant efficace en réduisant de façon importante et prolongée la virémie, stabilisant la cytolyse et permettant l'apparition de séroconversion anti-Hbe, chez des malades résistants ou pas à la lamivudine et co-infectés ou pas par le VIH. Il est aussi efficace contre le virus de l'herpes, le VIH et invitro, contre les souches du VHB résistantes à la lamivudine et au famciclovir (3).

⇒ **Effets indésirables :**

La majorité de ces effets indésirables sont légers et passagers et peuvent comprendre :

- maux de tête et fatigue ;
- diarrhées, gaz intestinaux, nausées et vomissements ;
- rarement éruption cutanée ou des démangeaisons.

⇒ **Contre indication :**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Grossesse et allaitement.

▪ **les analogues nucléosidiques et nucléotidiques en cours de développement : (36)**

L'émergence de virus mutants résistants aux monothérapies par la lamivudine ou par l'Adéfovir oblige à la recherche et au développement de nouvelles molécules à l'efficacité antivirale de plus en plus puissante. La plupart de ces molécules sont efficaces contre la réplication des virus mutants résistants à la Lamivudine et/ou permettent d'envisager des combinaisons thérapeutiques.

➤ **Clévudine:** (L-FMAU, [1-(2-fluoro-5-metharabinofuranosyl) uracile]).

C'est un analogue de la thymidine qui inhibe la réplication du VHB in vitro et chez la marmotte. Une dose quotidienne de 10mg/kg fait diminuer la charge de 9 log, sans rechute après l'arrêt du traitement soit 56 semaines de suivi (44).

➤ **Emtricitabine:** (FTC, [(-)-β-2',3'-didéoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine]).

L'Emtricitabine est un analogue de cytidine avec une structure très proche de celle de la Lamivudine. Le FTC a une activité antivirale sur le VHB in vitro et chez l'homme (41).

➤ **Entécavir :** (ETV ou BNS 200-475)

L'Entécavir (cyclopentyl guanine, analogue de déoxyguanosine) a une action antivirale par son métabolite triphosphate qui inhibe la polymérase virale et réduit le taux d'ADN intra hépatique superenroulé du VHB.

Dans le modèle de la marmotte infectée par le virus de l'hépatite, l'Entécavir est bien toléré, il réduit puissamment l'ADN viral, abaisse le

taux d'ADN intra hépatique superenroulé et n'induit pas de résistance virale ; ces effets favorables cessent à l'arrêt du traitement.

L'efficacité de l' Entécavir à la dose de 0,5 mg et 1 mg est supérieure à celle de la lamivudine chez des malades naïfs (44).

➤ **Famciclovir: 9-(4- hydroxy-3hydroxymethylbut-1-Y1) guanosine).**

C'est la prodrogue ou la forme absorbable par voie orale du Penciclovir.

Il s'agit d'un analogue acyclique de la guanosine qui présente une puissante activité contre les virus herpétiques et le VHB. Il agit sous forme triphosphatée, en inhibant l'ADN polymérase par blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN néo-formée. Le Famciclovir B à la dose de 500 mg 3x /jour, par voie orale pendant 3mois permet une diminution de la réplication virale dans 90% des cas, mais une négativation de la virémie en hybridation dans seulement 50% des cas, et 14% de séroconversion Ag/Ac Hbe. Cette drogue peut être utilisée en combinaison avec d'autres analogues, comme la Lamivudine avec laquelle elle montre une synergie d'action (8).

➤ **Telbivudine : (LdT, β -L-thymidine).**

C'est un analogue de la thymidine, faisant partie d'une nouvelle classe de nucléosides à configuration β -L avec une action puissante, sélective et spécifique sur les hépadnavirus.

Plusieurs autres analogues de nucléoside (FLG, Val-L-dc.....) sont en cours d'étude clinique (phase I ou phase II) et présentent généralement des inhibitions puissantes de la polymérase virale. De manière générale, toutes ces molécules confèrent des résultats intéressants. Il est important de noter que la plupart de ces analogues de nucléoside présente la même confirmation lévogyre et partage des similarités structurales qui

sont à l'origine des phénomènes de résistances virales croisées. Cela pose un sérieux problème quant aux alternatives thérapeutiques envisageables suite à un échappement viral (36).

➤ **Ténofovir :(PMPA, 9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adénine).**

Le ténofovir est un analogue de l'Adéfovir. Il est d'abord employé pour le traitement de personnes infectées par le VIH ; un certain nombre d'études ont démontré son activité antivirale puissante contre le VHB chez des patients co-infectés VIH-VHB. De plus cette molécule semble être, tout comme l'Adéfovir, efficace contre les VHB mutants échappant au traitement par la Lamivudine (46).

➤ **β-L-Fd4C: (2',3'-dideoxy-2',3'-didehydro- β-L-5-fluorocytidine)**

C'est un analogue de cytidine apparenté à la Lamivudine qui possède une activité anti-VIH et anti- VHB très puissante. Cette molécule a une efficacité anti-VHB 15 fois supérieure à celle de la Lamivudine et une demi-vie intracellulaire estimé 4 fois supérieure à cette dernière (20h contre 5h). De plus cet antiviral a un effet, in vitro, sur la réplication des différents mutants du VHB associés au traitement par la Lamivudine. Son efficacité in vivo a été confirmée dans les modèles animaux (le canard et la marmotte) (36). (figure VIII)

▪ **les Interférons :**

Les interférons sont des immunomodulateurs et jouent un rôle majeur dans les mécanismes naturels de défense contre les infections virales, de lutte contre les tumeurs et de régulation de l'immunité. Ils sont produits par l'organisme en réponse à la stimulation par des virus, des bactéries, des cellules étrangères et des macromolécules. Ils représentent une famille de protéines définies par leur capacité à induire une activité antivirale dans les cellules, en agissant au niveau du métabolite cellulaire,

en particulier sur la synthèse de l'ARN et des protéines (47). Il existe trois principales classes d'interférons : alpha, bêta, et gamma.

- L'interféron α est une cytokine sécrétée par les leucocytes
- L'interféron β par les fibroblastes.
- L'interféron γ par les lymphocytes T.

- **Interférons (INF α) :**

Il est commercialisée sous les noms : **Introna*, Roferon-A*, Viraferon**

⇒ **Structure :**

Actuellement, l'Interféron est le plus connu des immunomodulateurs utilisé contre l'infection par le VHB, c'est la première molécule approuvée pour le traitement de l'hépatite B chronique (36). (figure XIV)

⇒ **Mécanisme d'action :**

Lorsque l'interféron se fixe sur le récepteur de la cellule cible, cela active une tyrosine kinase membranaire qui, directement ou via d'autres enzymes du même type, phosphoryle trois protéines cytoplasmiques du facteurs de transcription. Ces trois protéines phosphorylées s'associent et migrent dans le noyau où elles se lient à une quatrième protéine formant un complexe actif. Le complexe alors, formé, se fixe sur l'ADN cible au niveau de la région ISRE (Interferon Stimulated Response Element) et stimule l'expression des gènes cibles situées à proximité, induisant ainsi la synthèse de protéines antivirales et inhibitrices de croissance (4).

⇒ **Mode d'administration :**

L'administration de l'interféron α se fait par voie sous cutanée.

La dose habituellement recommandée est de 5 à 10 millions d'unités 3 fois par semaine pour une durée de 12 à 18 mois.

⇒ **Efficacité :**

L'efficacité thérapeutique de l'interféron α dépend de la dose administrée.

Figure XIV : Les structures chimiques de l'interferon (48).

⇒ **Effets indésirables : (50)**

Syndrome pseudo grippal	Céphalées, asthénie, myalgies, arthralgies, courbatures, fièvres, malaise
Atteintes psychiatriques	Angoisse, irritabilité, insomnie, dépression, délire, psychose voire même suicide
Atteintes hématologiques	Anémie, leucopénie, thrombopénie voire même aplasie médullaire
Atteintes neuromusculaires	Epilepsie, neuropathie périphérique, polymyosite
Manifestations d'auto-immunité	Dysthyroïdies auto-immunes, polyarthrite rhumatoïde, lupus, diabète, sarcoïdose, thrombopénie et anémie hémolytique auto-immune, phénomène de Raynaud
Atteintes cardiovasculaires	Hypertension artérielle, ischémie coronarienne, troubles du rythme, cardiomyopathie, infarctus du myocarde
Atteintes rénales	Glomérulopathie
Atteintes dermatologiques	Psoriasis, alopecie, éruption, sécheresse cutanée, inflammation au point d'injection
Atteintes ophtalmologiques	Rétinopathie, névrite optique
Atteintes auditives	Perte de l'audition
Atteintes pulmonaires	Pneumopathies interstitielles
Signes respiratoires	Toux, dyspnée d'effort, pharyngite, sinusite
Atteintes hépatiques	Hépatite auto-immune, insuffisance hépatique
Signes digestifs	Anorexie, vomissements, diarrhée, dyspepsie
Anomalies biologiques	Augmentation des triglycérides
Patients transplantés	Rejet

⇒ **Contre indication :**

- **insuffisance cardiaque non compensée ou affection préexistante (infarctus de myocarde récent, angor instable, hypertension artérielle sévère, arythmie sévère.) ;**
- **antécédents psychiatriques (dépression), antécédents d'épilepsie ;**
- **antécédents allergiques à l'Interféron ou à l'albumine ;**

- maladie hépatique sévère : hépatite chronique accompagnée de cirrhose hépatique décompensées, hépatite chronique récemment traité ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs à l'exclusion d'une corticothérapie de courte durée ;

- maladie rénale sévère ;

- thrombopénie sévère ou neutropénie sévère ;

- grossesse et allaitement.

- Nouveau Interféron α :

➤ INTERFERON PEGYLE (peginterferon alfa-2a)

Il est commercialisé actuellement sous les noms : **Pegasys*** et **Viraféron peg***

⇒ Structure :

Le couplage à une molécule de polyéthylène glycol des INF α recombinants (Peginterferon). (figure XVI)

⇒ Mécanisme d'action :

La forme pégylée de l'Interféron α a montré sa supériorité sur la forme classique, en terme de normalisation des transaminases, d'annulation de la réplication virale et de séroconversion anti-HBe (51).

⇒ Mode d'administration :

L'administration de Pegasys par voie sous-cutanée. La dose administré est 180 μ g une fois par semaine pendant 48 semaines (52).

⇒ Pharmacocinétique :

Le peginterferon, permet une absorption ralentie, la clairance est réduite d'environ dix fois et le volume de distribution et quatre fois moins important. (6)

⇒ Efficacité :

L'emploi de l'interféron α pégylé, augmentant la demi-vie de cette molécule, a permis d'améliorer l'efficacité de ce traitement et de simplifier son administration. La pression antivirale est alors stable et prolongée, maintenue par des taux sériques d'Interféron α constants (6).

⇒ **Effets indésirables :**

Dans l'ensemble des études, les effets secondaires observés avec l'INF-PEG sont superposables à ceux qui sont observés chez les patients traités par la forme non pégylé de la molécule (51,6).

⇒ **Contre indication :**

- Hépatite chronique auto-immune ;
- Trouble grave de la fonction hépatique, ou cirrhose hépatique décompensée ;
- Maladie psychiatrique sévère, ancienne ou en cours, en particulier dépression.
- Grossesse ;
- Allaitement
- Antécédents de cardiopathie sévère y compris cardiopathie instable ou non contrôlée au cours des 6 derniers mois (52).

4. Traitement préventif :

La prévention contre cette maladie grave est fondamentale, étant donné l'absence de traitement efficace (55).

L'immunisation passive trouve son indication après exposition au virus chez des sujets non vaccinés, mais sa place est de plus en plus réduite devant la large diffusion de l'immunothérapie active (vaccin contre l'hépatite B) qui est disponible depuis 1981 (17).

Le vaccin anti-hépatite B est efficace, fortement immunogène et a peu d'effets indésirables. Il a été largement utilisé dans les pays développés ; l'incidence de l'infection est désormais en diminution dans ces pays où une large campagne de vaccination a été organisée.

En revanche, le coût du vaccin est encore un obstacle à la vaccination de masse, surtout dans les pays en voie de développement, où celle-ci est la plus justifiée (55).

De ce fait l'OMS avait recommandé la vaccination universelle contre l'hépatite B depuis Mai 1992, et tous les pays devaient inclure cette vaccination dans leurs programmes nationaux au plus tard en 1997. Cette vaccination entre dans un plan global destiné à contrôler l'hépatite B à l'échelle mondiale et à l'éradiquer à moyen terme (57).

▪ **L'immunisation passive contre le VHB :(58)**

Il s'agit d'immunoglobulines anti-HBs. Elles réalisent une protection soit avant l'exposition au risque, soit dans les 24 heures qui suivent le contact potentiellement infectant (piqûre accidentelle, etc.). Cette immunisation passive s'adresse :

- A toute personne se blessant avec du matériel souillé par le virus de l'hépatite B ;
- Aux nouveaux-nés de mère Ag HBs positif : l'injection d'Ig doit être faite le jour même de la naissance, en même temps que la vaccination. Il faut rappeler le risque très élevé de passage à la chronicité, de l'ordre de 90 %, quand la contamination survient à la naissance ;
- Aux patients transplantés hépatiques pour éviter la réinfection du greffon.

▪ **La vaccination contre le VHB :(59)**

Découverte française disponible depuis 1998, le vaccin contre l'hépatite virale B est le premier vaccin ayant une efficacité prouvée contre un cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire). Cette vaccination est hautement immunogène et son innocuité semble totale même si de rares complications ont été rapportées (purpura thrombopénique, encéphalite, etc.). Par ailleurs, sa responsabilité dans la genèse de la sclérose en plaque semble être définitivement écartée.

Seules les fébricules et les douleurs au point d'injection peuvent lui être reprochés dans 10 à 15 %, réversibles en 48 heures, éventuellement après la prise d'antalgiques ou d'antipyrétiques usuels.

Actuellement, les vaccins autorisés sont ceux obtenus par recombinaison génétique.

- **Trois vaccins sont disponibles au Maroc :**

- Le vaccin GenHevac B ® (Pasteur - Mérieux)
- Le vaccin Engerix B ® (Smith Kline Beecham)
- Le vaccin HB – Vax DNA ® (Pasteur- Mérieux)

- **Les vaccins actuellement disponibles au Sénégal :**

Le schéma de vaccination comporte trois injection à : 0,1 et 6 mois. Le meilleur site d'injection (intra-musculaire) c'est le deltoïde chez l'adulte, et la face antérolatérale de la cuisse chez l'enfant. (tableau XV)

- **Mesures de prévention de l'infection par l'hépatite B : (60, 61)**

La prévention de l'infection par le VHB doit être orientée vers :

- La protection des rapports sexuels ;
- La lutte contre la toxicomanie intraveineuse ;

- La désinfection des objets et du matériel souillés ;
- Les précautions vis-à-vis des objets et du matériel souillés ;
- Le dépistage systématique des marqueurs viraux avant transfusion sanguine ;
- Le dépistage systématique de l'Ag HBs au sixième mois de la grossesse ;
- La vaccination systématique des nouveaux nés et le rattrapage vaccinal des générations antérieures ;
- Les mesures préventives générales incluent donc :
 - L'utilisation de préservatifs ;
 - L'éviction des dons du sang positifs pour l'Ag HBs, pour les Ac anti-HBc et ayant une activité sérique des aminotransférases supérieure à limite supérieure des valeurs normales ;
 - L'utilisation de matériel médico-chirurgical et dentaire à usage unique chaque fois que cela est possible, ou de matériel correctement stérilisé ;
 - La proscription absolue du partage entre individus de matériel pouvant entrer en contact avec le sang (brosse à dents, rasoirs, seringues, aiguilles, objets de toilette contondants.....) ;
 - L'utilisation d'un matériel approprié (gants, matériel de ponction jetable dans des containers) pour le personnel soignant.

Nom	PROTEINES CONTENUES PRODUITS DES GENES	CONCENTRATIO N Ag HBs	VECTEUR	CIBLES
Engerix B®	S	10 µg	S . cerevisiae	Enfants de 0 à 15 ans Adultes (>15 ans)
Engerix B®	S	20 µg	S . cerevisiae	
Genhevac B®	S+pré-S	20 µg	CHO	Enfants dès la naissance jusqu'à l'âge adulte
HB VAX DNA®	S	5 µg	S . cerevisiae	Enfants de 0 à 15 ans Adulte (> 15 ans) Patients dialysés
HB VAX DNA®	S	10 µg	S . cerevisiae	
HB VAX DNA®	S	40 µg	S . cervisiae	
Twinrix® (vaccin VHA +VHB)	S	10 µg	S. cerevisiae	Nourrissons, enfants, adolescents<15 ans Adultes
Twinrix® (vaccin VHA+VHB)	S	20 µg	S . cerevisiae	
Infanrix® (hexavalent)	S	10 µg	S. cerevisiae	Nourrissons
Hexavac® (hexavalent)	S	5 µg	S . cervisiae	Nourrissons

Tableau 15 : Différents vaccins contre l'hépatite B commercialisés (56)

CONCLUSION PARTIELLE

L'hépatite B représente un des principaux problèmes de santé publique dans le monde. Environ 2 milliards de personnes (un tiers de la population mondiale) ont des marqueurs sérologiques indiquant l'existence d'une infection ancienne (et guérie) ou d'une infection chronique (persistante) par le virus de l'hépatite B, ce deuxième groupe comptant environ 400 millions de personnes. (1)

La continuité de la transmission du VHB est due à l'important réservoir de porteurs chroniques et à la virémie élevée chez certains d'entre eux, avec présence d'une quantité importante de VHB dans les liquides biologiques. Les principaux modes de transmission (verticale, sexuelle ou parentérale) jouent un rôle variable en fonction du degré de prévalence dans la zone concernée.

La morbidité et la mortalité de l'hépatite B sont moins dues à l'hépatite aiguë, rarement fulminante (moins de 1 % des formes symptomatiques), qu'à l'infection chronique, qui peut être responsable d'une maladie chronique du foie évoluant dans 20 % à 25 % des cas vers une cirrhose avec un risque de complication mortelle (insuffisance hépatique grave ou cancer primitif du foie) responsable de plus de 1 million de morts par an dans le monde (64).

La prise en charge de l'hépatite B repose essentiellement sur l'Interféron ou les analogues nucléotidiques et nucléotidiques. L'efficacité de ces molécules anti-virales disponibles, utilisées en monothérapie reste insuffisante et ne dépasse pas 30 % en général. Si les facteurs de bonne réponse sont les mêmes, les limites de ces médicaments sont différentes (65).

La disponibilité récente d'un nouveau Interféron, Interféron retard (Interféron pégylé), a amélioré ces résultats avec une réponse durable dans 40 % des cas (66).

Etant donné l'absence de traitement efficace, la prévention contre cette maladie contagieuse est fondamentale. L'immunisation active par vaccination est de loin la méthode la plus pratique pour assurer une protection durable contre l'infection par le virus de l'hépatite B et ses conséquences aiguës et chroniques (67).

Résultats d'études chez des porteurs actifs d'AgHBe:

Le développement de nouvelles approches thérapeutiques des hépatites B chroniques a récemment apporté de nouveaux espoirs pour Contrôler l'infection virale et prévenir l'apparition du carcinome hépatocellulaire notamment chez des patients intolérants ou non répondeurs à l'interféron alpha ou à lamivudine. Ce traitement repose sur l'utilisation de nouveau interféron alpha -2a tel que Interféron pégylé (INF-PEG), commercialisé sous le nom de PEGASYS®.

Cette étude rétrospective chez des malades AgHBe positif ou négatif traités par PEGASYS® pendant 48 semaines a pour objectif :

Objectifs du traitement

	Hépatite chronique B Antigène HBe + Antigène HBe -
Court terme	séroconversion HBe inhibition réplication virale normalisation des ALT amélioration de l'histologie
Long terme	prévention de la cirrhose prévention du CHC
Final	séroconversion HBs prolongation de la vie



Résultats de l'étude chez les malades AgHBe positif (*Lau et al.*)

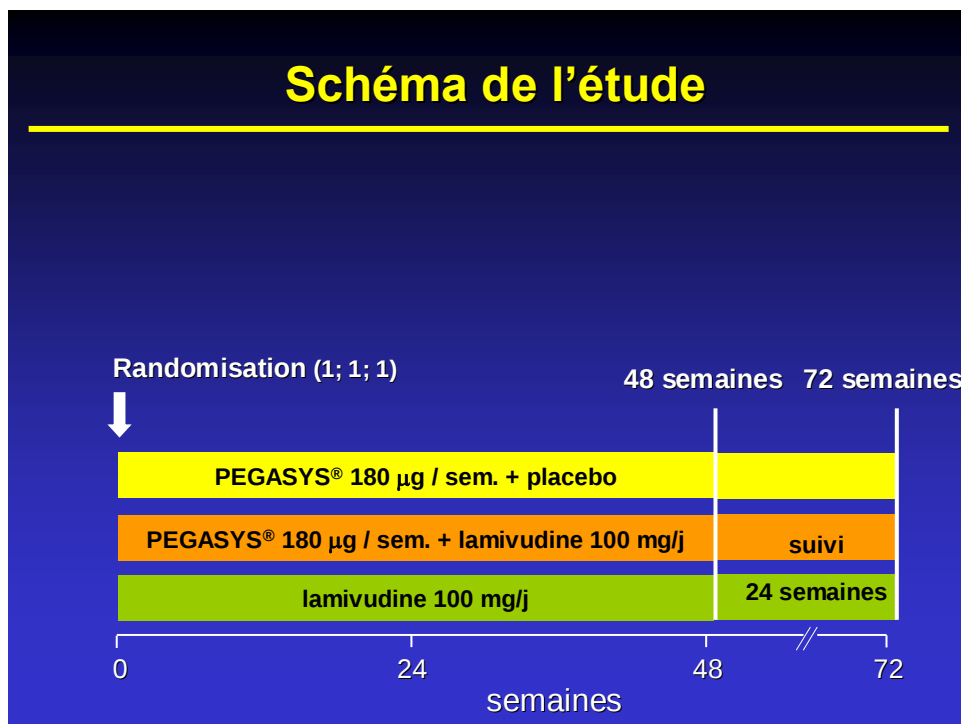
Marc Bourlière
Hôpital Saint-Joseph
Marseille

Sources : **George K.K Lau et al.**
the new England journal of Medecine 2005, 352: 2682-95.

Résultats d'études chez des patients AgHBe positif : (62)

Lau et al. ont évalué l'efficacité thérapeutique et la tolérance du traitement par PEGASYS® seul comparée à celle de la lamivudine seule ainsi qu'à la combinaison de PEGASYS® et lamivudine.

Il s'agit d'une étude récente contrôlée randomisée chez 814 patients porteurs d'une hépatite B chronique Ag Hbe positif, traités avec 180 µg /sem de PEGASYS® par voie injectable pendant 72 semaines.



Les critères d'inclusion :

- AgHBs positif depuis ≥ 6 mois
- AgHBe positif, anti-HBe négatif depuis ≥ 6 mois
- Hépatite chronique B histologiquement prouvée
- ADN viral B $> 500\,000$ copies/ml
(COBAS AMPLICOR HBV MONITOR®, sensibilité 200 copies/ml)
- ALAT augmentées ($\leq 10 \times$ LSN)

Les critères d'exclusion :

- Maladie hépatique décompensée
- Co-infection VHC, VHD ou VIH
- Traitement anti-VHB dans les 6 mois précédant l'inclusion

Les critères d'évaluation :

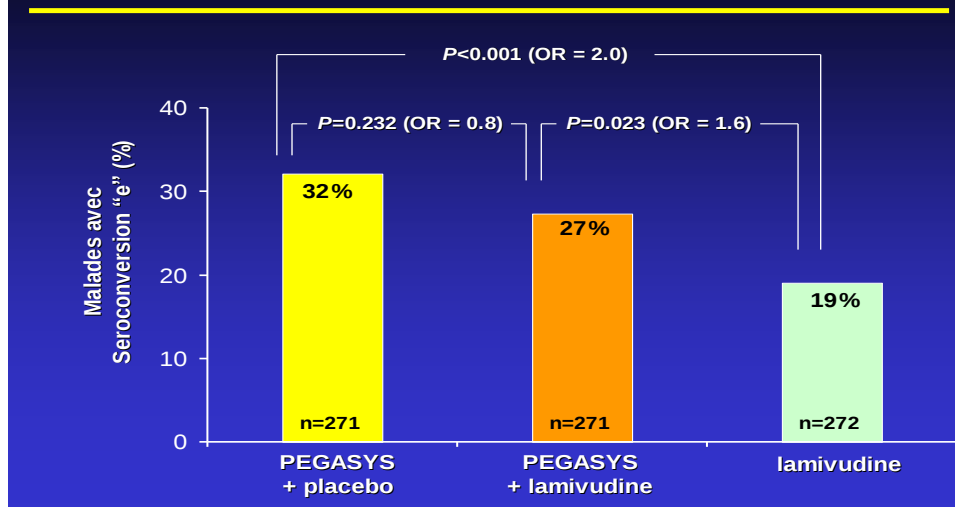
- Les critères principaux :

- Séroconversion HBe à S72
- Diminution de l'ADN viral B $< 100\,000$ copies/ml à la fin du suivi (COBAS AMPLICOR HBV MONITOR®)

- Les Critères secondaires

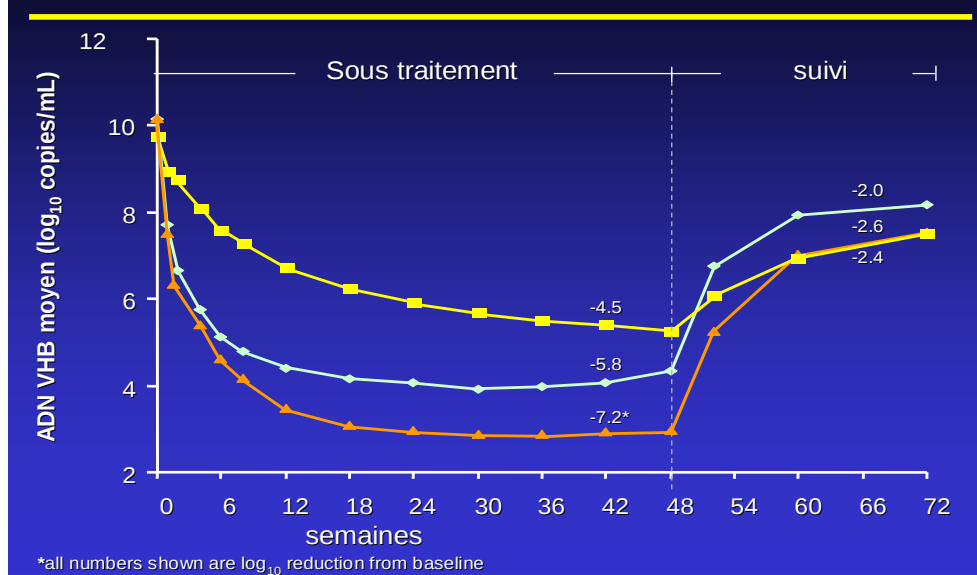
- Normalisation des ALAT à la fin du suivi
- Evolution de l'ADN viral B au cours de l'étude
- Perte de l'AgHBs et séroconversion HBs à la fin du suivi
- Réponse combinée
- Réponse histologique

Taux de séroconversion HBe à S 72

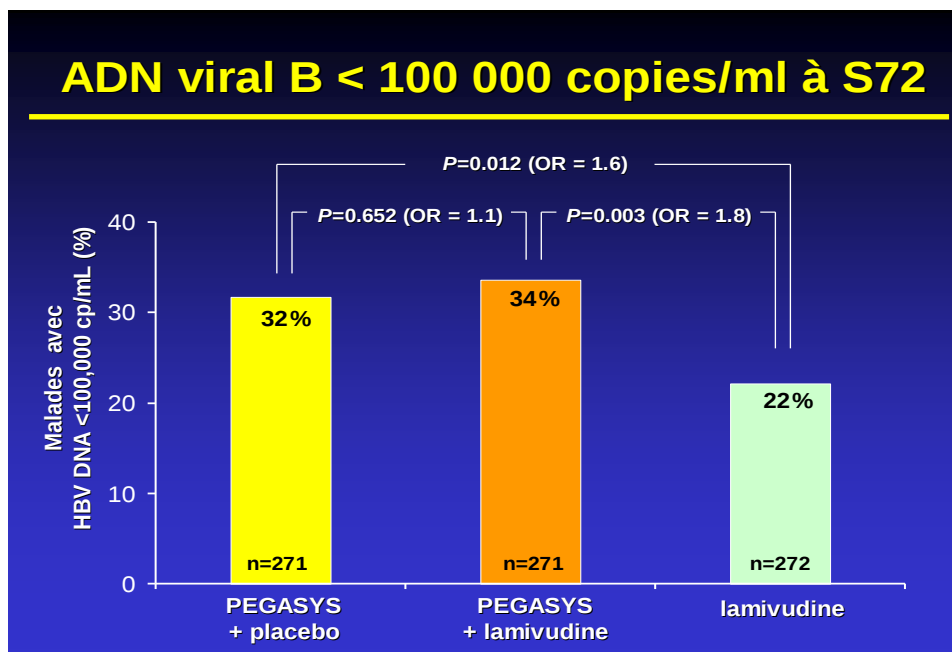


PEGASYS® en monothérapie montre une séroconversion Hbe de 32 % par rapport à 19 % dans le groupe lamivudine seule et à 27 % pour l'association qui n'apporte pas de bénéfice thérapeutique, comparativement au PEGASYS® seul.

ADN VHB : évolution au cours du traitement



20 % plus de chance de réponse pour chaque log₁₀ en moins. Les résultats montrent une meilleure évolution d'ADN VHB au cours de l'étude pour PEGASYS® seule comparée à lamivudine seule.



Les résultats de l'association (34 %) versus pegasys seul (32 %) sont similaires et largement supérieurs à la lamivudine (22 %).

Perte de l'AgHBs et séroconversion HBs à S 72

	PEGASYS® + placebo (n= 271)	PEGASYS® + lamivudine (n=271)	lamivudine (n=272)
Perte AgHBs n (%)	9 (3 %)	11 (4 %)	2 (< 1 %)
		P=0,012	
	P=0,033		
Séroconversion HBs n (%)	8 (3 %)	8 (3 %)	0 (0 %)
	P=0,004		

3 % de séroconversion anti HBs pour le Pegasys seul et pour l'association pegasys et lamivudine.

En définitive l'association Pegasys et lamivudine ne donne pas de résultats largement supérieurs par rapport à la monothérapie pégylée qui garde une bonne indication chez les patients AgHBe positif.

Effets secondaires

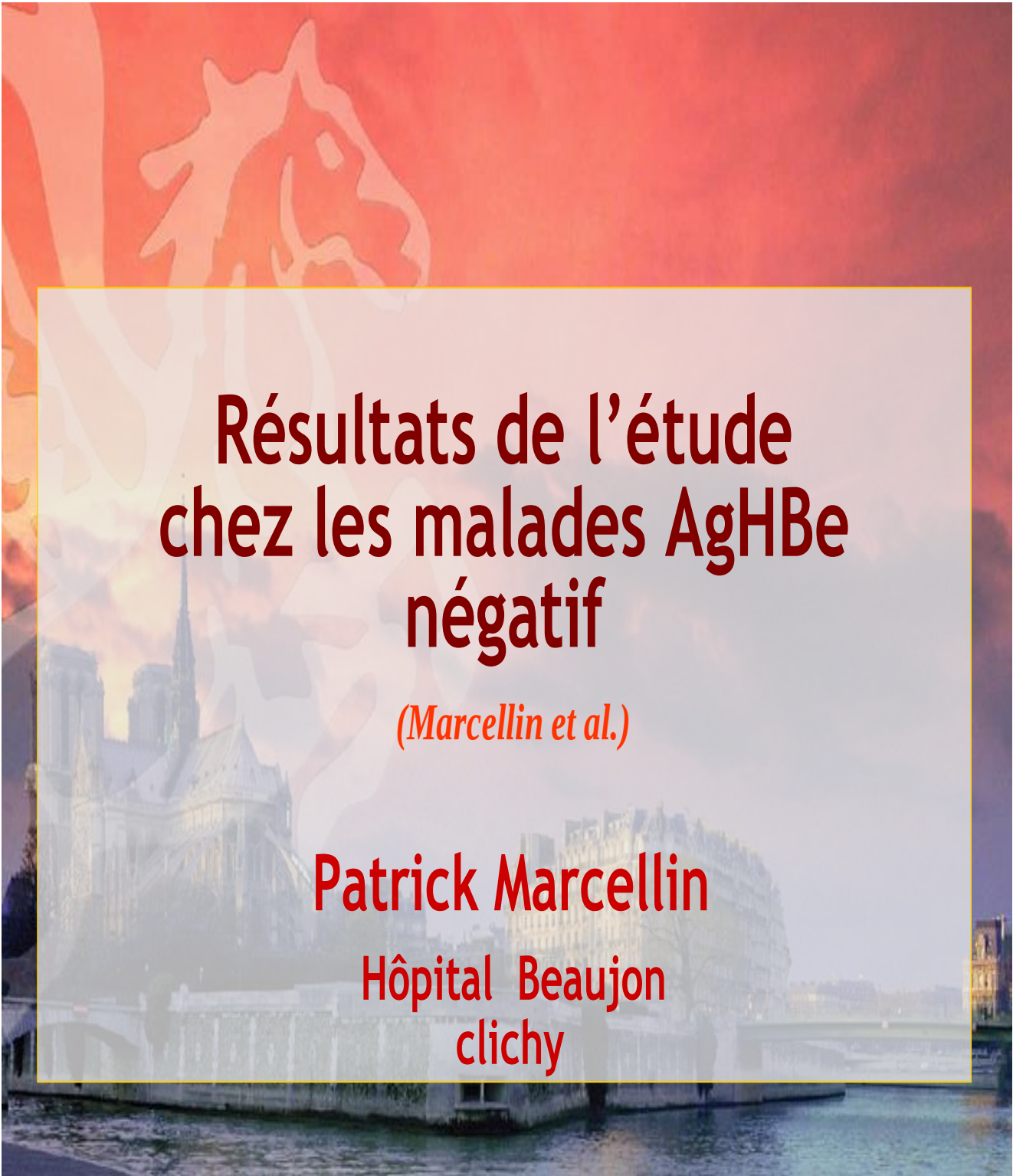
	PEGASYS® + placebo (n=271)	PEGASYS® + lamivudine (n=271)	lamivudine (n=272)
Malades avec ≥ 1 EI	89%	89%	56%
Fièvre	49%	55%	4%
Fatigue	41%	39%	14%
Myalgies	26%	28%	3%
Céphalées	28%	30%	10%
Diminution de l'appétit	15%	13%	2%
Alopécie	20%	29%	2%
Diarrhée	11%	6%	3%
Réaction site d'injection	11%	6%	0%

Pas d'effets indésirables inattendus sous Pegasys. L'association à la lamivudine ne modifie pas le profil de tolérance.

Conclusion :

Chez les malades AgHBe positif :

- **PEGASYS® en monothérapie est significativement supérieur à la lamivudine, 6 mois après l'arrêt du traitement.**
- **Efficacité similaire.**



Résultats de l'étude chez les malades AgHBe négatif

(Marcellin et al.)

Patrick Marcellin

**Hôpital Beaujon
clichy**

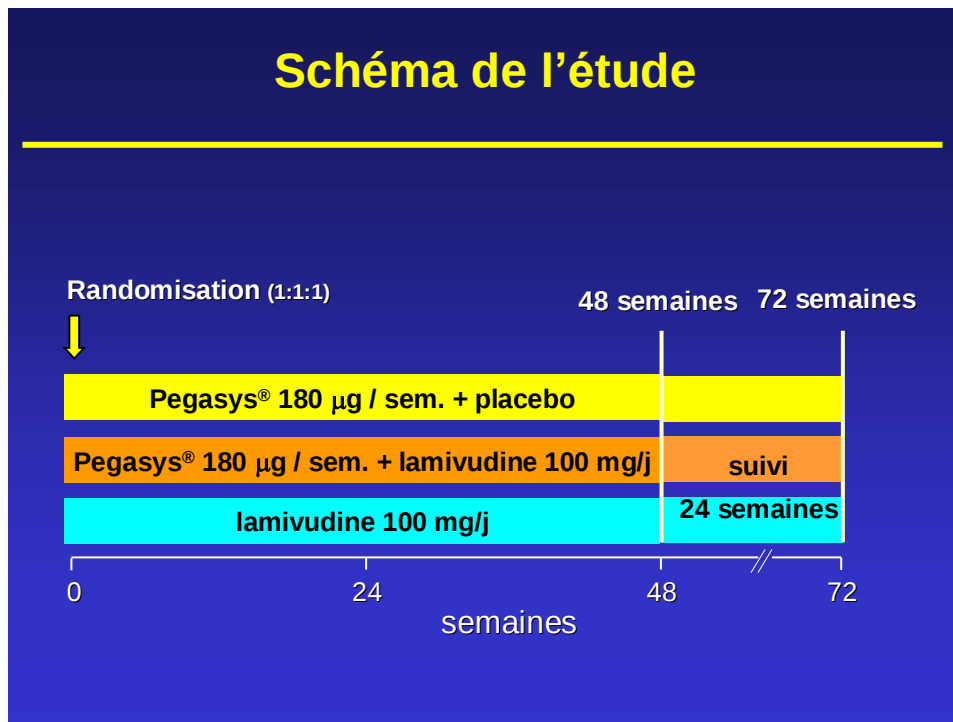
Source : **Patrick Marcellin et al.**

N Engl j Med 2004; 351: 1206-7.

Reprinted from THE NEW ENGLAND JOURNAL OF
MEDICINE (ISSN 0028-4793) Vol. 351:1206-1217
(September 16, 2004).

Résultats d'étude chez les malades AgHBe négatif (63)

Une étude prospective réalisée chez 537 patients AgHBe négatif atteints d'hépatite chronique B, traités avec 180 µg /sem de PEGASYS® pendant 48 semaines, à la fin d'évaluations l'efficacité et la tolérance du traitement par le PEGASYS® seul, sont comparées à celles de la lamivudine seule ainsi qu'à la combinaison de PEGASYS®-lamivudine.



Les critères d'inclusion :

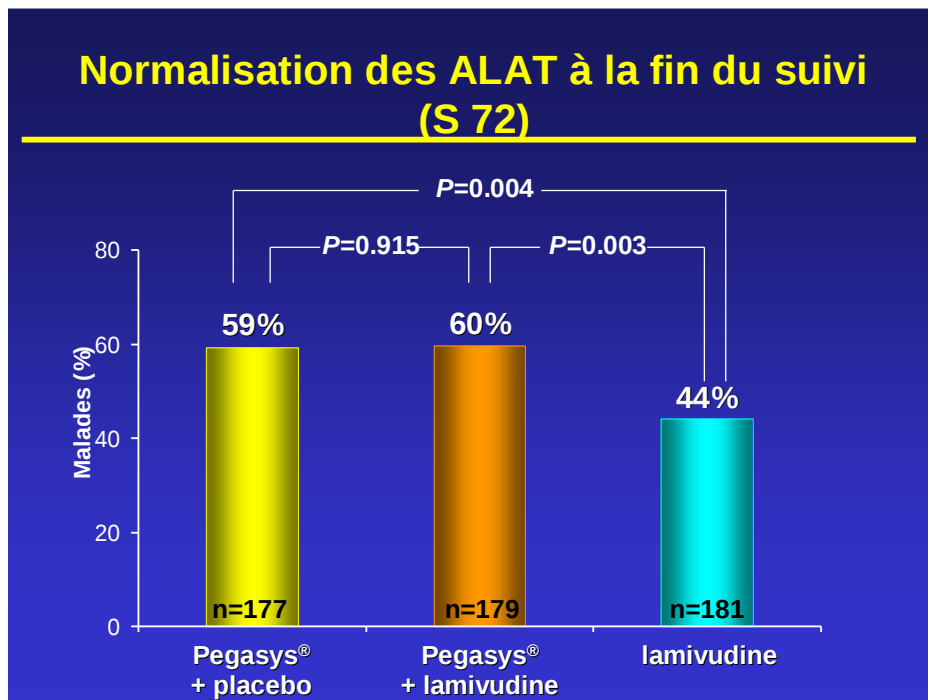
- AgHBs positif depuis ≥ 6 mois
- AgHBe négatif, anti-HBe positifs depuis ≥ 6 mois
- Hépatite chronique B histologiquement prouvée
- ADN VHB $>100\ 000$ copies/ml
(COBAS AMPLICOR HBV MONITOR® sensibilité 200 copies/ml)
- ALAT augmentées ($\leq 10 \times$ LSN)

Les critères d'exclusion :

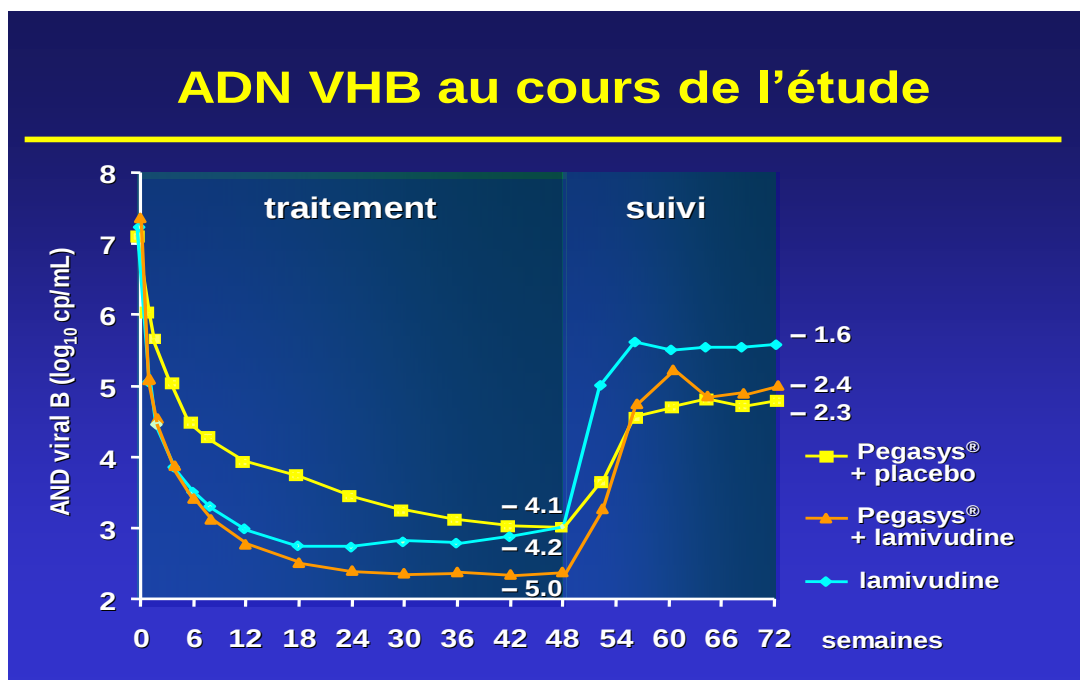
- Maladie hépatique décompensée
- Co-infection VHC, VHD ou VIH
- Traitement anti-VHB dans les 6 mois précédant l'inclusion

Les critères évaluation :

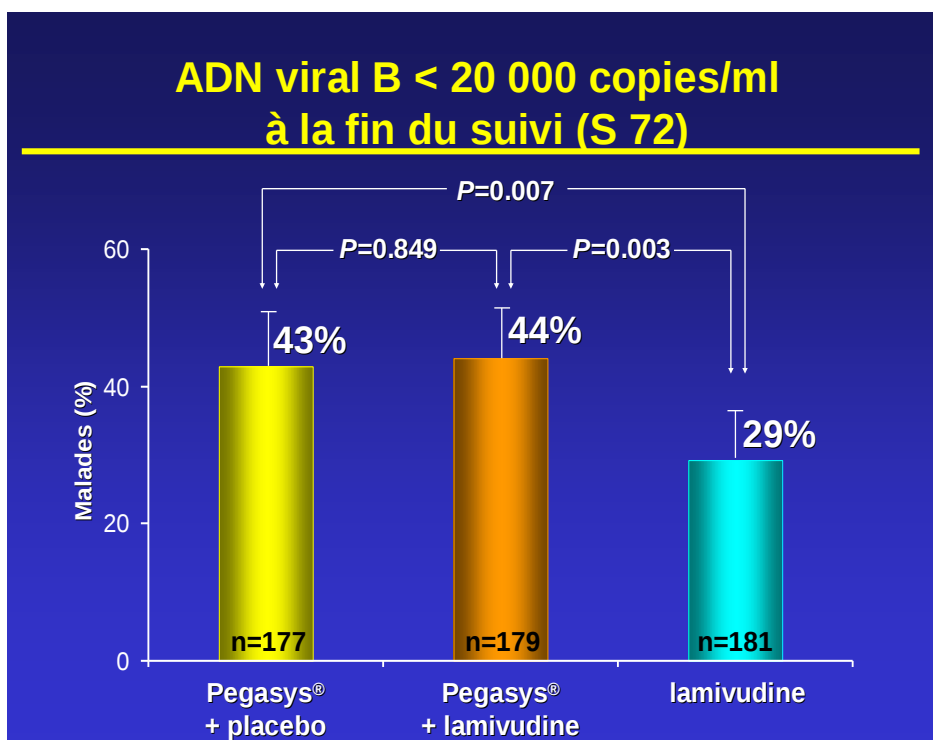
- **Critères principaux**
 - Normalisation des ALAT
 - Diminution de l'ADN VHB $< 20\ 000$ copies/ml
- **Critères secondaires**
 - Evolution de l'ADN VHB au cours de l'étude
 - Perte de l'AgHBs
 - Séroconversion HBs
 - Réponse histologique



Les résultats montrent que 59 % des malades sous PEGASYS® ont normalisé leur ALAT versus 44% pour lamivudine seule. L'association PEGASYS® lamivudine apporte le même bénéfice thérapeutique, que le PEGASYS® seul.



La réduction de charge virale est plus prononcée par l'association PEGASYS®- lamivudine que lamivudine seul.



L'interféron fait aussi bien que l'association sur la réduction de la charge virale 43 % versus 44 %.

**Perte de l'AgHBs et Séroconversion HBs
à la fin du suivi (S 72)**

	Pegasys® + placebo (n=177)	Pegasys® + lamivudine (n=179)	lamivudine (n=181)
Perte AgHBs n (%)	7 * (4%)	5 ** (3%)	0 (0%)
Séroconversion HBs n (%)	5 (3%)	3 (2%)	0 (0%)

P=0.029 (comparing Pegasys + placebo and Pegasys + lamivudine for HBs seroconversion)

L'association n'apporte pas de bénéfice branchement supérieur par rapport au PEGASYS® en monothérapie sur la séroconversions anti-HBs.

Effets secondaires

	Pegasys® + placebo (n=177)	Pegasys® + lamivudine (n=179)	lamivudine (n=181)
Malades avec ≥ 1 EI	88 %	87 %	48 %
Fièvre	59 %	55 %	4 %
Fatigue	42 %	42 %	18 %
Myalgies	27 %	27 %	6 %
Céphalées	24 %	19 %	8 %
Diminution de l'appétit	18 %	15 %	3 %
Arthralgies	15 %	15 %	3 %
Alopécie	14 %	11 %	< 1 %
Diarrhée	11 %	6 %	3 %
Réaction site d'injection	6 %	12 %	0 %

Il n'y a pas d'effets indésirables inattendus sous Pegasys.
L'association à la lamivudine ne modifie pas le profil de tolérance.

Conclusion :

Pegasys® en monothérapie est significativement supérieur à la lamivudine, 6 mois après l'arrêt du traitement.

L'association Pegasys® lamivudine n'apporte pas de bénéfice thérapeutique, comparativement au Pegasys® seul.

Arrêts de traitement

	Pegasys® + placebo (n=177)	Pegasys® + lamivudine (n=179)	lamivudine (n=181)
Tolérance	7 %	4 %	0 %

Deuxième partie :

ETUDE PRATIQUE

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 12 patients porteurs chroniques de l'hépatite B. Parmi une cohorte de 300 patients régulièrement suivis en consultation spécialisée au service de médecine-E(Pr. BENAISA) du CHU IBN SINA de rabat. Sur une période de 12 ANS environ.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité ainsi que la tolérance de l'interféron pegylée chez les 12 patients.

Chapitre I : Méthode d'étude

1. Matériel et méthode d'étude

Dans cette étude rétrospective les 12 patients ont reçu du PEGASYS® à 180 µg / kg /sem ou du VIRAFERON PEG à la dose de 2 à 2,5 µg / kg /sem pendant 48 semaines.

Les paramètres analysés dans notre étude sont :

- L'âge**
- Le sexe**
- Le mode éventuel de contamination**
- Les circonstances de découverte**
- Le statut initial des patients (naïfs ou déjà traités)**
- La date de découverte**
- Le type de virus : virus sauvage (Ag Hbe positif, Ac anti-Hbe négatif), ou mutant pré-core (Ag Hbe négatif, AC anti-Hbe positif, ADN VHB (+)).**

- La charge virale initiale et au 12, 24, et 48 semaines : la quantification de la charge virale est réalisée par la technique sensible Monitor ROCHE dont le seuil, de détection, est de 200 copies/ml.
- Le taux de transaminases au 1, 2, 4, 12, 24 et 48 semaines
- Les scores d'activité et de fibrose
- Les effets secondaires

→ Une fiche informatisée a été établie pour chaque patient, sur laquelle ont été régulièrement consignées les données cliniques et biologiques lors de chaque consultation.

Ainsi on a une idée sur :

- Les données épidémiologiques.
- Les facteurs potentiels de contamination, circonstances de découverte.
- Les résultats biologiques et sérologiques (ALAT, ADN-VHB, sérologie complète du VHB, sérologies Delta, Hépatite C, et VIH).
- les résultats de la biopsie hépatique, puis mise sous traitement.
- Les 2 premières semaines puis tous les mois : le taux des ALAT, NFS.
- Les semaines 12, 24, 48 : dosage de l'ADN polymérase.
- La tolérance thérapeutique : en recherchant les effets secondaires.

Les tableaux récapitulatifs suivants regroupent les paramètres analysés :

1-Tableau récapitulatif des paramètres étudiés

Nom&Prénom	Sexe	Age	Type de virus	ALAT Par rapport à la normale	PCR Copies/ml	PBF	Taux hématologiques				Mode de contamination présumé	Circonstance de découverte	Date de découverte	Traitement déjà administré
							Hb g/dl	PN mm ³	Pq 10 ³ mm ³	GB mm ³				
1	F	51ans	MCP	N	97471	A1F3	13.3	5300	233	7100	Soins dentaires	Bilan systémique	03 /00	Lamivudine (3ans)
2	F	63 ans	MCP	N	19700	A1F2	13.5	4400	210	7200	Transfusion Chirurgie	Bilan pour néphropathie	03/05	Aucun
3	M	24 ans	MCP	3N	25012	A1F2	17.2	3080	139	7000	-	Don de sang	12/05	Aucun
4	M	41 ans	MCP	2N	21184	A2F2	13.9	1554	196	7300	-	Don de sang	07/03	Aucun
5	M	35 ans	MCP	1.5N	>200000	A1F2	12.1	4000	280	7000	Soins dentaires	Don de sang	06/00	Lamivudine (6 mois)
6	F	46 ans	MCP	N	12300	A1F2	13.6	2300	293	4600	Soins dentaires	Don de sang	06/97	-
7	M	42 ans	MCP	1.5N	66000	A2F4	18.8	4000	116	6650	-	Asthénie	04/94	Lamivudine 100mg/j (3ans)
8	M	38 ans	MCP	N	16100	A1F2	15	2955	245	6700	Sexuelle	Don de sang	02/01	Interféron (1ans) Lamivudine (1 ans)
9	M	46 ans	MCP	N	150000	A1F2	15.5	2174	189	12200	Soins dentaires	Asthénie	-	Interféron (12 mois)
10	M	42 ans	MCP	4N	103000	A2F3	16	4200	224	4900	Soins dentaires Chirurgie	Asthénie	02/96	Roféron (6 mois)
11	F	39 ans	MCP	2N	> 200000	A2F2	12.1	1830	166	4200	Soins dentaires Chirurgie Transfusion	Bilan systémique	-	Aucun
12	M	25ans	MCP	1.7N	> 200000	A1F2	14.2	3294	266	6100	Soins dentaires	Chirurgie	12/04	Aucun

2- Evaluation du taux d'ALAT et de la PCR sous traitement

Les patients	Avant le ttt		S1	S2	S4	S12		S24		S48	
	ALAT UI/L	PCR Copies/ml	ALAT N : normal	ALAT UI/L	ALAT UI/L	ALAT UI/L	PCR	ALAT	PCR	ALAT	PCR
1	N	97471	N	N	N	N	+	N	+	N	-
2	N	19700	N	N	1.2N	N	-	N	-	N	+
3	3N	25012	N	N	N	N	-	N	-	N	-
4	2N	21184	2N	2.5N	2.5N	3N	+	2N	+	3N	-
5	1.5N	>200000	2N	2N	2.5N	2N	-	2.5N	-	N	-
6	N	12300	N	N	1.5N	N	-	N	-	N	-
7	1.5N	2223	1.5N	2.5N	3 N	3.5N	+	4.5N	+	2N	-
8	N	16700	N	N	1.5N	N	-	N	-	N	-
9	N	150 000	N	1.5N	1.5N	N	+	N	+	N	+
10	4N	103000	7N	1.5N	1.5N	1.5N	-	5N	-	3N	+
11	2N	>200000	2N	2N	N	N	+	1.5N	+	N	-
12	1.7N	>200000.	3N	2 N	2 N	1.5N	+	1.8N	+	N	+

3-Evaluation des effets secondaires sous traitement

Les patients	La date de début de ttt	Le ttt administré	La dose administré	S2	S4	S24	S48
1	26/12/05	PG	180	Fièvre Syndrome grippal Anémie	Douleurs Dorsales Anémie	Fièvre Insomnie Anémie	Anémie
2	28/06/05	PG	180	leucopénie	Neutropénie Thrombopénie leucopénie	Anémie Thrombopénie leucopénie	Anémie
3	22/05/06	PG	180	Syndrome grippal Neutropénie Thrombopénie	Neutropénie Thrombopénie	Thrombopénie	
4	04/06	VP	120	Neutropénie leucopénie	Thrombopénie leucopénie	Neutropénie Thrombopénie leucopénie	Neutropénie Thrombopénie leucopénie
5	24/12/04	VP	120		Neutropénie	Neutropénie	Neutropénie
6	14/07/05	PG	180	Neutropénie leucopénie	Palpitations Neutropénie leucopénie	Neutropénie	Neutropénie leucopénie
7	19/03/03	VP+ Zeflix	100	Neutropénie Thrombopénie leucopénie	Neutropénie Thrombopénie	Thrombopénie leucopénie	Thrombopénie
8	27/03/06	PG	180	Syndrome grippal Neutropénie	Neutropénie	Neutropénie	Neutropénie leucopénie
9	16/08/02	PG	180		Thrombopénie	Neutropénie Thrombopénie leucopénie	Neutropénie Thrombopénie
10	17/06/05	PG	180		Syndrome grippal Neutropénie	Thrombopénie	Asthénie Neutropénie leucopénie
11	09/05/03	VP + Zeflix	150	Asthénie Anémie Neutropénie Thrombopénie leucopénie	Anémie Neutropénie Thrombopénie leucopénie	Anémie Neutropénie Thrombopénie leucopénie	Anémie Neutropénie leucopénie
12	24/03/06	PG	180			Neutropénie leucopénie	Neutropénie Thrombopénie leucopénie

Chapitre II : LES RESULTATS

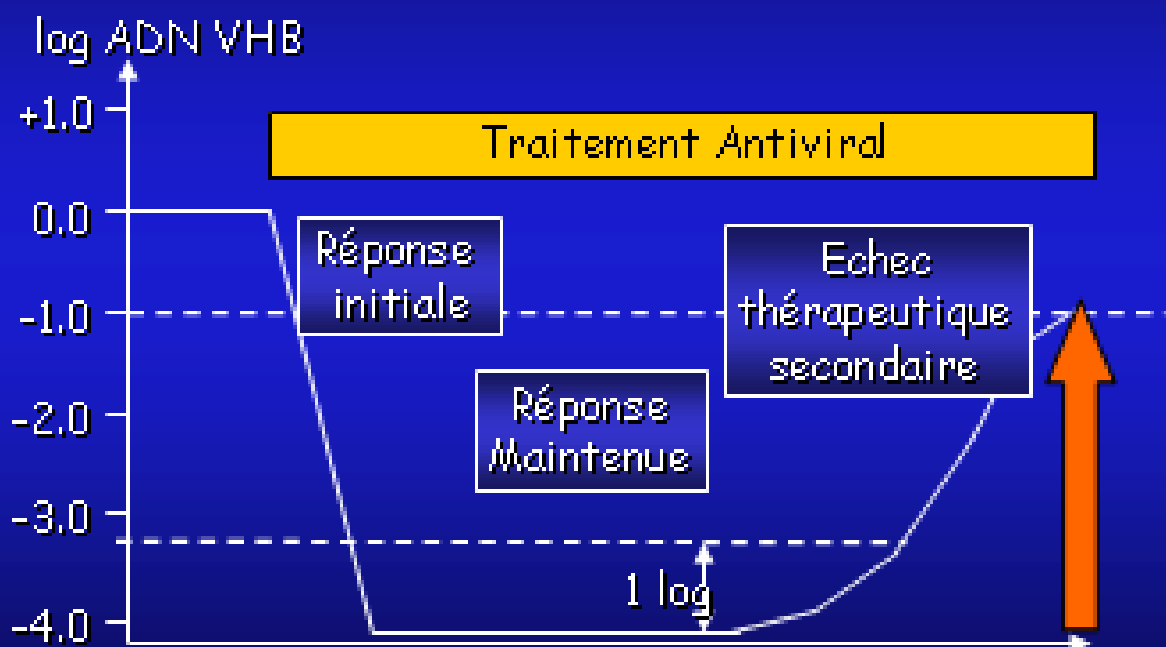
Définition de bonne réponse au traitement :

- Normalisation des ALAT
- Négativation de l'ADN viral : < 10000 copies /ml

Définition de la rechute au traitement :

- Elévation du taux des ALAT après normalisation
- Repositivation de l'ADN viral après négativation soutenue

Effcacité, réponse, résistance



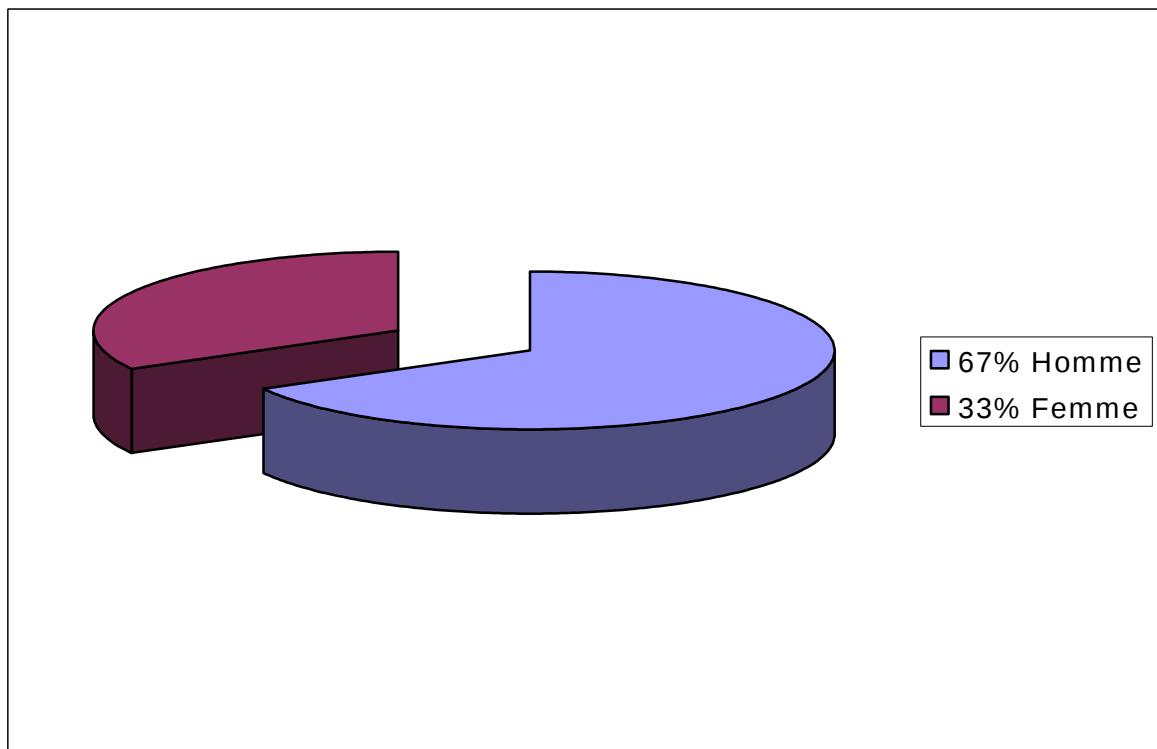
Locarnini S et al, Antivir Ther, 2004

1. Répartition épidémiologique :

▪ Répartition selon le sexe :

Nette prédominance masculine.

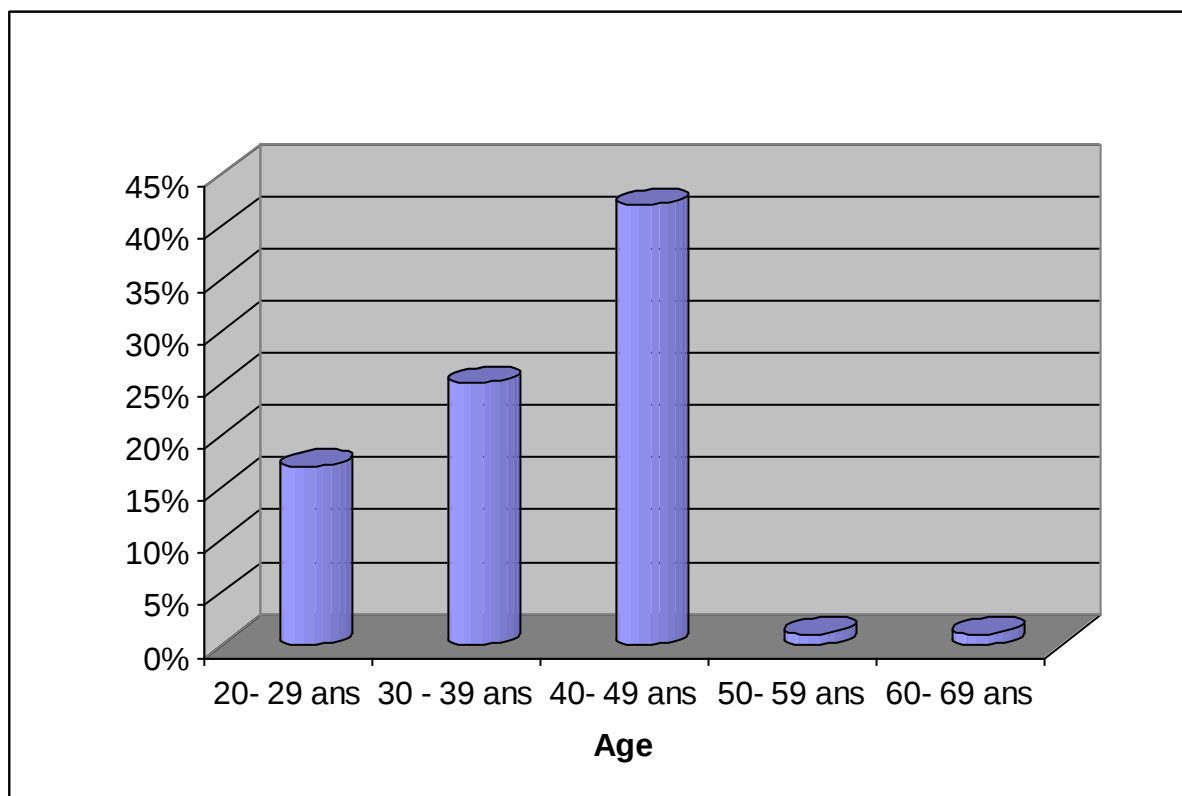
Sexe	Homme	Femme	Total
Nombre de cas	8	4	12
Pourcentage	67%	33%	100%



▪ Répartition selon l'âge :

84% des patients ont entre 20 et 50 ans et la moitié se situe dans la tranche d'âge entre 40 et 49ans.

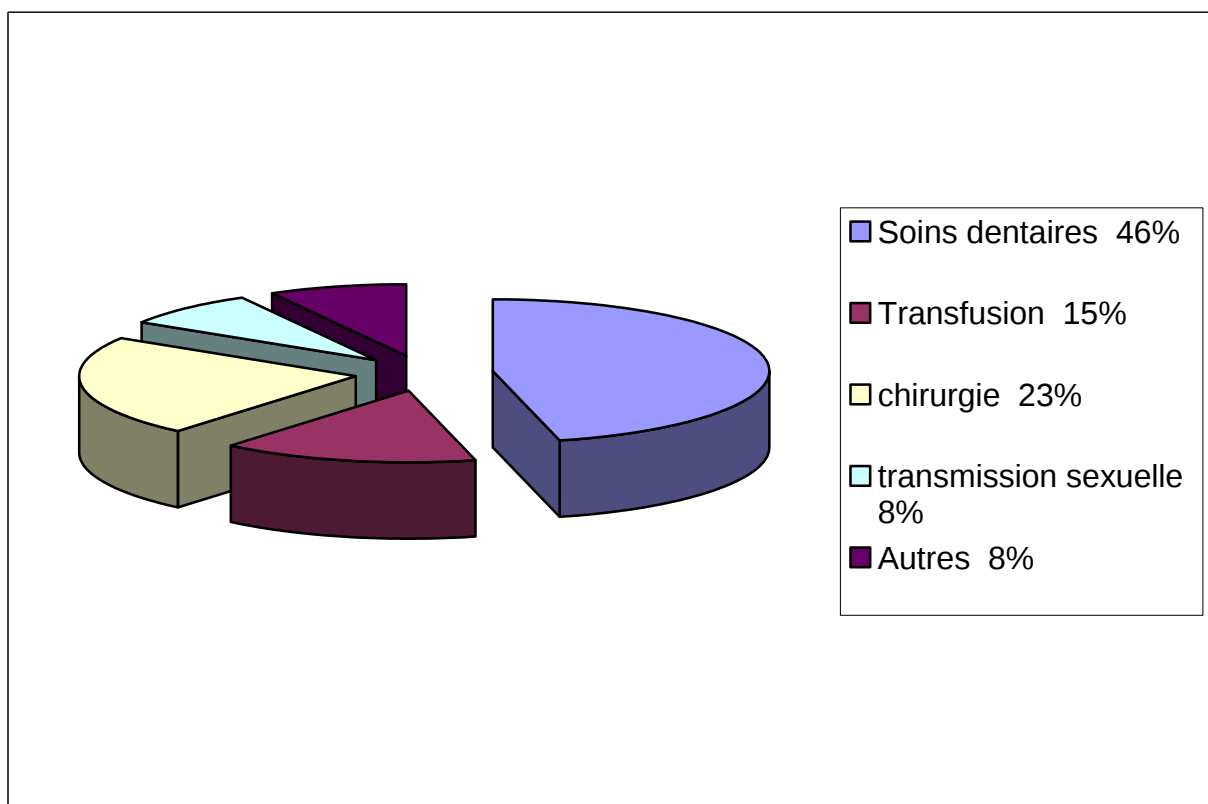
Age	20- 29 ans	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans	Total
Nombre de cas	2	3	5	1	1	12
Pourcentage	17%	25%	42%	8%	8%	100 %



▪ Répartition selon le mode éventuel de contamination :

Le mode de contamination le plus fréquent est représenté par les soins dentaires avec 54%, vient après la chirurgie avec 23%, et la transfusion avec 15%, alors que la transmission sexuelle viennent en dernière position avec un pourcentage de 8%. A noter aussi que certains patients ont plusieurs facteurs de risque associés.

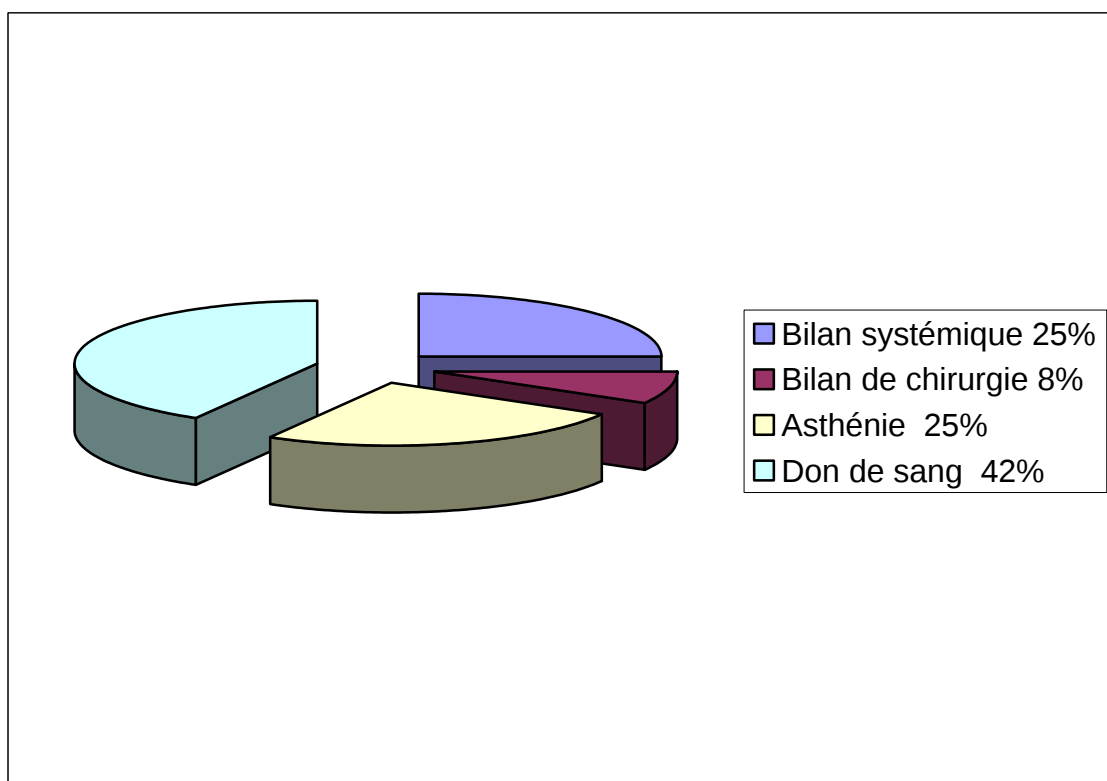
Facteurs de risque	Nombre de cas	Pourcentage
Soins dentaires	7	54%
Chirurgie	3	23%
Transfusion	2	15%
Transmission sexuelle	1	8%
Total	13	100%



▪ **Répartition selon les circonstances de découverte :**

La découverte lors d'un don de sang est la situation la plus fréquente (42%); par la suite le bilan systémique ainsi que le bilan fait à l'occasion d'une asthénie sont souvent rencontrés (25%), et rarement à l'occasion d'un bilan chirurgicale (8%).

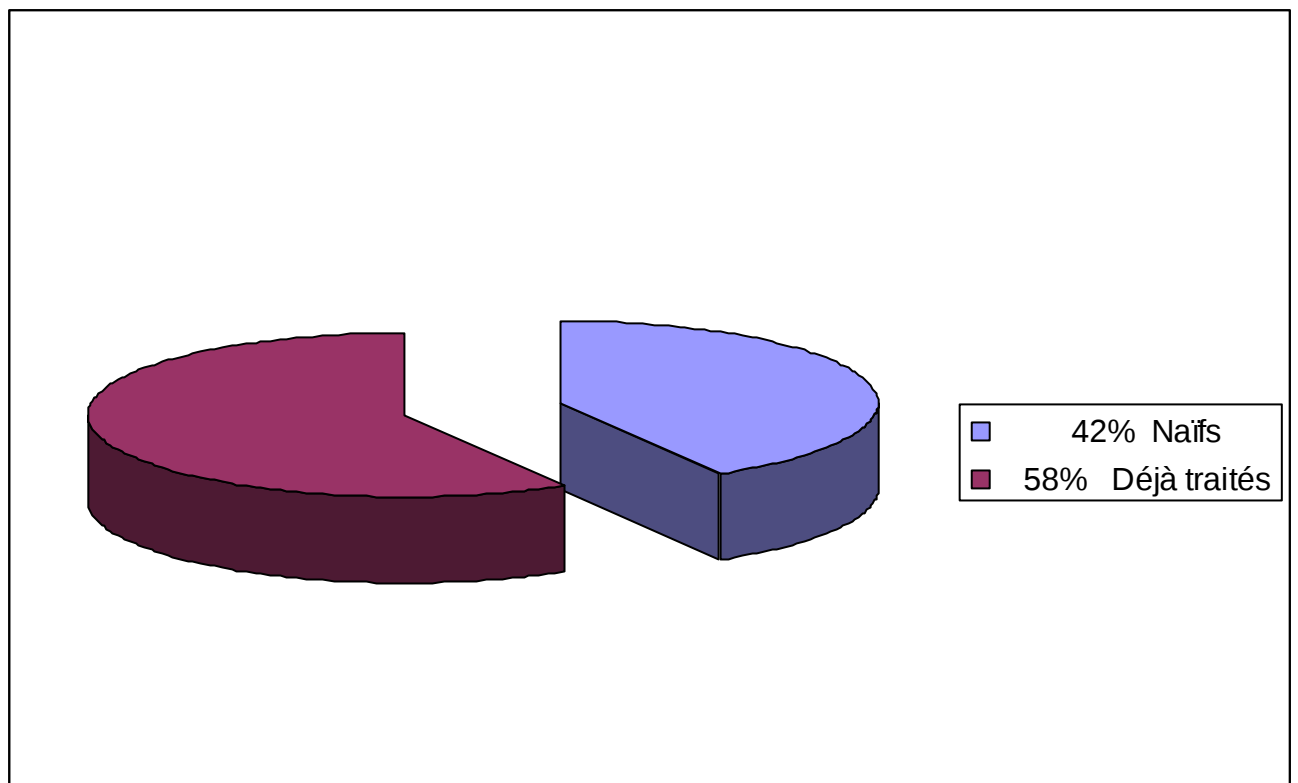
Circonstance de découverte	Nombre de cas	Pourcentage
Don de sang	5	42%
Bilan de chirurgie	3	25%
Bilan systémique	3	25%
Asthénie	1	8%
Total	12	100%



▪ **Répartition selon le statut initial des patients :**

58% de nos patients sont rechuteurs ou non répondeurs à un traitement par Lamivudine ou l'interféron les autres patients n'ont jamais reçus de traitements.

Statut initial	Naïfs	Déjà traités	Total
Nombre de cas	5	7	12
Pourcentage	42%	58%	100%

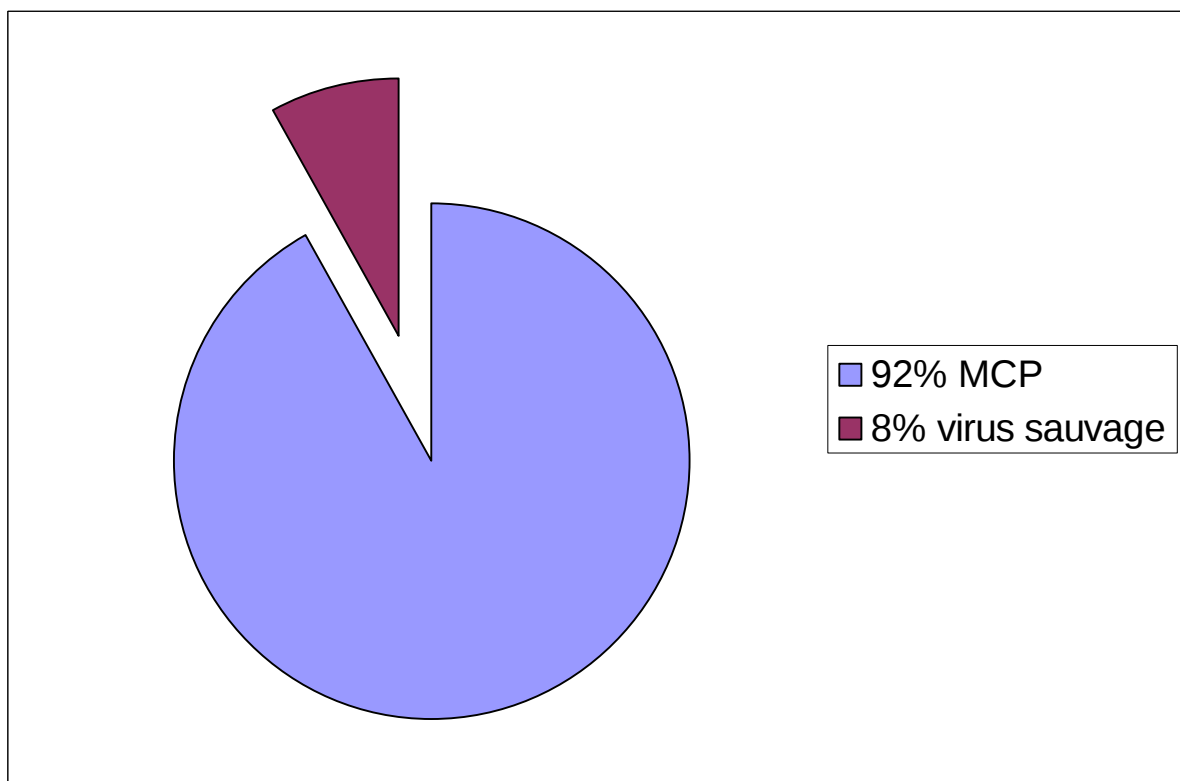


2. Répartition virologique et histologique :

▪ Répartition selon le type de virus :

La majorité des patients sont infectés par un virus mutant précore AgHBe (-), AntiHBe (+), ADN (+).

Type de virus	MCP	Sauvage	Total
Nombre de cas	11	1	12
Pourcentage	92%	8%	100%

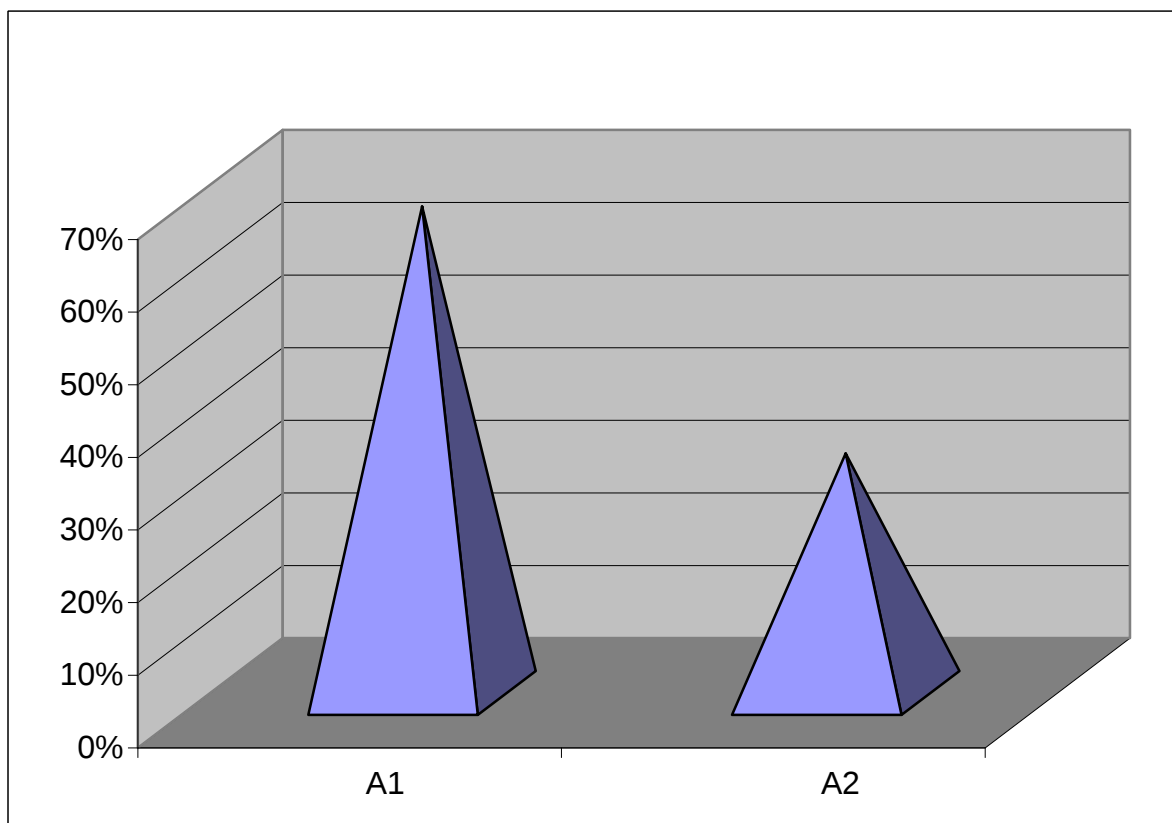


▪ Répartition selon les lésions histologiques :

➤ Selon le score d'activité :

La majorité de nos patients ont une faible activité histologique pré-thérapeutique.

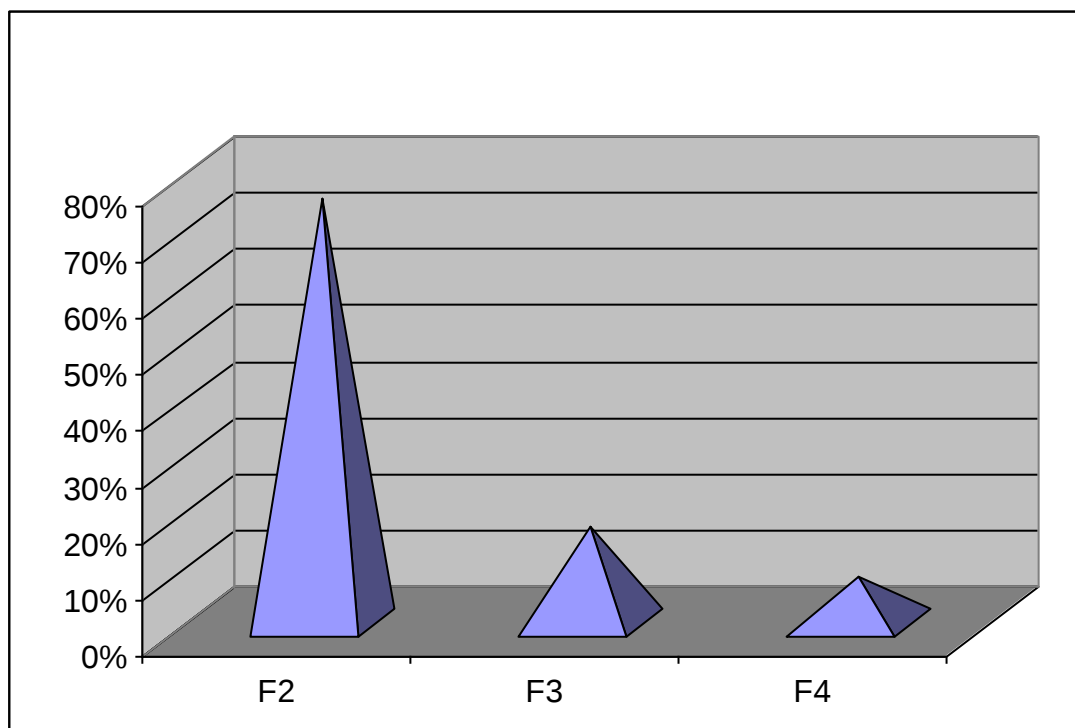
Score d'activité	A1	A2	Total
Nombre de cas	8	4	12
Pourcentage	67%	33%	100%



➤ **Selon le score de fibrose :**

La plupart de nos patients ont une fibrose modérée (80%), ainsi que une minorité ont une fibrose sévère (10%), alors que seulement (10%) des patients ont une fibrose minime.

Score de fibrose	F2	F3	F4	Total
Nombre de cas	9	2	1	12
Pourcentage	75%	17%	8%	100%



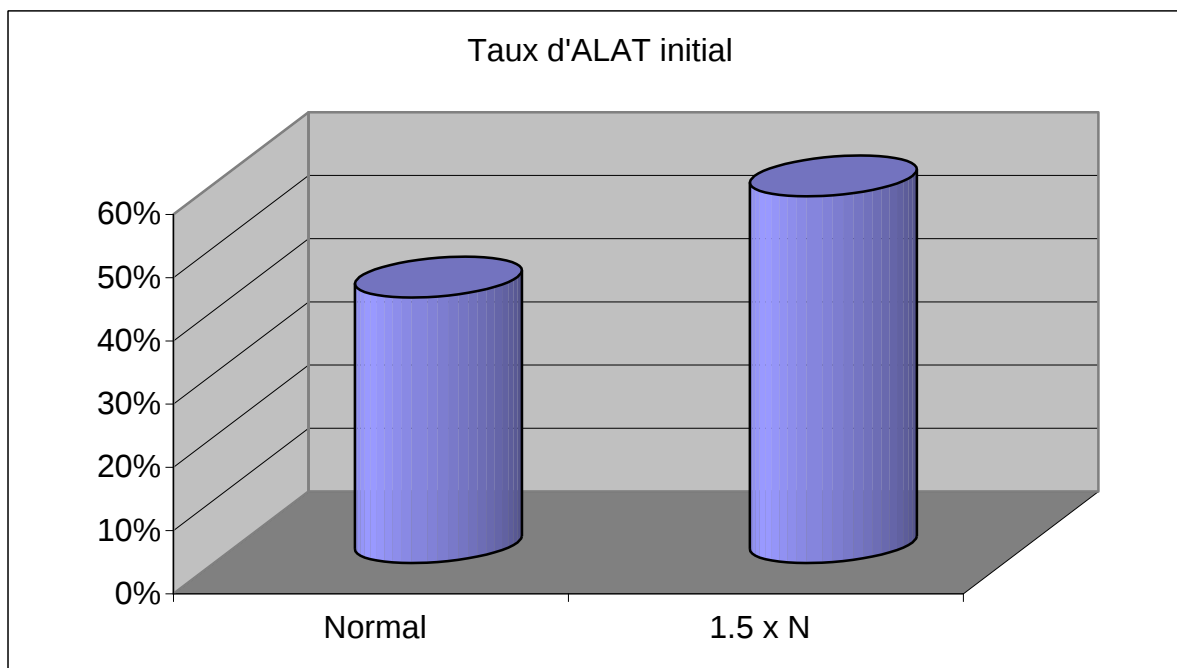
3. Répartition biologique :

- Répartition du taux d'ALAT:

- Initial :

Presque la moitié des patients ont les transaminases normales.

Taux initial d'ALAT	Normal	$\geq 1,5 \times N$	Total
Nombre de cas	5	7	12
Pourcentage	42%	58%	100%

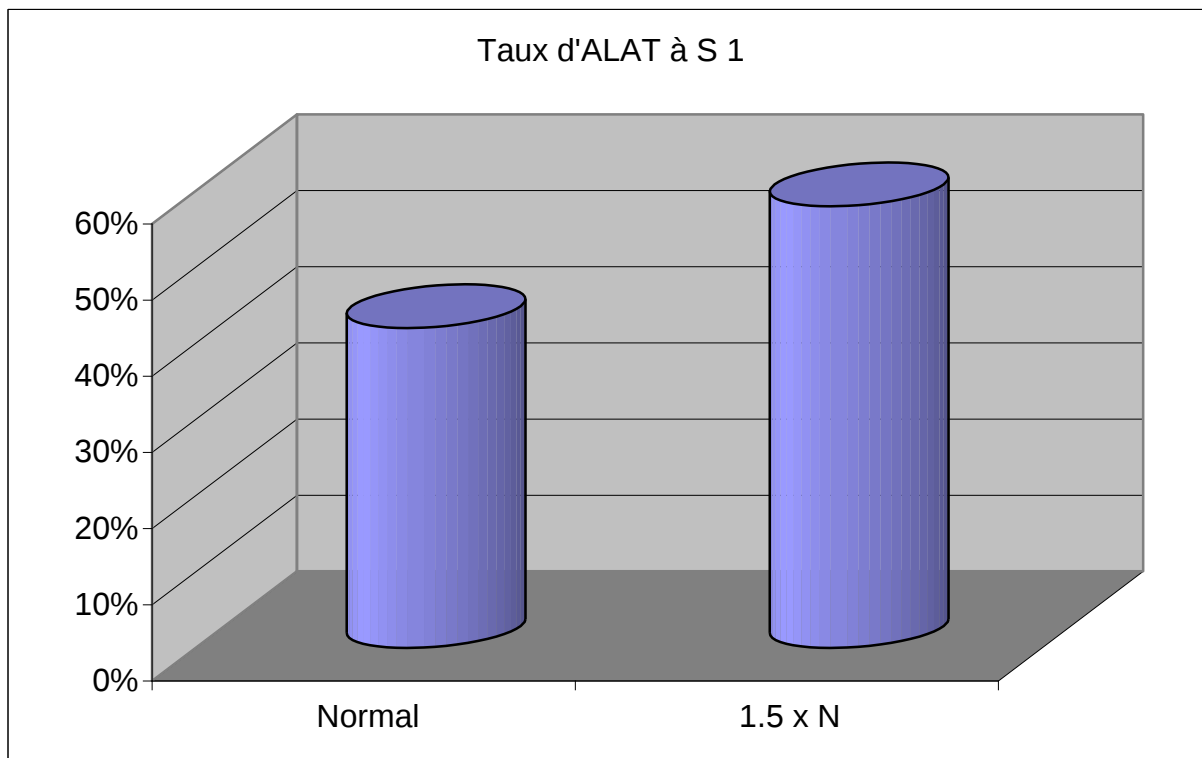


➤ Au cours de traitement :

- La première semaine de traitement :

Le taux d'ALAT chez nos patients au bout d'une semaine reste invariable. Un taux normal de 42%, alors que 58% présentent un taux supérieur ou égal à 1,5 x N.

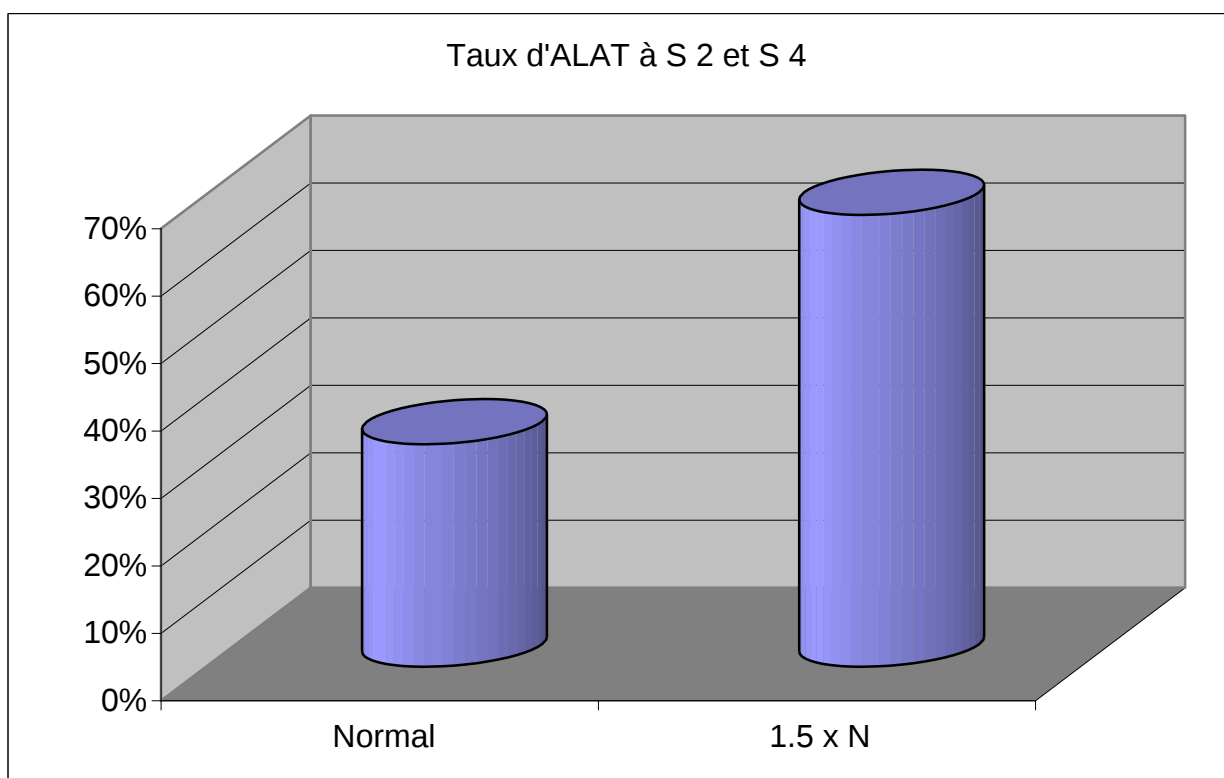
Taux initial d'ALAT	Normal	$\geq 1,5 \times N$	Total
Nombre de cas	5	7	12
Pourcentage	42%	58%	100%



- **Taux d'ALAT à S 2 et S 4 :**

Au cours des premières semaines de traitement, la majorité des patients ont gardé un taux élevé de transaminases (67%).

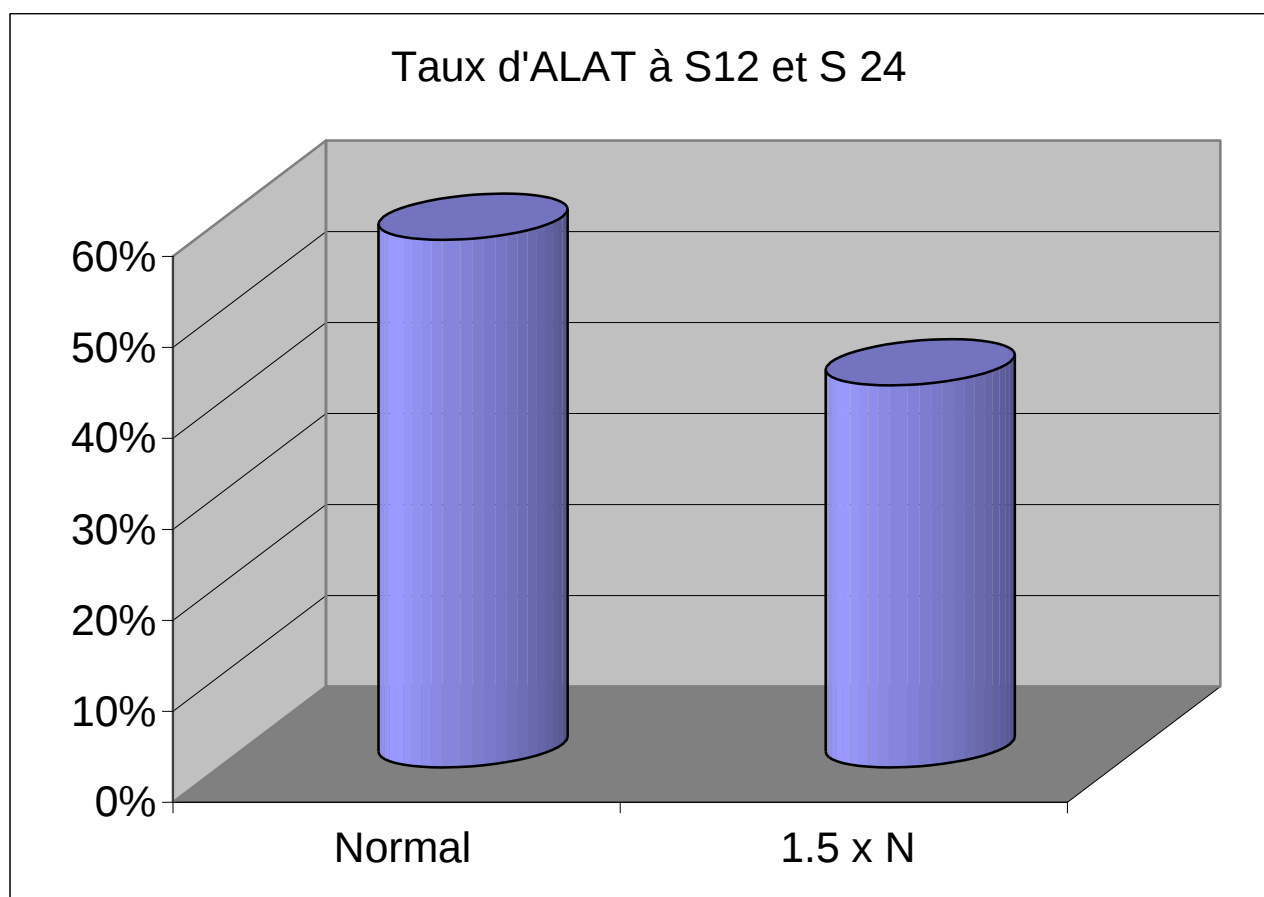
Taux initial d'ALAT	Normal	↑ 1, 5 x N	Total
Nombre de cas	4	8	12
Pourcentage	33%	67%	100%



- **Taux d'ALAT à S12, S24:**

Après douze semaines de traitement par INF pégylé, le taux de transaminases s'est normalisé chez 7 patients (58 %) alors que dans 5 cas (42 %), les ALAT étaient supérieures ou égales à 1,5 x N.

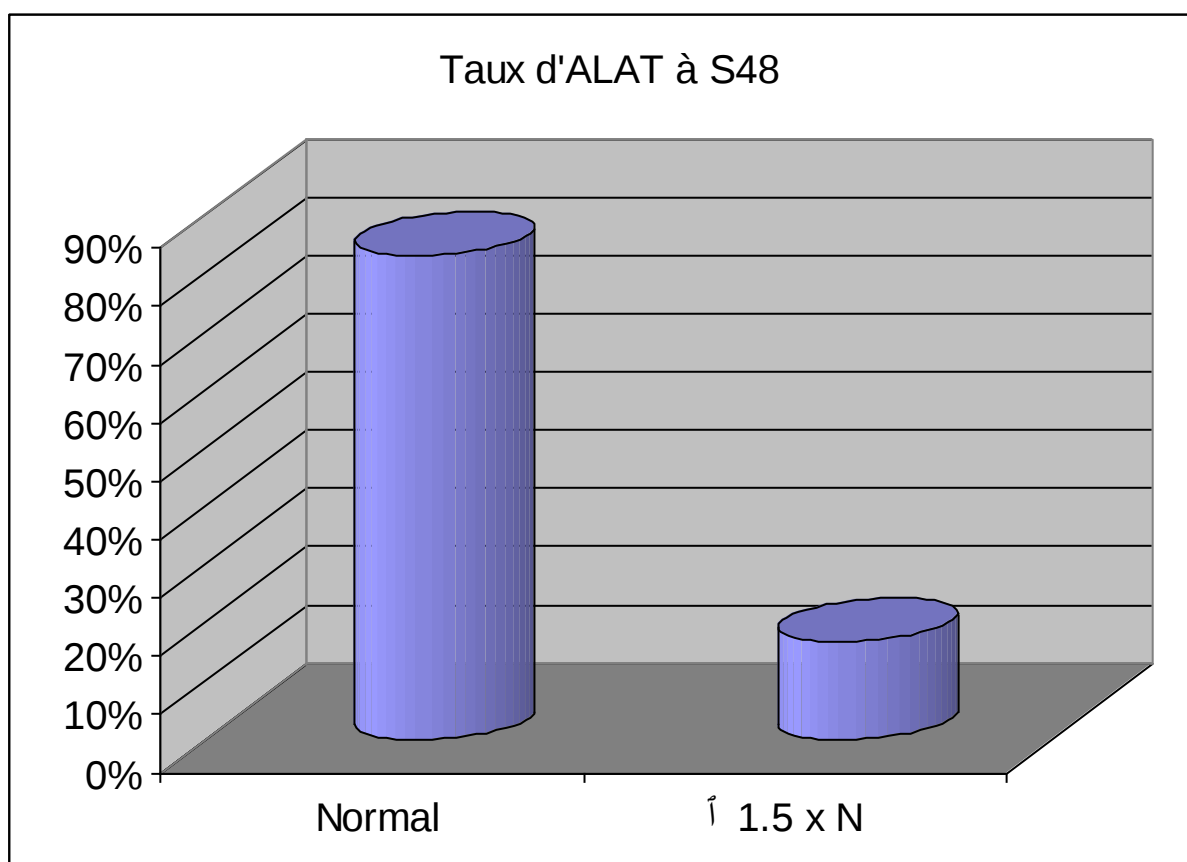
Taux initial d'ALAT	Normal	$\geq 1,5 \times N$	Total
Nombre de cas	7	5	12
Pourcentage	58%	42%	100%



- **Taux d'ALAT à S48 :**

A la fin de notre traitement, la majorité des patients ont normalisé leur taux de transaminases (83 %). Dans 2 cas (17 %), le taux d'ALAT est resté élevé.

Taux initial d'ALAT	Normal	$\geq 1,5 \times N$	Total
Nombre de cas	10	2	12
Pourcentage	83 %	17 %	100 %

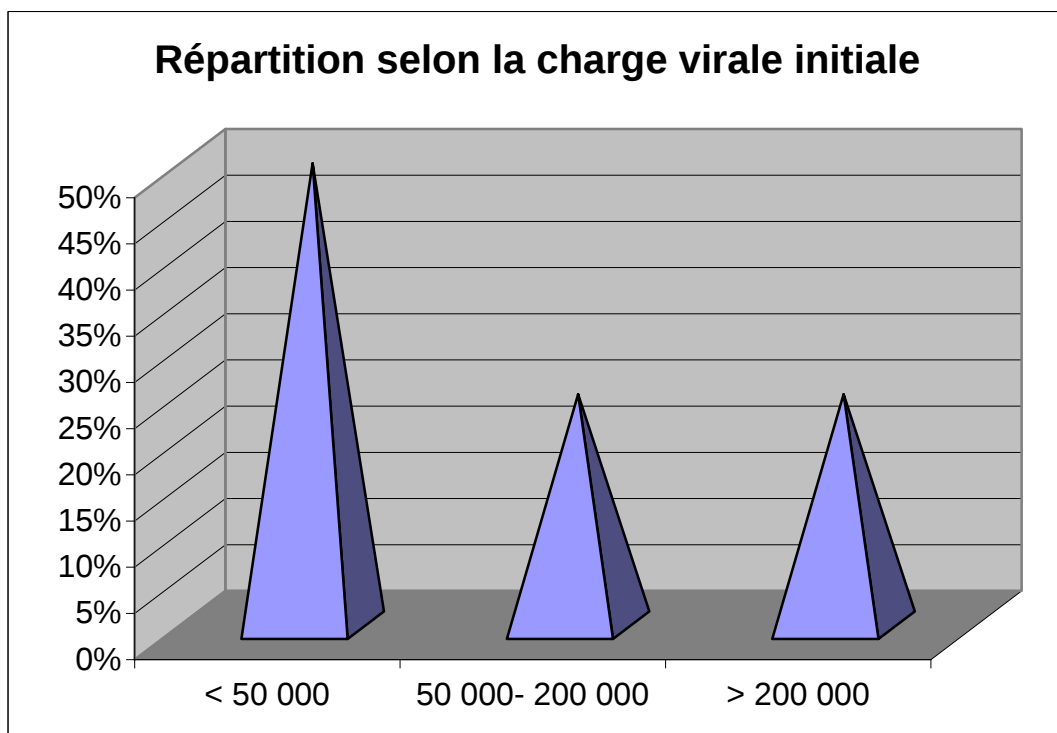


▪ **Répartition de la charge virale :**

➤ **Initial :**

Avant traitement, la majorité de nos patients avaient une faible charge virale (75%). Mais la plupart de ces patients avaient des fluctuations de la virémie pendant la surveillance pré-thérapeutique.

Charge virale initiale (cp / ml)	< 50 000	50 000- 200 000	> 200 000	Total
Nombre de cas	6	3	3	12
Pourcentage	50%	25%	25%	100%

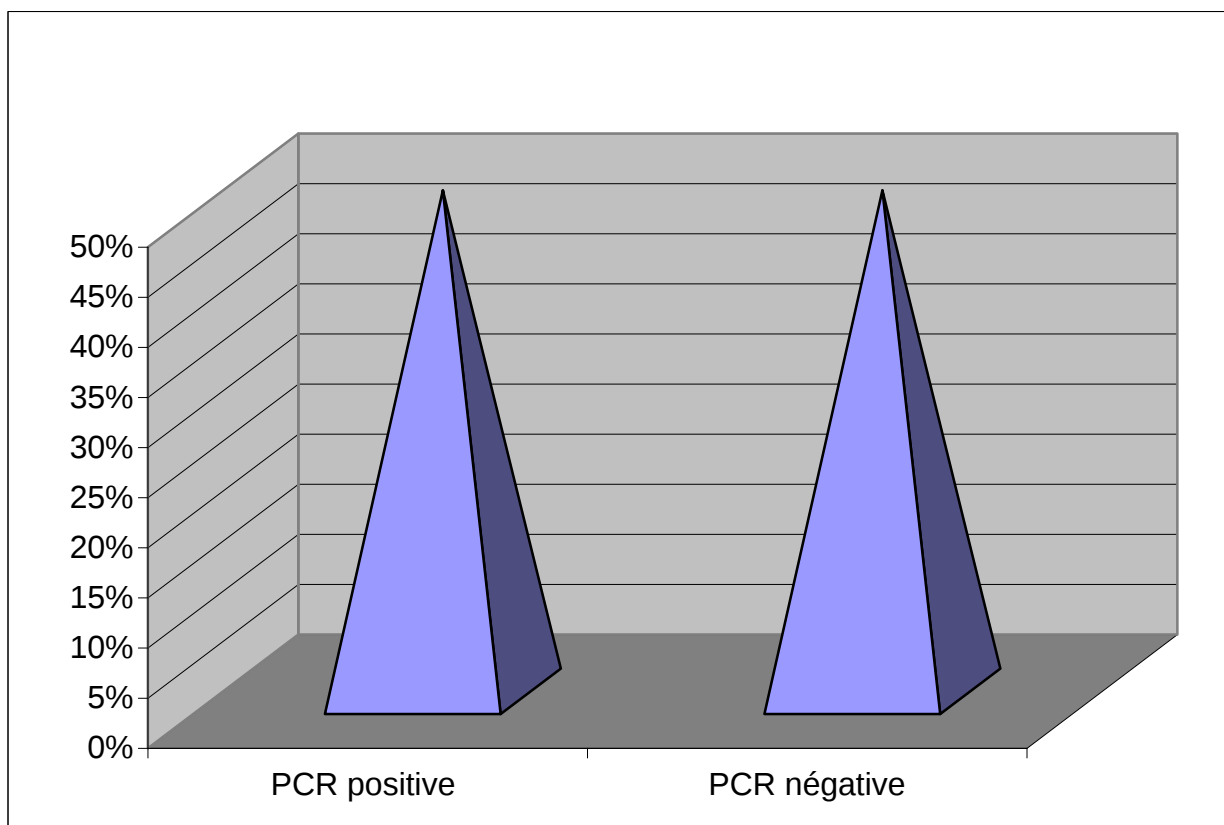


➤ Au cours de traitement :

- Taux de la PCR à S12 :

Après 12 semaines de traitement, la moitié des patients ont négativé leur charge virale; ceci permet de juger la réponse thérapeutique préliminaire.

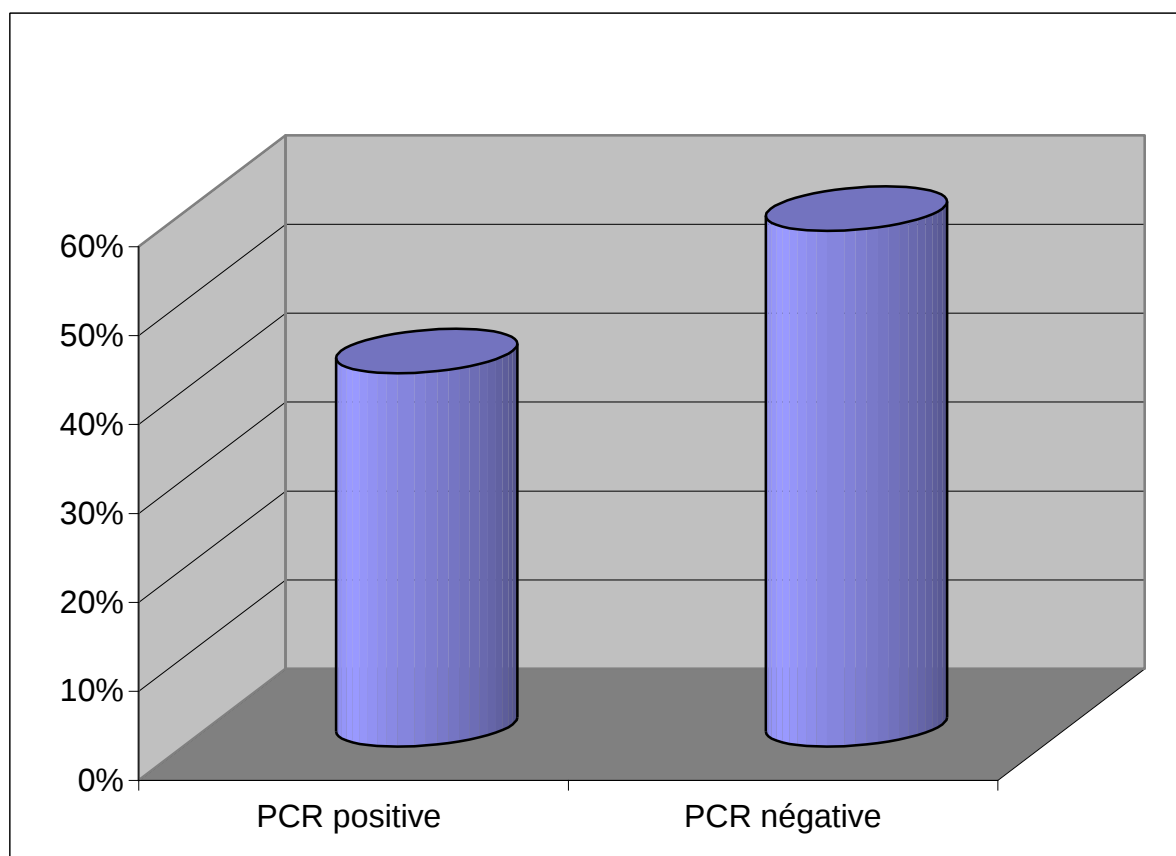
Charge virale à S 12 (cp / ml)	PCR positive	PCR négative	Total
Nombre de cas	6	6	12
Pourcentage	50%	50%	100%



- **Taux de la PCR à S24 :**

Dans notre série d'étude, seulement 5 patients ont gardé une charge virale positive (42%).

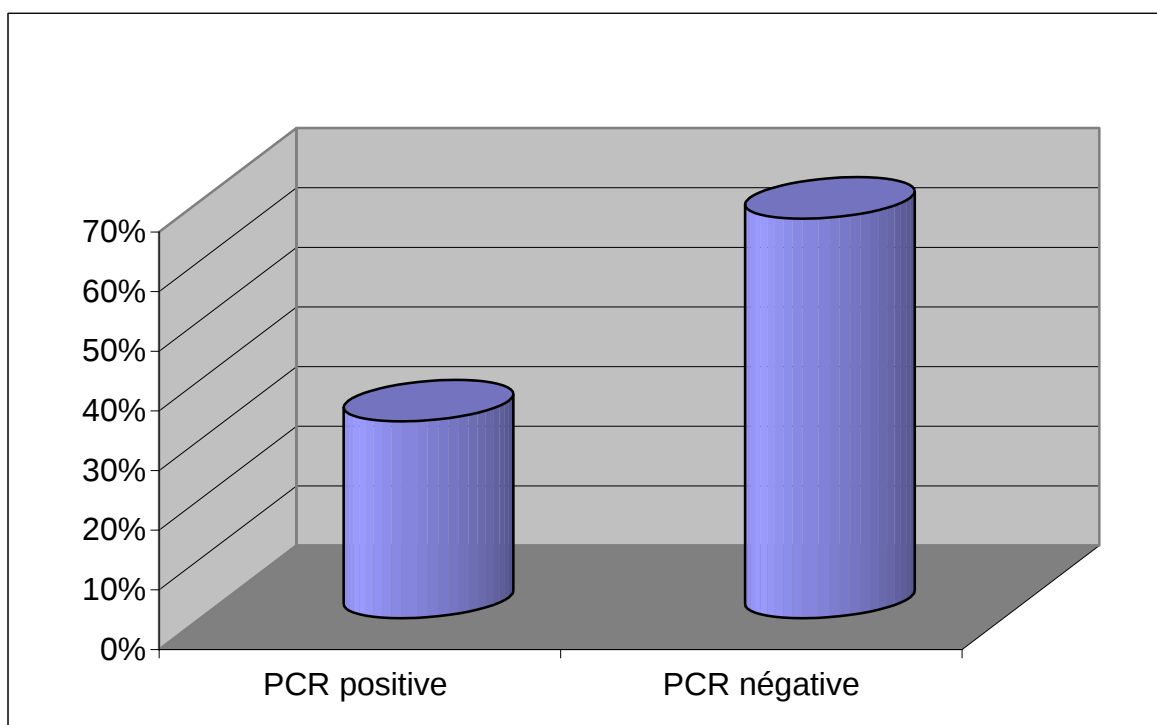
Charge virale à S 12 (cp / ml)	PCR positive	PCR négative	Total
Nombre de cas	5	7	12
Pourcentage	42%	58%	100%



- **Taux de la PCR à S 48 :**

L'administration de INF peg pendant 48 semaines a permis d'induire une négativation de la virémie chez la majorité des cas (67 %), alors que 33 % des patients présentent toujours une PCR positive.

Charge virale à S 12 (cp / ml)	PCR positive	PCR négative	Total
Nombre de cas	4	8	12
Pourcentage	33 %	67 %	100 %



4. Répartition selon les effets secondaires :

Aucun effet secondaire inattendu n'est présenté par les patients de notre série d'étude, ainsi qu'aucun arrêt de traitement par effet secondaire n'a été enregistré. On peut déduire par là que le PEGASYS a été très bien toléré par les patients au cours de ces 48 semaines de traitements.

On note des effets secondaires minimes et transitoires chez quelques patients représentés essentiellement par le syndrome grippal 25% viennent après la fièvre et l'Asthénie en deuxième position (13 %). Alors que l'insomnie nocturne, les palpitations et les douleurs de tout le dos est évaluée à 6% des cas.

Les Effets secondaires cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Sans effet secondaires	4	25%
Syndrome grippal	4	25%
Fièvre	2	13%
Asthénie	2	13%
Insomnie nocturne	1	6%
Douleurs de tout le dos	1	6%
palpitations	1	6%
Total	16	100%

Des troubles Hématologiques ont été enregistrés chez quelques patients de notre série, représentés essentiellement à la fin de traitement par une anémie (25 %), une thrombopénie (33 %), Neutropénie (67 %) et, une leucopénie chez 50 % des patients. Mais tous ces troubles étaient transitoires et n'ont à aucun moment nécessité l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires hématologiques	S2	S24	S48
Anémie	2 (17 %)	3 (25 %)	2 (25%)
Thrombopénie	3 (25 %)	7 (58 %)	4 (33 %)
Neutropénie	6 (50 %)	6 (50 %)	8 (67 %)
leucopénie	5 (42 %)	6 (50 %)	6 (50 %)

DISCUSSION

La meilleure connaissance des interactions entre l'hôte et le virus permet une analyse des situations clinico-biologiques, rencontrées aux différentes phases de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), indispensable pour poser une indication thérapeutique. Le développement des méthodes qualitatives et quantitatives de biologie moléculaire a considérablement amélioré la sensibilité de détection de l'ADN du VHB et a permis une surveillance précise des traitements antiviraux. De même que la meilleure connaissance du cycle de réplication du VHB et des mécanismes moléculaires qu'il implique a permis le développement de nouveaux antiviraux capables d'inhiber spécifiquement cette réplication virale.

1. Paramètres épidémiologiques :

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 2 milliards d'individus dans le monde sont infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et que plus de 370 à 400 millions souffrent d'une hépatite chronique. Parmi ces derniers, 15 à 25 % mourront prématurément d'une complication hépatique, principalement une cirrhose ou un cancer du foie. La plupart des cas d'infection surviennent pendant la période périnatale et pendant la petite enfance, âge auquel une hépatite B aigue symptomatique est peu probable mais le risque de développer une infection chronique est élevé. (10)

Par ailleurs dans l'étude que nous avons entamée, nous avons noté que le sexe ratio est de 2/1 ; ce qui est compatible avec la nette prédominance masculine au cours de l'infection par le virus B, retrouvée dans la plupart des études. Le Maroc se trouve dans une zone de prévalence

moyenne où les gens, notamment les sujets jeunes, restent exposés à un risque de contamination élevé. En effet le maximum de fréquence concerne les tranches d'âge de 20 à 40 ans.

L'hépatite B est considérée comme une maladie extrêmement contagieuse. Les modes de transmission du VHB sont particulièrement influencés par sa très grande résistance et sa très forte concentration sérique (10^7 à 10^{10} copies/ml), favorisant ainsi les contaminations sexuelles, périnatales, et nosocomiales.

Dans les pays de moyenne endémie, la transmission est principalement périnatale ou horizontale, c'est-à-dire par contact étroit avec une personne infectée.

Dans les pays en voie de développement, les injections à risque (effectuées avec du matériel réutilisable non stérilisé) sont encore sources de nombreuses contaminations et comptent pour 30 % des nouvelles infections. En effet, des estimations modélisées indiquent que 8 à 16 millions de nouvelles infections à VHB surviendraient chaque année suite à des injections à risque effectuées à des fins de vaccination ou à des fins thérapeutiques, les plus forts taux d'infection étant observés en Asie et en Afrique subsaharienne où la sécurité des injections est la plus faible. (12) Dans notre contexte les soins dentaires représentent le mode de contamination le plus fréquent, ceci a été montré par d'autres études épidémiologiques locales. La stérilisation insuffisante du matériel dentaire et la non utilisation de matériel à usage unique, expliquent cette situation.

Dans les pays de forte endémie où la plupart des enfants sont infectés par le VHB, la transmission périnatale reste le mode de contamination le plus fréquent.

Dans les régions de faible endémie, en revanche, la plupart des infections par le VHB surviennent chez les jeunes adultes, essentiellement lors des rapports sexuels non protégés ou chez les usagers de drogues par

l'échange de matériel d'injection infecté. La contamination par transmission sanguine est devenue extrêmement rare suite à la mise en place d'un dépistage systématique des dons de produits sanguins. (70)

2. Paramètres histologique, virologique et biologique :

La biopsie hépatique a pour but de déterminer le degré d'atteinte hépatique et d'éliminer une autre cause d'hépatopathie. Le diagnostic histologique d'une hépatite chronique doit inclure l'étiologie, le niveau d'activité nécrotico-inflammatoire et la stadification de la fibrose. Les données histologiques peuvent aider à déterminer le pronostic. La biopsie hépatique est recommandée chez les patients présentant une élévation de transaminase et présence d'une réplication virale. (71)

Dans l'ensemble des patients de notre série on note une faible activité histologique ainsi qu'une fibrose modérée à sévère (60 %) ce qui a indiqué leur mise sous traitement, l'hépatite chronique B avec agressivité histologique impose d'envisager un traitement antiviral.

Sur le plan virologique différentes mutations de la région pré-C du génome du VHB sont responsables d'un arrêt ou de la diminution de l'expression de l'AgHBe et sont associées à la persistance de la réplication virale chez des malades présentant des anti-HBe. La première mutation découverte est plus fréquemment rencontrée chez des malades infectés par un génotype D originaire du bassin méditerranéen. (72, 73) Ces mutations s'accumulent avec la durée de l'infection et la séroconversion anti-HBe. Dans notre étude nous rapportons une nette prédominance de virus mutant pré-C (92 %), ce qui rejoint les données actuelles sur la prédominance de ce virus mutant dans la région du bassin méditerranéen et de l'Afrique du nord, surtout chez des non répondeurs ou des résistants à l'interféron alpha ou à lamivudine.

L'histoire naturelle de l'infection par un mutant pré-C se caractérise par une réplication virale de plus faible intensité et fluctuations dans le temps. On peut trouver typiquement des fluctuations d'activité des aminotransférases avec des poussées d'exacerbation suivies de phases de rémission spontanée. Ce qui a permis de proposer un traitement par l'interféron α -2a chez les patients à transaminases normales, comme pour 42 % de nos patients.

L'évaluation initiale des patients présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite B devrait inclure un examen clinique et des antécédents avec une attention particulière sur les facteurs de risque de co-infection, de consommation d'alcool, d'histoire familiale d'infection par le VHB et de cancer de foie. Les tests pour déterminer le niveau de réplication virale reposeront sur la détection de l'antigène HBe, des anticorps anti-HBe et de l'ADN viral. La détection de l'ADN du VHB est positive dans le sérum des patients ayant une hépatite B aiguë ou chronique. La plupart des tests d'hybridation moléculaire en milieu liquide ou sur membrane ont des seuils de détection de 5 pg/ml environ, ce qui correspond à 1 500 000 génomes/ml. Le test d'ADN branché a un seuil à 2,5 pg /ml. La PCR est beaucoup plus sensible que les différentes techniques d'hybridation et permet d'obtenir une sensibilité de détection de 0,001 pg/ml (approximativement 100 à 1 000 génome/ml). Le dosage des IgM anti-HBc peut être positif lors des phases de réactivation virale de même que dans le cadre des infections par un mutant précore du VHB où l'utilisation de tests ultrasensibles de détection des IgM anti-HBc peut être utile pour mettre en évidence une réplication virale chez les patients présentant les critères d'hépatite chronique : élévation des transaminases et présence d'une réplication virale. (74)

Dans notre série d'étude, 58 % de nos patients ont une faible charge virale initiale. Ceci rejoint les caractéristiques cliniques des hépatites chroniques à mutant pré-c, dans lesquelles les taux d'ADN du VHB sérique

sont plus faibles que celui des hépatites chroniques Ag HBe positive. Les tests de détection utilisés sont ceux de la PCR Monitor ROCHE dont le seuil de détection est de 200 copies / ml ; tous ces tests ont été fait au laboratoire de la gendarmerie Royal (LGR).

3. Réponse thérapeutique :

L'objectif principal du traitement est d'améliorer les lésions histologiques et donc de réduire le risque d'évolution vers la cirrhose, l'insuffisance hépatocellulaire et le carcinome hépatocellulaire. L'évaluation du bénéfice histologique ne peut cependant être estimée que par la biopsie hépatique, avant que les marqueurs non invasifs soient validés dans l'hépatite B. Des critères biologiques, sérologiques et virologiques permettent donc de juger l'efficacité d'un traitement antiviral et d'assurer son suivi.

La réponse virologique caractérisée par la diminution puis l'indéteçtabilité de l'ADN du VHB, selon les méthodes de détection utilisées, est la plus précoce après l'introduction du traitement ; elle est le reflet direct de l'efficacité antivirale du traitement. Concernant nos patients une réponse virologique a été notée chez 50 % à la semaine 12, 58 % à la semaine 24 et 67 % à la semaine 48. La normalisation de l'activité des aminotransférases (ALAT) intervient secondairement, parfois précédée d'un pic cytolitique lié à l'activation du système immunitaire au cours des traitements par interféron pégylé. Pour nos patients 33 % ont normalisé leurs ALAT à la semaine 4, 58% à la semaine 24 et 83 % à la fin du traitement. La séroconversion anti-HBe est caractérisée par la disparition de l'AgHBe et l'apparition des anticorps anti-HBe et intervient de façon contemporaine ou après la normalisation des ALAT, cela n'a pas été observé en cours de traitement par le seul patient de la série porteur de l'AgHBe positif.

Une réponse complète à un traitement antiviral associe donc : une indétectabilité de l'ADN du VHB, une séroconversion anti-HBe et une normalisation de l'activité des ALAT, 50 % de nos patients anti-HBe positifs ont ce profil. Des réponses dissociées sont fréquemment observées avec en particulier l'indétectabilité de l'ADN du VHB et la normalisation de l'activité des ALAT sans séroconversion anti-HBe. Chez les patients ayant une hépatite chronique liée à un mutant précore, le classique, la séroconversion anti-HBe ne peut être utilisée comme critère d'évaluation de l'efficacité thérapeutique. De plus, dans l'histoire naturelle de cette maladie, il existe des fluctuations spontanées de l'activité des ALAT et de l'ADN du VHB. Les critères d'efficacité thérapeutique habituellement utilisés sont un ADN du VHB indéteçtable, la normalisation des ALAT et l'amélioration histologique. Ainsi à la fin du traitement, 50 % de nos patients ont une réponse complète. Toutes les études ont montré une corrélation entre le contrôle de la répllication virale par le traitement (baisse de la charge virale sérique) et l'amélioration histologique (baisse de l'activité inflammatoire hépatique), ainsi que les chances de séroconversion anti-HBe (pour les patients infectés par une souche « sauvage ». Le but optimal reste la disparition de l'AgHBs, même si celle-ci reste rare. Aucun cas n'est observé dans notre série.

Des progrès de la virologie réalisés ces dernières années ont permis le développement d'outils diagnostiques plus performants et ont participé à l'apparition de nouveaux médicaments antiviraux, contribuant ainsi à l'amélioration considérable de la prise en charge des infections chroniques virales B. La plus part des patients de notre série traités par interféron standard ont rechuté.

La forme pegylée de l'Interféron α a montré sa supériorité sur la forme classique, en termes de normalisation des transaminases, d'annulation de la répllication virale et de séroconversion anti- HBe,

permettant ainsi l'obtention ,dans les deux types d'infection « à virus sauvage ou mutant », une réponse durable dans 40 % des cas. (64)

Une première étude utilisant l'Interféron pégylé a été publiée en 2003 ; 194 patients présentant une hépatite chronique AgHBe positif ont été inclus. La durée du traitement était de 24 semaines avec un suivi identique. Au terme du suivi, 35 % des patients avaient une séroconversion anti-HBe. Seulement 2 % des patients avaient prématurément arrêté leur traitement en raison des effets secondaires. Néanmoins, les résultats de cette étude ont été tempérés, notamment en raison de la relative faible dose d'IFN-alpha standard utilisé comme comparateur. (13)

Une seconde étude incluant 266 patients AgHBe positif a comparé l'association pegIFN et lamivudine à pegIFN seul. Les patients avaient une hépatite B chronique avec une activité des ALAT à plus de deux fois la norme. La durée d'administration était de 52 semaines et la dose de pegIFN était diminuée à 50 mg à la semaine 32. Environ 80 % des patients ont bénéficié d'un traitement complet ; 35 % des patients traités par pegIFN avaient perdu l'AgHBe à la fin du suivi. (15)

Une autre étude a comparé l'administration de pegIFN à l'association pegIFN + lamivudine, et à la lamivudine en monothérapie. L'administration de pegIFN en monothérapie a donné des résultats comparables en termes de séroconversion HBe par rapport aux autres stratégies. (77)

Ces premières études montrent l'efficacité du pegIFN avec une tolérance acceptable et soulignent la possibilité de réponse virologique durable avec un traitement de durée définie de 12 mois.

Une récente étude multicentrique a montré l'efficacité et la tolérance du pegIFN chez les patients atteints d'hépatite chronique AgHBe négatif. Dans cette étude, 43 % des patients traités avaient un ADN-VHB < 20 000 copies/ ml, 19 % des patients avaient un ADN-VHB < 400 copies/ml, et 12

patients présentaient une séroconversion anti-HBs. Le taux de réponses prolongées après arrêt de traitement, était plus important que chez les patients traités par lamivudine en monothérapie. (63)

Par ailleurs dans notre étude, on remarque que plus de la moitié de nos patients ont normalisé leur taux d'ALAT à partir de la 12^{ème} semaine de traitement, mais à la fin du traitement (48^{ème} semaine) le taux a atteint les 83 %.

Les différents interférons entraînent fréquemment des effets secondaires sous formes de syndrome pseudogrippal qui associe frissons, fièvre, courbatures et céphalées. Ce syndrome pseudogrippal est surtout marqué au cours des toutes premières semaines du traitement. C'est le cas pour 25 % de nos patients. Un autre effet secondaire quasi constant, est l'Asthénie physique, psychique et sexuel qui persiste pendant toute la durée du traitement. L'Asthénie est surtout marquée au début du traitement puis diminue progressivement ne nécessitant que rarement une diminution de la posologie. Aucun de nos patients asthéniques (13 %) n'a subi une diminution de la posologie au cours du traitement. D'autres effets secondaires peuvent survenir plus rarement, comme par exemple une alopecie modérée ou une anorexie, voire un amaigrissement.

Des troubles psychiatriques peu sévères associent une irritabilité, une difficulté pour se concentrer, une labilité émotionnelle, une anxiété, une diminution de la libido et une dépression modérée. Très rarement, des effets neuropsychiatriques sévères comme une dépression, une psychose ou des crises d'épilepsie peuvent survenir ; le plus grave étant la survenue d'un comportement suicidaire.

En absence de cirrhose, faiblement myélosuppresseur, le traitement entraînant une diminution modérée des globules blancs et des plaquettes ne nécessitant pas habituellement une diminution de la posologie. De très rares

cas de lupus érythémateux, systémiques, de vascularité et de thrombopénie auto-immune.

Des troubles hématologiques ont été décrits par quelques patients de notre série, représentés essentiellement à la fin du traitement par une anémie (25 %), neutropénie (67 %), leucopénie (50 %) et une thrombopénie chez 33 % des patients. Mais tous ces troubles étaient transitoires et n'ont à aucun moment nécessité l'arrêt du traitement.

Peu d'effets indésirables sérieux ont été enregistrés ainsi qu'aucun effet secondaire inattendu n'a été observé au cours du traitement.

4. Analyse du profil des bons répondeurs :

Dans notre étude, les critères d'efficacité thérapeutique du traitement par Pegasys sont jugés principalement par la diminution de l'ADN viral en dessous du seuil de détection (< 200 copies /ml), et la normalisation de l'activité de l'ALAT à la fin du traitement. Ainsi que les paramètres d'efficacité secondaires incluaient la réponse histologique et la tolérance thérapeutique.

Le taux initial de réponse biochimique chez nos patients augmentait de 67 % à la semaine 24, à 83 % à la semaine 48. Le taux de rémission virologique analysé par une PCR quantitative était de 58 % à la semaine 24, et de 67 % à la fin de traitement. Ainsi qu'aucun effet secondaire grave n'a été observé pendant le traitement.

Dans l'étude de Marcellin et al. des malades étaient suivis pendant 24 semaines après l'arrêt du traitement pour évaluer les effets secondaires et le caractère durable des réponses. Les malades recevant du PEGASYS présentaient de façon plus fréquente une amélioration de réponse biochimique, virologique ainsi qu'histologique par rapport à ceux ayant reçu de la lamivudine seul, ainsi que l'association pegasys + lamivudine

n'apporte pas de bénéfice thérapeutique comparativement au PEGASYS seul. (62)

L'incidence des effets secondaires est similaire dans les groupes du PEGASYS et de l'association à lamivudine, et aucun effet secondaire inattendu n'a été observé. Ainsi que l'association à lamivudine ne modifie pas le profil de tolérance thérapeutique.

Donc selon ces chercheurs, le PEGASYS en monothérapie est significativement supérieur à la lamivudine, 6 mois après l'arrêt du traitement.

On suggère alors que dans l'hépatite B chronique, le traitement par PEGASYS est bien toléré et s'accompagne d'une amélioration significative sur les plans virologique et biochimique ainsi qu'il induit une amélioration histologique chez la plupart des malades.

Dans notre série d'étude, la majorité des bons répondeurs au traitement par PEGASYS pendant 48 semaines sont des hommes, porteurs de virus mutant pré-c, et ont un âge moyen de 40ans.

Profil général des bons répondeurs au traitement par Pegasys dans notre série d'étude

Sexe	Masculin +++
Age moyen	40 ans+++
Type de virus	MCP+++
Statut initial	Naïf+++
ALAT initial	Supérieur ou égal 1.5xN+++
Charge virale initiale	Faible+++
Score histologique	Activité : Faible Fibrose : Modérée

+++ Caractère prédominant
N : normal

Les bons répondeurs à termes sont des patients jeunes naïfs de tout traitement qui ont des transaminases élevées et une faible charge virale. Ce profil de patient représente actuellement la meilleure indication a un traitement par Interféron pégylé particulièrement quand il s'agit d'un virus sauvage (AgHBe positif) et de génotype A.

CONCLUSION PARTIELLE

L'hépatite B chronique continue à représenter un objectif de santé publique majeur ainsi qu'un défi thérapeutique, le traitement a pour objectif de bloquer la multiplication virale, et dans l'absolu, éradiquer le virus afin d'interrompre les lésions histologiques, empêcher la progression vers la cirrhose et ses complications et réduire le risque de cancérisation.

Notre recherche rapporte les résultats d'une étude thérapeutique chez 12 patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe positif et négatif, régulièrement suivis en consultation spécialisée au service de médecine E (Pr. BENAÏSSA) du CHU IBN SINA de Rabat.

Ces malades étaient randomisés pour recevoir 180 µg/sem de PEGASYS par voie injectable. Pendant une année chez ces malades le bilan pré-thérapeutique a été réalisé ainsi qu'une biopsie hépatique avant l'entrée dans l'étude.

Dans notre étude, la prédominance est masculine, avec un âge médian de 40 ans. Le type de virus le plus fréquent chez nos patients est le mutant pré-c.

Les soins dentaires constituent le mode de contamination le plus répondu, et la découverte de la maladie était le plus souvent à l'occasion d'un don du sang, la moitié des patients étaient des rechuteurs à un traitement par Interféron standard ou par analogues nucléosidiques.

L'activité histologique est faible, alors qu'une fibrose modérée à sévère concerne 60 % des patients.

La plupart de ces malades avaient une faible charge virale (< 200 000 copies/ml), ainsi qu'un taux d'ALAT $\geq$ 1.5 fois la normale.

A terme, c'est à dire après 12 mois de traitement, 50 % des patients ont eu une réponse complète (67 % ADN négatif et 83 % ALAT normal).

Cette bonne réponse biochimique et virologique s'accompagne dans la majorité des cas d'une bonne réponse histologique et une excellente

tolérance thérapeutique. Car aucun effet secondaire inattendu n'a été signalé au cours du traitement.

Concernant cette étude, et en comparaison avec l'étude de Marcellin et al. nous pouvons conclure que :

Le traitement par PEGASYS s'accompagne d'une amélioration significative sur les plans biochimique, virologique et histologique. La tolérance thérapeutique est excellente, et les effets secondaires signalés étaient tous transitoires. Ces patients seront suivis régulièrement pour connaître le taux de réponse soutenue.

CONCLUSION GENERALE

L'hépatite virale B est une atteinte inflammatoire du foie due à un virus à ADN de la famille des hepadnaviridae. Il s'agit de l'une des maladies les plus fréquentes du monde. Le risque de passage à la chronicité de l'infection par le virus de l'hépatite B, et son rôle démontré dans le carcinogénèse font de cette maladie une pathologie grave, et la cause d'une morbidité et d'une mortalité élevées. Donc, la gravité potentielle de cette infection virale ainsi que l'absence de traitement efficace (en raison de l'observation des rechutes et des résistances virales aux traitements antiviraux disponibles actuellement) incitent :

- d'une part à trouver de nouvelles molécules antivirales limitant le problème de résistance virale et à encourager les multithérapies pour obtenir une efficacité satisfaisante.**
- d'autre part à développer des mesures prophylactiques efficaces basées sur l'utilisation large de la vaccination contre le VHB et l'organisation de campagnes d'information sur le respect des règles d'hygiène.**

Le virus de l'hépatite B a un risque élevé de transmission en raison de très grandes quantités de virus dans le sang et les sécrétions des sujets infectés pendant de longues périodes.

Les possibilités thérapeutiques représentées jusqu'à présent essentiellement par l'Interféron alpha et Lamivudine se sont récemment élargies avec le développement de thérapeutiques anti-virales, tel que l'Interféron pégylé (PEGASYS).

La principale arme contre la diffusion de ce virus est la prévention. De ce fait l'OMS avait recommandé la vaccination universelle contre l'hépatite B depuis Mai 1992, et tous les pays devaient inclure cette vaccination dans leurs programmes nationaux au plus tard en 1997. Cette vaccination entre dans un plan global destiné à contrôler l'hépatite B à l'échelle mondiale et à l'éradiquer à moyen terme. (67)

Au terme de ce travail, il faut rappeler le rôle que peut jouer le pharmacien auprès de ses patients, en les sensibilisant sur l'hépatite B dans le cadre de la promotion de la santé. Il peut donc :

→ Informer sur les modalités de transmission du virus et sur les mesures de prévention générales ;

→ Montrer le rôle capital que peut jouer la vaccination dans la prévention contre cette maladie contagieuse et ses conséquences gravissimes, et aider au bon suivi du schéma vaccinal ;

→ Orienter toute personne présentant des signes cliniques de la maladie aiguë tel que l'ictère, asthénie, arthralgies, vers le médecin ;

→ Inciter les malades atteints d'hépatite aiguë à faire un dépistage régulier des marqueurs viraux pour intervenir tôt lors de l'évolution vers la chronicité ;

→ Soutenir et accompagner les malades, présentant une forme chronique, dans la prise en charge et la poursuite d'un traitement de longue durée en passant par la diffusion de conseils et d'explication sur les traitements proposés (effets indésirables, interactions éventuelles avec d'autres produits.....) et le bon usage des produits médicamenteux (respects des consignes, bonne manipulation).

Les prises en charges proposées et les stratégies thérapeutiques envisagées sont donc en constante évolution et laissent encore une place indispensable aux essais thérapeutiques. Ces essais évaluent actuellement l'efficacité de nouvelles molécules mais aussi l'intérêt d'association de différents antiviraux ou de différentes approches thérapeutiques, tel que l'immunothérapie, dans le but d'éviter la sélection de mutants résistants mais aussi d'obtenir un contrôle prolongé de l'infection virale, voire l'éradication virale. La prise en charge et le traitement des hépatites chroniques B va donc à nouveau considérablement évoluer au cours de la

décennie prochaine avec l'émergence probable de multithérapies adaptées aux multiples situations cliniques et virologiques rencontrées.

Cependant, il serait hasardeux dans les limites de cette étude de prétendre saisir tous les aspects de l'hépatite B. Cette modeste analyse est évidemment loin d'épuiser la complexité de cette maladie. On aura garde de La forme pégylée de l'Interféron α qui a montré sa supériorité sur la forme classique, en termes de normalisation des transaminases, d'annulation de la réplication virale et de séroconversion anti- HBe, permet d'obtenir dans les deux types d'infection « à virus sauvage ou mutant » une réponse durable dans 40% des cas. Ne pas oublier que chaque étude faite n'est jamais qu'un parcours possible et d'autres chemins restent ouverts.

Les références

1- ARTS E., WAINBERG M.

Mechanisms of nucleoside analog antiviral activity and resistance during human immunodeficiency virus reverse transcription
Antimicrobiol. Agents chemother 1996; 40:527-40

1- Médecine et maladies infectieuses 35(2005) 109-120

2-who 1999

3- Robinson W.S.Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. Principles and practice of infectious diseases (Fifth edition). Churchill Livingstone, 2000,p. 1652-84.

4- Structure, cycle viral et variation du virus de l'hépatite B.
Virus des hépatites B et Delta, Elsevier, 2004 : 15-39.

5- Etienne J. Biochimie génétique, biologie, moléculaire, 3ème édition Masson paris 1996.

6- Kidd-Ljunggren et al.,J.Gen.Virol, 83:1267-1280 (2002).

7-Kao et al. *J Gastroent Hepatol* 2002

8 -www. Cchst/ reponsesst /diseases / hepatitis b .html

9- OMS.

Hepatitis B vaccines.
Weekly epidemiological record, 2004; 28 : 255-263.

10- Epidémiologie de l'hépatite B en France à la fin du XXe siècle.
Médecine et maladies infectieuses, 2003 ; 33 (suppl. A) : 34-41.

11- DENIS.F, ALAIN.S.

Evolution de l'épidémiologie de l'hépatite B.
Virus des hépatites B et Delta, Elsevier, 2004 : 57-77.

12- David E, McIntosh G, Bek MD, ET al. Molecular evidence of transmission of hepatitis B in a day-care centre. Lancet 1996;347:118-9.

13- Kane A, Lloyd J, Zaffran M, et al. Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world : model-based regional estimates. Bull World Health Organ 1999; 77: 801-7.

14-KAY. A, ZOULIM. F, TREPO.C.

Structure, cycle viral et variation du virus de l'hépatite B.
Virus des hépatites B et Delta, Elsevier, 2004 : 15-39.

15- **BOUVET.E.**

Transmission nosocomiale de l'hépatite B.

Médecine et maladies infectieuses, 2003 ; (suppl.A) : 42-43.

16- WHO 2001

17-Mc Mahon BJ, Alward WL, Hall DB , Heyward WL ,Bender TR. Acute hepatitis B virus infection : relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. J Infect Dis 1985, 151: 599-603.

18-OMSCDC (centres for disease control and Prevention). [www. Who.int/inf.pr-1998/en/pr98-36. html](http://www.who.int/inf-pr-1998/en/pr98-36.html).1998.

19-**LABORATOIRE PASTEUR CERBA.**

Hépatite B.

Guide des analyses spécialisées, 2003 (4^e édition) : 414-424.

20-[www.med uni rennes 1. fr / repped /s/ viro/ hpva. html](http://www.med.uni-rennes1.fr/repped/s/viro/hpva.html).

21-EASL (The EASL Jury).EASL International Consensus Conference on HepatitisB.13-14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (Short version).J Hepatol 2003, 38: 533-540.

22- Lok As, Heathcote EJ, Hoofnagle JH.Management of hepatitis B: 2000-Summary of a workshop .Gastroenterology 2001, 120: 1828-1853.

23- Gastroenterol .clin. boil. 2002; 26; 490-491.Masson paris 2002.

24- **CASTERA.L, DHUMEAUX. D, PAWLITSKY. J.**

Hépatites virales chroniques Bet C épidémiologie, diagnostic, évolution, prévention.

La revue du praticien, 2001 ; 51 : 1247-1257.

25- Adapted from Fattovich. *Sem Liver Dis* 2003

26- EASL Consensus Guidelines. *J Hepatol* 2003;
Lok, McMahon. *Hepatology* 2004 (AASLD Guidelines)

27- Les hepatitis virales B : actualités.
Espérance médicale, 2001 ; 8(70) : 123-140.

28-Ganem, Prince. *N Engl J Med* 2004

29- Médecine et maladies infectieuses 35(2005) 109-120.

30- **MERLE.P, TREPO.C, ZOULIM. F.**

Traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B.

EMC, hépatologie, 7-015-B-80,2003, 10p.

31- **BUXERAUD. J, GAUDY. C.**

Traitement des hépatites virales B et C.
Infectiologie-tome I virologie parasitologie, mycologie, Elsevier, 2002.

32- Ce qui a changé dans la prise en charge des hépatites chroniques virales.
Concours médical, 2003 ; 125 (1) : 19-22.

33- Hadziyannis SJ, Paratheodoridis GV, Dimou E, Lars A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000 ; 32 : 847-851.

34-

35- **ZOULIM F.**
Pharmacologie des antiviraux et résistance virale aux traitements.
Hepato-gastro.N° spécial, vol. 7, Décembre 2000.

36- **JACQUARD.A-C**
Evaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques pour prévenir les résistances virales lors de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B.
Thèse du doctorat.Lyon, 2004 ; N° 226.

37- Nevens f,main j,honkoop p,tyrrel DL ,barber j,Sullivan mt,et al.lamivudine therapy for chronic hepatitis B :a six-month randomised dose-ranging study.*Gastroenterology*1997;113:1258-63

38-Nowak ma, bouhoeffter s, hill am, boehme r, thoma hc, mcdade h, et al.viral dynamics in hepatitis B virus infection .*proc natl acad sci* 1996 ; 93 :4398-402

39- Les hépatites virales.
Collections conduites, 2000

41-**LOUSTAUD-RATTI .V, ALAIN. S, DENIS,F**
Traitement antiviral de l'hépatite B.
Virus des hépatites B et Delta, Elsevier ,2004 : 129-153.

42- **Marion G .Peters, H.W.HANN, Paul MARTIN, E.JENNY HEATHCOTE, P. BUGGISCH,R. RUBIN ,et al .**
Adéfovir dipivoxyl alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine – resistant chronic hepatitis B.
Gastro-enterology.2004; 126:91-101.

43-**BENHAMOU Y., BOCHET M., THIBAUT V ., CALVEZ V.,FIEVET MH ., VIG P.,et al.**
Safety and efficacy of adefovir dipivoxyl in patients co-infected with HIV-1 and Lamivudine resistant hepatitis B virus: an open label pilot study.
Lancet 2001; 358: 718-23.

44- **MERLE.P, TREPO.C, ZOULIM.F.**
Traitement des hépatites virales B et C.
EMC, hépatologie, 7-015-B-80, 2003, 10 p.

45- **CASTELNEAU.C, BOYER.N, MARCELLIN.P.**

Nouveautés thérapeutiques dans la prise en charge de l'hépatite B.
Gastroenterol clin biol, 2002 ; 26 : 120-122.

46-http://www.actions-traitements./article.php?id_article=1278
Comprendre l'hépatite B, Octobre 2005.

47-

48- **MERLE.P, TREPO. C, ZOULIM. F.**

Traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B.
EMC, hépatologie, 7-015-B-80, 2003, 10p.

49- Boissier F. L'interferon, une voie directe jusqu'aux gènes.
La recherche 1993, Vol. 24 : 86-87.

50- Gournay J. , Chandelier C. Effets secondaires des traitements anti-viraux des hépatites B et C .Post U2002 ; 123-130.

51- http://www.medspe.com/site/templates/template.php?identifiant_article=569&Surlignage=2&PHPSESSID=7273bf3c9235a50ccb3e425c2fce1b0
Prise en charge de l'hépatite B chronique : de l'interferon aux nouvelles molécules.THIBAULT .V, 2002.

52- [http:// www.roche.ma](http://www.roche.ma)

53- Boyer N. Marcellin P. L'interferon pégylé : nouveaux progrès dans le traitement de l'hépatite chronique virale C.
Gastroentérol Clin biol 2000 ; 24 :767-769.

54-Boyer N., Marcelin P. L'interferon pégylé : nouveaux progrès dans le traitement de l'hépatite chronique virale C.
Gastroentérol Clin Biol 2000 ; 24 :767-769.

55- Vaccination contre l'hépatite B : respecter certaines précautions .La revue du praticien-Médecine générale, 1998 ; 12(425) : 9-11.

56- **DENIS. F, DUBOIS. F, ALAIN. S, SIEGRIST. C-A.**

Im7, 2004 : 155-197.

57- OMS.

Global progress towards universal childhood hepatitis B vaccination, 2003.Weekly épidemiologie record, 2003; 42: 366-370.

58: Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus: a global perspective. Vaccine, 1999; 17: 1730-33.

59- Vaccination contre les hépatites virales A et B.
Espérance .Med . 1995 ; 2 : 307-10.

60-La prévention de l'hépatite virale B.
Espérance médicale, 2005 ; 12 (116) : 237-240.

61- Man Ra et al. Hepatology 2001; 34; 578-582

62- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combinaison for HBeAg-positive chronic hepatitis B.
the new England journal of Medecine 2005, 352: 2682-95.

63- Patrick Marcellin, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alpha-2a alone, and the two in combination in patients with HbeAg-negative chronic hepatitis B.

N Engl j Med 2004; 351: 1206-7.

64- Kane M. Global programm for control of hepatitis B infection. Vaccine 1995, 13(suppl.1): S47-S49.

65- Prise en charge de l'hépatite B en 2002
Gastroenterol clin biol. 2002; 26: 490-491

66- http://www.medspe.com/site/templates/template.php?identifiant_article=569&surlignage=2&PHPSESSID=7273bf73c9235a50ccb3e425c2fce1b0
prise en charge de l'hépatite B chronique : de l'interféron aux nouvelles molécules.
THIBAUT. V, 2002.

67-OMS

Hepatitis B vaccines.

Weekly epidemiological recoord, 2004 ; 28 : 255-263.

68 : Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group.N Engl J Med 1997; 336 : 1855-9.

69 : Chen CJ, Wang LY, Yu MW. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15Suppl : E3-6.

70: Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, diease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepatot 2004; 11: 97- 107.

71- Wands JR. Prevention of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2004 ; 351: 1521-31.

72- Tong S, Li J, Vivitski L, Trepo C. Active hepatitis B virus replication in the presence of anti-HBe is associated with viral variants containing an inactive pre-C region. Virology 1990; 176: 596-603.

73- Grandjacques C, Pradat PL, Stuyver L, Chevallier M, Chevallier P, Pichoud C, et al. Rapid detection of genotypes and mutations in the pre-core promoter and the pre-core region of hepatitis B virus genome: correlation with viral persistence and disease severity. J Hepatol 2000;33:430-9.

74- Merle P, Zoulim F, Trepo C. A practical approach. Hepatitis B virus infection. Hepatology 2005 : 67-86.

75- Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2003; 10: 298-305.

76- de Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. EASL International Consensus conference on Hepatitis B, 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). J Hepatol 2003 ; 39 Suppl 1 : S3-25.

77- HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B : a randomised trial. Lancet 2005; 365: 123-9.

Résumé

Monsieur le président, Mesdames et Messieurs membres de jury
Aujourd'hui j'ai le grand honneur et l'immense plaisir de me présenter devant vous pour soutenir ma thèse présentée pour l'obtention du doctorat en pharmacie.

Le titre de mon travail s'intitule le traitement de l'hépatite chronique virale B par l'interféron pégylé à propos d'une série de 12 patients.

L'hépatite virale B est une atteinte inflammatoire du foie due à un virus à ADN de la famille des *hepadnaviridae*.

Malgré la disponibilité d'un vaccin efficace, l'hépatite B chronique demeure un problème de santé publique à l'échelon mondial. En effet, en raison de l'absence de généralisation de la vaccination de masse, mais aussi de la possibilité d'échappement viral à la vaccination, du fait de la variabilité du génome viral, il persiste à l'heure actuelle environ 370 à 400 millions de personnes porteurs chroniques du virus de l'hépatite B dans le monde. Ces porteurs chroniques sont exposés à un risque important de développer une hépatite chronique active, une cirrhose, puis un carcinome hépatocellulaire.

Jusqu'à très récemment, les traitements reposaient sur l'utilisation de l'interféron alpha standard administré 3 fois par semaine, en sous cutanés dont le taux de réponses prolongées se situe entre 20 % et 30 % des patients traités. L'enregistrement récent de la lamivudine apporte une nouvelle alternative thérapeutique en première intention mais aussi chez les patients mauvais répondeurs, non répondeurs à l'Interféron ou ayant une contre-indication à l'Interféron. L'efficacité de lamivudine est toutefois à mettre en balance avec la possibilité de sélection de souches mutantes résistantes. Une nouvelle stratégie thérapeutique a vu le jour pour améliorer le traitement d'hépatite B chronique avec l'apparition d'un intréferon pégylé.

Le couplage à une molécule de polyéthylène glycol des INF α recombinants (peginterféron ou Interféron pégylé), commercialisée sous le nom de PEGASYS ou VIRAFERON, augmentant la demi-vie de cette molécule, a permis d'améliorer l'efficacité de traitement de l'hépatite B chronique et de simplifier son administration une fois par semaine. La pression antivirale est alors stable et prolongée, maintenue par des taux sériques d'Interféron α constant

Pour étudier cette problématique nous avons juger intéressant de suivre une filière logique en divisant ce travail en deux parties chacune d'elles se compose de trois chapitres.

Dans notre première partie intitulée..., nous allons voir, après une étude épidémiologique qui montre qu'il s'agit d'un problème de santé publique à l'échelle planétaire, et après un bref aperçu sur la structure de l'hépatite B et son mode de transmission, comment l'infection virale de l'hépatite B évolue potentiellement vers une cirrhose et / ou un carcinome hépatocellulaire. Et en fin nous démontrons comment la prise en charge de l'infection par l'hépatite B s'est améliorée considérablement dans ces dernières décennies, tout en permettant le développement d'outils diagnostiques plus performants et en participant à l'apparition de nouveaux médicaments antiviraux.

Or pour bien approfondir notre recherche nous proposons dans notre deuxième partie une étude pratique intituléeElle étudie la performance d'un nouveau médicament antiviral qui est l'interféron pégylé (PEGASYS) chez des porteurs chroniques de l'infection à VHB.

Plusieurs études, ont montré l'efficacité du pegIFN avec une tolérance acceptable et ont souligné la possibilité de réponse virologique durable avec un traitement de durée définie de 12 mois.

Notre étude rétrospective réalisée chez 12 patients porteurs chroniques de l'hépatite B a montré l'efficacité et la tolérance du pegIFN chez les patients atteints d'hépatite chronique AgHBe négatif. En effet, 67 % des patients traités avaient un ADN-VHB < 20 000 copies/ ml et 83% des patients avaient un taux d'ALAT normal.

Par ailleurs, des troubles Hématologiques ont été décrits par quelques patients de notre série, représentés essentiellement à la fin de traitement par une neutropénie, leucopénie et une thrombopénie chez une minorité des patients. Mais tous ces troubles étaient transitoires et n'ont à aucun moment nécessité l'arrêt du traitement.

Peu d'effets indésirables sérieux ont été enregistré ainsi qu'aucun effet secondaire inattendu n'a été observé au cours de traitement.

Par contre, malgré que la forme pégylée de l'Interféron α a montré sa supériorité sur la forme classique, en termes de normalisation des transaminases, d'annulation de la réplication virale et de séroconversion anti- HBe, cela a permis d'obtenir dans les deux types d'infection « à virus sauvage ou mutant » seulement une réponse durable dans 40% des cas.

Etant donné l'absence de traitement efficace, la prévention contre cette maladie contagieuse est fondamentale. L'immunisation active par vaccination est de loin la méthode la plus pratique pour assurer une protection durable contre l'infection par le virus de l'hépatite B et ses conséquences aiguës et chroniques.

En fin du compte, il faut rappeler le rôle que peut jouer le pharmacien auprès de ses patients, en les sensibilisant sur l'hépatite B dans le cadre de la promotion de la santé. Il peut donc :

→ Informer sur les modalités de transmission du virus et sur les mesures de prévention générales ;

→ Montrer le rôle capital que peut jouer la vaccination dans la prévention contre cette maladie contagieuse et ses conséquences gravissimes, et aider au bon suivi du schéma vaccinal ;

→ Orienter toute personne présentant des signes cliniques de la maladie aiguë tel que l'ictère, asthénie, arthralgies, vers le médecin ;

→ Inciter les malades atteints d'hépatite aiguë à faire un dépistage régulier des marqueurs viraux pour intervenir tôt lors de l'évolution vers la chronicité ;

→ Soutenir et accompagner les malades, présentant une forme chronique, dans la prise en charge et la poursuite d'un traitement de longue durée en passant par la diffusion de conseils et d'explication sur les traitements proposés (effets indésirables, interactions éventuelles avec d'autres produits.....) et le bon usage des produits médicamenteux .

SUR CE SE TERMINE MON EXPOSE MERCI MONSIEUR LE PRESIDENT MERCI MESIEURS MEMBRES DE JURY DE M'AVOIR ECOUTEE.

