

# ABBREVIATIONS

Ac =anticorps

ADCC=antibody dependant cellular cytotoxicity

Ag=antigène

AgHBc=Antigene HBc (Ag de la capside ( core ) )

AgHBe=Ag( « e » ) du virus de l'HB

AgHBs=Ag de surface du VHB

ALAT=alanine amino transferase

AMM=autorisation de mise sur le marché

Anti HBc=Ac dirigé contre la proteine core du VHB

Anti VHB= Ac dirigé contre le VHB

Anti HBe=Ac dirigé contre la proteine de «e» du VHB

Anti HBs=Ac dirigé contre la proteine de surface du VHB

Anti HIV=Ac dirigé contre le HIV

ARN=acide ribonucleique

ARNm=ARN messenger

ASAT=Aspartine amino transferase

CccDNA=ADN circulaire covalentement clos

CD=cluster of differentiation

CD8= cluster of differentiation 8

CHC=carcinome hepatocellulaire

CMH= complexe majeur d'histocompatibilité

DNA =ADN=acide desoxiribonucleique

HB=hépatite B

HBc=„capside” du VHB

HBe= parti „e” du VHB

HBIG=immunoglobuline de l’HB

HBs=„surface” du VHB

HBV=virus de l’HB

HBx=protéine X du VHB

HLA=human leucocyte Ag

IFN $\alpha$ =interféron alpha

Ig=immunoglobuline

J=jour

Kg=kilogramme

log=logarithme

m<sup>2</sup>=mètre carré

mg =milligramme

ml=millilitre

M0=première injection (début du mois)

M1=première mois

M2= deuxième mois d’injection

M6=sixième mois d’injection

NK=natural killer

PBH=test pour évaluation de l’HB

PCR =réaction de polymérisation en chaîne (Polymerase Chain Reaction)

Peg IFN $\alpha$ 2a=Interféron pegylé alpha 2a

Pg=picogramme

PMEA= 9-2phosphonomethoxyethyladenine

RNAse=proteine qui detruit la RNA

S=semaine

SIDA=syndrome de l'immunodeficiencie acquise

T3=Triiodothyronine

T4=thyroxine

T Cell=cellule tueuse

TSH=hormone thyreotrope

UI=unité internationale

VHD=virus de l'hépatite delta

WHBV= woodchuck HBV(virus de l'hepatite B de la marmote)

$\mu$ g= microgramme

# LISTE DES ILLUSTRATIONS ET DES TABLEAUX

## 1) LISTE DES ILLUSTRATIONS

**Figure 1**= génome de l'HBV=DNA

**Figure 2**=multiplication de l'HBV dans l'hépatocyte

**Figure 3**=histoire naturelle de l'infection par le VHB selon les régions d'endémie

**Figure 4**=répartition mondiale de la prévalence de l'hépatite B

**Figure 5**=évolution naturelle de l'infection chronique par le VHB

**Figure 6a**= évolution naturelle possible l'HB chez un porteur inactif du VHB

**Figure 6b**=évolution de l'infection par le VHB chez un adulte immunocompétent dans les régions non endémiques

**Figure 7a**= Evolution des marqueurs de l'hépatite B au cours d'une infection aiguë avec guérison.

**Figure 7b**= Evolution des marqueurs de l'hépatite B au cours d'une infection chronique

**Figure 8**=phase de tolérance immunitaire

**Figure 9a**=portage inactif de l'antigène HBs

**Figure 9b**=portage inactif de l'antigène HBs

**Figure 10**=évolution de l'HB chronique

**Figure 11**=surveillance et traitement

**Figure 12** =Traitements anti-VHB disponibles, antiviraux et immunomodulateurs (le caractère immunomédié de la physiopathologie de l'infection justifie la combinaison d'approches antivirales et immunostimulantes dont l'interféron est un exemple)

**Figure 13**=Les 3 phases de l'histoire naturelle de l'infection virale B selon la charge virale : seule la phase d'immunoélimination (impact histologique hépatique  $-A > 1$  et/ou  $F > 1$ - lié à une multiplication virale significative) justifie un traitement

**Figure 14**= Exemples de virosuppression (décroissance de la charge virale B) selon les  
Traitements antiviraux actuellement disponibles

**Figure 15**=Immunopathologie de l'infection à VHB

**Figure 16**=exemple d'algorithme de traitement de l'HB chronique .les analogues sont les plus  
souvent utilisés en première intention

# LISTE DES TABLEAUX

**Tableau1**=principaux mode de transmission du VHB

**Tableau 2**=évolution naturelle de l'HB

**Tableau 2b**=interprétation des profils serologiques au cours de l'infection par le VHB

**Tableau 3a**=étude de la sensibilité des molécules

**Tableau3b**=traitement recommandé en cas de résistance

**Tableau4**=fréquence des malformations fœtales en fonction du trimestre d'exposition pendant la grossesse

***A NOS MAITRES ET JUGES***

## **A notre Maître et Président de Jury**

### **Monsieur le Professeur Mounibe Diarra**

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

Votre culture immense, votre rigueur dans l'enseignement et vos qualités humaines font de vous un grand maitre, bien respecté et bien aimé aux yeux de tous.

Nous profitons de la présente occasion pour vous rendre hommage pour vos imminentes qualités d'enseignant.

Veillez trouver ici, cher Maitre, l'expression de notre profonde reconnaissance,

Nos vifs remerciements ainsi que nos hommages respectueux.

## **A notre Maître et Directeur de Thèse**

### **Monsieur le Professeur Bara Ndiaye**

Vous nous avez fait confiance en nous confiant ce travail. Votre grande disponibilité et votre rigueur scientifique nous ont marqué tout au long de notre cursus.

Votre modestie, votre générosité et vos immenses qualités humaines sont la traduction de vos grandes qualités professionnelles.

Avec beaucoup de compréhension et de dévouement, vous nous avez consacré tant d'heures précieuses, tant de conseils pour l'élaboration de ce travail.

C'était pour nous un grand plaisir de vous avoir comme directeur de thèse. Nous vous souhaitons longue vie et beaucoup de réussite dans tout ce que vous voulez entreprendre.

## **A notre Maître et Juge**

### **Madame le Professeur Maguette Sylla Niang**

Modestie, disponibilité, rigueur scientifique et gentillesse sont quelques unes des nombreuses qualités que nous avons effectivement retrouvées chez vous ; votre réputation n'est donc pas usurpée.

Après avoir passé une année à vos côtés à HOGGY, aujourd'hui, nous sommes flattés et heureux de vous voir siéger à notre jury de thèse.

Nous aimerions vous dire madame le professeur que nous vous sommes reconnaissant pour tout, car vous nous avez montré la voie de la biologie et vous avez aussi contribué à notre formation, nous avons fait de vous notre référence.

Nous vous souhaitons longue vie et beaucoup de réussite dans tout ce que vous voulez réaliser.

Ce travail est le vôtre.

**<< Par délibération, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation>>**

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>I. VIROLOGIE</b> .....	<b>4</b>
I. 1.structure du virus.....	4
I. 2.multiplication.....	6
I .3.transmission.....	7
I.3.1.parentérale et nosocomiale.....	8
I.3.2.sexuelle.....	9
I.3.3.verticale.....	10
I.3.4.horizontale.....	10
I. 4.histoire naturelle.....	11
<b>II. EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>12</b>
II.1.Répartition mondiale.....	12
II.2. Epidémiologie au Sénégal.....	14
<b>III. PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	<b>14</b>
III.1.Hépatite B aigue.....	15
III.1.1.Incubation.....	15
III.1.2.Phase d'état.....	15
III.1.3.Guérison.....	15
III.1.4.Forme clinique.....	16
III.1.4.1.Hépatite asymptomatique .....	16
III.1.4.2.Hépatite fulminante .....	16

III.2.Hépatite B chronique .....	16
III.2.1.Portage inactif.....	16
III.2.2.Hépatite B chronique persistant.....	17
III.2.3.Hépatite B chronique active.....	17
III.2.4.Evolution de l'hépatite B chronique.....	17
III.2.5.Complication de l'hépatite B chronique.....	21
III.2.5.1.Cirrhose virale B.....	21
III.2.5.2.VHB et carcinome hépatocellulaire.....	22
<b>IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION.....</b>	<b>26</b>
IV.1. Détection et évolution des marqueurs antigéniques et moléculaires au cours d'une infection aigue ou chronique.....	26
IV.2. Les principaux profils serologique et virologique de l'hépatite B.....	29
<b>V. TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE B.....</b>	<b>30</b>
V.1.Suivi et orientation du traitement .....	30
V.1.1.Patient Immunotolérants.....	30
V.1.2.Patient immunocompétents.....	31
V.1.3.Porteur Inactif.....	32
V.1.4-H.B actif à Ag He négatif.....	32
V.2-Concept Thérapeutique, But, Objectif, Définition de la réponse aux analogues Nucléo(t)idiques et Indication du Traitement.....	35
V.2.1-Concept Thérapeutique.....	35
V.2.2-But.....	37
V.2.3-Objectif.....	37

V.2.4-Définition de la réponse aux analogues.....	38
V.2.5-Indication du traitement.....	38
V.3-Traitements Disponibles.....	41
V.3.1-Les Analogues Nucléos (t)idiques.....	41
V.3.1.1-Les Analogue Nucléosidiques.....	41
IV.3.1.1.1-Lamivudine.....	41
IV.3.1.1.2-Antécavir.....	43
IV.3.1.2-Les Analogues Nucléotidiques.....	44
IV.3.1.2.1-Adéfovir.....	44
IV.3.1.2.2-Ténofovir.....	45
IV.3.2-Interféron $\alpha$ .....	48
IV.3.2.1-Généralité.....	48
IV.3.2.2-les modalités thérapeutiques et les résultats.....	48
IV.3.2.3-Interféron Pégylé.....	51
IV.3.2.3.1-Effets secondaires à l'interféron Pégylé.....	51
IV.3.3-Association antiviraux.....	52
IV.3.4-Immunothérapie de l'infection chronique par le VHB.....	53
IV.3.4.1-Le transfert passif de l'immunité antivirale B.....	53
IV.3.4.2-Les immunostimulants.....	53
IV.4-Facteurs Prédicatifs de réponse.....	54
IV.4.1-Traitement par analogue.....	54
IV.4.2-Traitement par interféron.....	54
IV.5-Intérêt du traitement de l'HB Chronique : Pourquoi traiter ?.....	55

IV.6-Stratégie thérapeutique : Comment traiter ?.....	56
IV.6.1-traitement de l'HB sauvage.....	58
IV.6.2-traitement de l'HB mutant.....	59
IV.7-Traitement des patients avec cirrhose.....	61
IV.8-Dépistage du carcinome hépatocellulaire.....	62
IV.9-Echappement virologique.....	63
IV.10-Surveillance et arrêt du traitement.....	65
IV.11-contre indication au traitement.....	67
<b>VI-PREVENTION.....</b>	<b>68</b>
V.1-Règles d'hygiène.....	68
V.2-Vaccination.....	68
V.2.1-Schéma vaccinal.....	68
V.2.2-Efficacité des campagnes de vaccination de masse.....	68
V.3-Recommandation OMS.....	69
<b>VII-CONCLUSION.....</b>	<b>71</b>
<b>VIII-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>75</b>

## INTRODUCTION

Avec 350 millions de personnes atteintes d'hépatite B chronique pour lesquels l'incidence annuelle de carcinome hépatocellulaire est d'au moins 1‰. L'hépatite B est classée par l'OMS au 9ème rang mondial des causes de décès car provoquant 1 million de décès par an. C'est la deuxième cause de cancer dans le monde après le tabac, elle est responsable de 80% des cancers du foie. Les spécialistes de santé publique opposent volontiers deux types de situation épidémiologique: d'une part, les pays à forte endémie (Afrique subsaharienne et Asie du Sud-Est) dans lesquels la contamination par le virus de l'hépatite B (VHB) est quasi inéluctable et où l'infection chronique affecte plus de 10 % de la population et, d'autre part, les pays à faible endémie (Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord) dans lesquels les marqueurs sérologiques d'une contamination par le VHB sont observés chez moins de 10 % des adultes et où la prévalence des porteurs chroniques n'excède pas 1% de la population.([WWW.SOShepatites.org](http://WWW.SOShepatites.org),2008)

Selon l'OMS, 2 milliards de personnes sont infectées dans le monde en 2005, soit 30% de la population mondiale avec une forte endémicité dans les pays Africaines et Asiatiques. (OMS, 2009)

L'hépatite B est une maladie du foie, parfois grave causée par le VHB, en l'absence de traitement elle peut évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Le virus de l'hépatite B est extrêmement contagieux, il se transmet par contact avec le sang et d'autres liquides biologiques (le sperme, les sécrétions vaginales, le lait maternel).

L'infection aigue est asymptomatique dans 90 % des cas, rarement l'HB peut évoluer vers une forme symptomatique, ce sont les hépatites aiguës fulminantes graves à évolution mortelle.

D'après le programme national de lutte contre les hépatites virales au Sénégal, 85% de la population sénégalaise en 2008 ont au moins un marqueur du virus de l'hépatite B (Ndiaye N.A, 2013). Les nourrissons, les enfants de bas âge et les professionnels de santé étant les plus exposés au risque d'infection par le VHB. 50% des enfants sont infectés avant l'âge de 7ans. Et, le risque d'accident d'exposition au sang du personnel soignant est 2 à 10 fois plus élevé que dans la population générale. (Akhdar, 2000)

L'OMS a donc recommandé à tous les pays au niveau mondial une vaccination systématique des nourrissons en intégrant le vaccin contre l'hépatite B dans leur programme national de vaccination depuis 1992. De même qu'une vaccination de rattrapage des personnes de classe d'âges supérieures présentant des facteurs de risque d'infection par le VHB. Ceci permettrait une immunité collective contre l'infection à VHB dans la population et à long terme d'éviter la transmission dans toutes les classes d'âges.

Au Sénégal le dispositif vaccinal tel qu'il existe ne permet pas une bonne protection de la population car seul Dakar et Thiès ont bénéficié d'une bonne couverture vaccinale même si les autres régions ne sont pas en reste avec le programme élargi de vaccination (PEV) qui existe depuis 2000 et qui a pour objectif de vacciner gratuitement tous les enfants de 0 à 11 mois.

Cependant des efforts ont été fournis pour garantir l'accessibilité des médicaments utilisés pour le traitement.

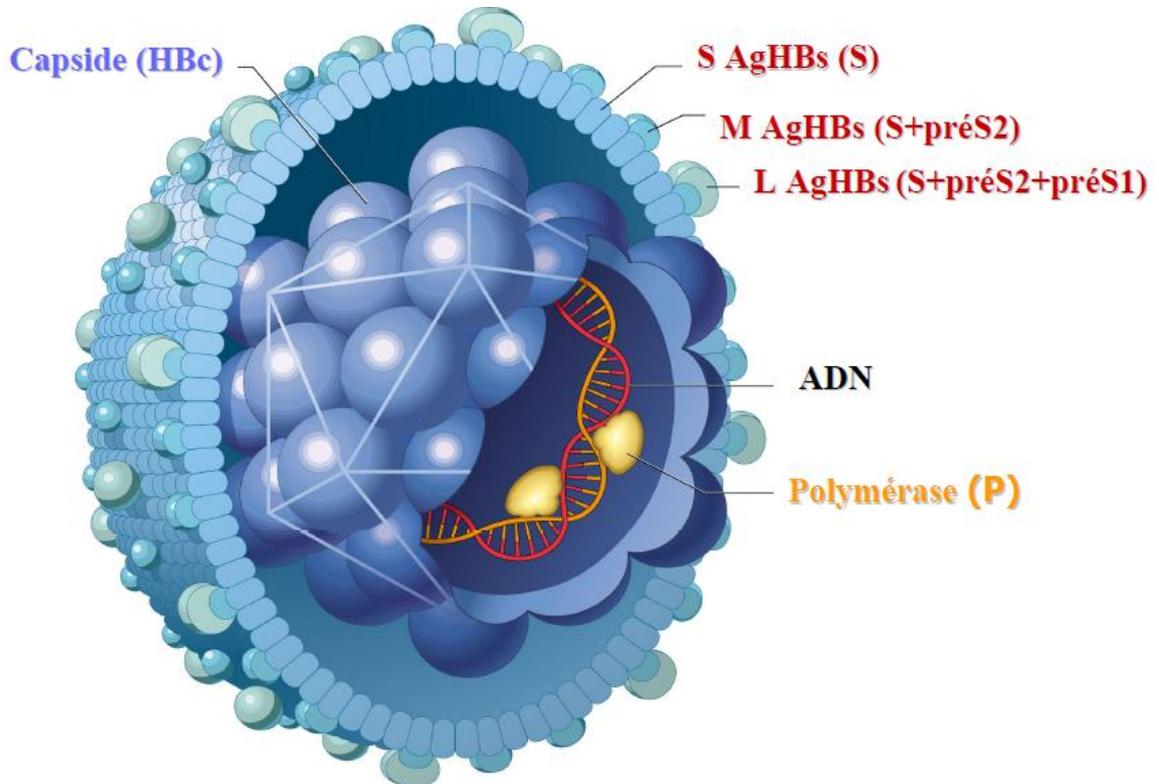
Au Sénégal, grâce à la disponibilité des médicaments antirétroviraux des initiatives de mise sous traitement des porteurs chroniques de l'hépatite B ont été mise en œuvre. On note une augmentation croissante des quantités de

médicaments consommés, ce qui met en évidence une augmentation considérable d'année en année du nombre de patients atteints d'hépatite chronique active. Le cout du traitement antirétroviral avait aussi augmenté avec les quantités de médicaments consommés durant ces trois dernières années. **(Ndiaye N.A, 2013)**

L'objectif de notre travail est de faire le point sur le traitement de l'hépatite B divisé en 5 parties : la virologie, l'épidémiologie, la physiopathologie, le diagnostique, le traitement proprement dit et en fin la prévention.

# **I) VIROLOGIE**

## **I.1. Structure du virus**



**Figure 1 : Structure du VHB.**

L'enveloppe est constituée par des sous-unités protéiques codées par les gènes S, préS1 et préS2. La capsid est formée par l'union de plusieurs sous-unités HBc. Elle contient l'ADN du virus et les enzymes impliquées dans la réplication. (<http://www.molecular-virology.uni-hd.de>)

Il est classé parmi les Hepadnaviridae en raison de son tropisme hépatique et de la nature ADN de son génome. Celui-ci est un ADN circulaire, bi caténaire sur environ  $\frac{3}{4}$  de sa circonférence, de petite taille (1,6 millions de Dalton = 3200 paires de base = le plus petit génome viral humain à ADN), associé à une ADN polymérase ADN-dépendante. La capsid ou core qui contient le génome est faite d'antigène HBc (c pour capsid) ; elle a 27 nm de diamètre, elle est

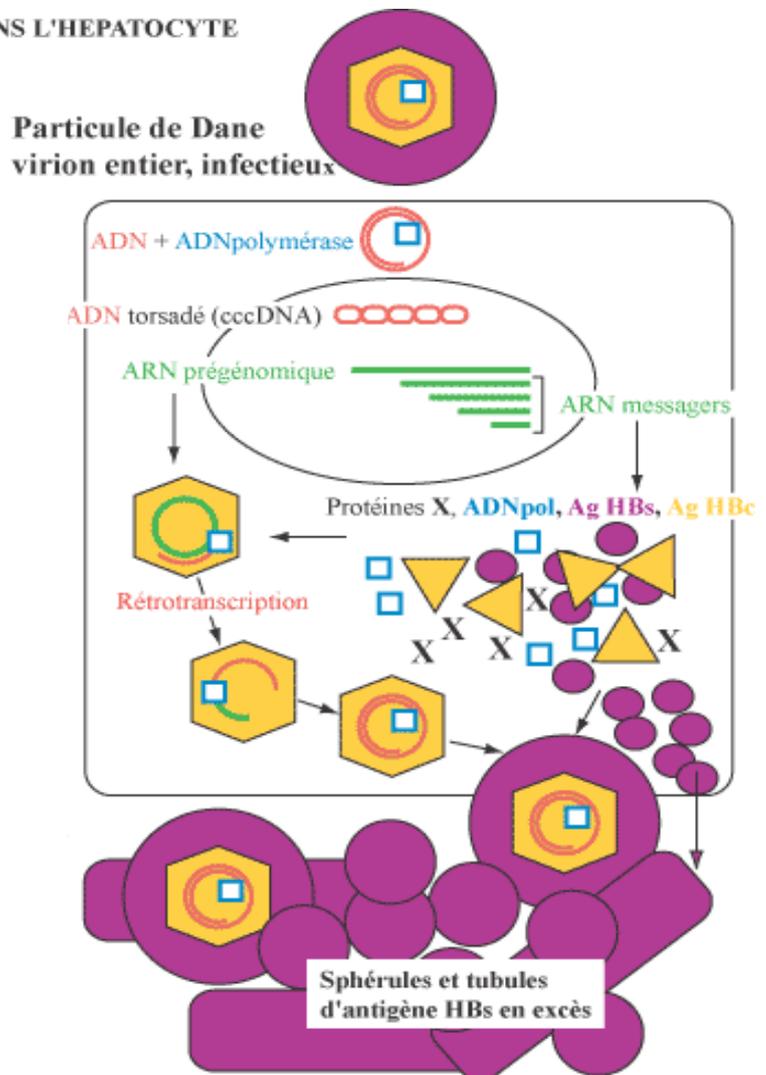
entourée d'une enveloppe non membranaire formée de lipides cellulaires et de protéine virale appelée antigène HBs (s pour surface). En cas d'infection les synthèses virales produisent un excès d'antigènes HBs qui s'auto-assemblent en tubules et sphérules de 22nm de diamètre et dépourvus de génome viral. L'antigène HBc, associé à la capsid, ne passe pas tel quel dans le sérum mais s'y trouve excrété sous une forme tronquée qui est l'antigène HBe. Le virus infectant est comme toujours la particule virale complète, appelé particule de Dane, de 42 nm de diamètre, où la nucléocapside est entourée d'antigène HBs.

Les particules de Dane sont très minoritaires par rapport aux sphérules et tubules d'antigènes HBs en excès (108 versus 10<sup>13</sup> particules/ml de sérum). N'ayant pas d'enveloppe membranaire au sens d'un péplos, le virus est résistant (il résiste à l'éther, à une température de 56° C, pendant 30minutes). On ne sait pas cultiver l'HBV mais on a réussi à transformer des cellules et/ou à obtenir une forme d'infection productive après transférations par le génome complet du virus. Pour pallier la petitesse du génome, les protéines virales sont codées dans des cadres de lecture partiellement chevauchants. Ce sont le gène S pour l'antigène HBs (subdivisé en préS1 préS2 et S), le gène C pour l'antigène HBc (subdivisé en préC et C) et pour l'antigène HBe, le gène P pour l'ADN polymérase virale et le gène X pour une protéine transactivatrice. Donc 4 gènes au total. L'antigène HBs comporte un déterminant constamment présent, a, auquel s'ajoutent des déterminants spécifiques de sous-types diversement associés: adw, adr, ayw et ayr pour les plus fréquents. L'antigène HBs est le principal marqueur sérique d'infection. Il est présent dans le cytoplasme des hépatocytes.

L'antigène HBc associé à la capsid ou core, présent dans le noyau, n'apparaît pas libre dans le sérum malgré sa présence dans les particules de Dane. C'est l'antigène HBe, le produit de sécrétion, tronqué, de l'antigène HBc qui apparaît dans le sérum, sa présence dans le sérum témoignant d'une infection active.

## I.2. Multiplication

### MULTIPLICATION DE L'HBV DANS L'HEPATOCYTE



**Figure 2 : multiplication de l'HBV dans l'hépatocyte (jean-Marie huraux, 2006-2007)**

On a avancé que l'attachement du virus sur la cellule cible (les hépatocytes) se faisait par interaction entre l'antigène pré S1 côté virus et par l'albumine humaine polymérisée côté hépatocyte. La nature du récepteur de l'HBV n'est toutefois pas encore définie. Dans le noyau de l'hépatocyte, l'ADN viral se

circularise sous tension (cccDNA pour covalently closed circular DNA). Ce cccDNA (qui a quelque analogie avec un mini chromosome) persiste même au-delà de la guérison. La réplication du virus passe par un ARN pré génomique encapsidé qui est ensuite transcrit en ADN génomique par l'ADN polymérase virale, douée ainsi d'une activité transcriptase inverse. On en rapproche la sensibilité de l'infection au traitement par la 3TC qui a d'abord été connue pour son activité anti-HIV. Le principal site de multiplication de l'HBV est constitué par le foie et ses hépatocytes. Il est possible que les lymphocytes constituent un réservoir accessoire extra hépatique expliquant la recolonisation par l'HBV du foie greffé pour hépatite fulminante (constante en l'absence de traitement antiviral post greffe). L'HBV n'est pas un virus cytopathique et sa multiplication au sein des hépatocytes ne provoque généralement pas de cytolysse. C'est la réponse immune de l'hôte, en particulier l'immunité à médiation cellulaire, dirigée contre les protéines virales exprimées à la surface des hépatocytes qui est responsable de la cytolysse.

Schématiquement, une réponse immune adaptée mènera à la guérison, une réponse trop intense se traduira par une hépatite sévère voire fulminante alors qu'une réponse de faible intensité conduira au portage chronique.

### **I.3. La transmission de l'HBV**

#### **Modes de transmission**

Le VHB est présent à une concentration élevée dans le sang des sujets ayant une hépatite B aiguë ou chronique ( $10^8$  à  $10^9$  virions/mL dans le sang et ses dérivés, le sérum et les plaies). Il est également présent dans les sécrétions génitales, dans le sperme ( $10^7$  virions/mL) et à concentration plus faible dans la salive, le lait, les urines et les larmes. Quatre principaux modes de transmission du VHB permettent de définir les populations à risques (**Tableau I**).

Parentérale et nosocomiale	Verticale (périnatale ou Materno-foetale)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Transfusion : Sang et ses dérivés</li> <li>– Activité professionnelle</li> <li>– Greffes d'organes ou de tissus</li> <li>– Toxicomanie par voie veineuse</li> <li>– Tatouages ou piercing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Acupuncture</li> <li>– à l'accouchement</li> <li>– en période néonatale (passage transplacentaire exceptionnel)</li> <li>– Allaitement</li> </ul>
Sexuelle	Horizontale (contact étroit)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hétérosexuelle</li> <li>– homosexuelle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Enfant-enfant (au cours des jeux, de la pratique de sport par contact avec les plaies)</li> <li>– Transmission intrafamiliale</li> <li>– Personnes à personnes (institutions pour malades mentaux et handicapés, prisons)</li> </ul>

**Tableau I : Principaux modes de transmission du virus de l'hépatite B (Courouce et Pilonel J et al, 1996)**

### **I.3.1. Transmissions parentérale et nosocomiale**

La transmission parentérale est principalement représentée par la transfusion sanguine ou des dérivés sanguins au cours des traitements par les produits sanguins, et par la toxicomanie par voie veineuse. Les professionnels de santé (personnels soignants ou de laboratoire) étaient très exposés aux contaminations

accidentelles par piqûre ou par contact avec des surfaces ou objets inertes (surfaces contaminées par des microgouttelettes de sang par exemple). Le risque d'infection lié à une piqûre est de 20 à 30%. On considère que la contagiosité sanguine du VHB est 10 fois supérieure à celle du virus de l'hépatite C et 100 fois plus élevée que celle du VIH. Cependant, grâce aux mesures d'éviction des donneurs de sang (dépistage de l'AgHBs obligatoire depuis 1971), le risque transfusionnel est très faible, évalué aux alentours de 1/100 000 en Occident (en France en particulier) (**Courouce et Pillonel J, 1996**). De plus, les sujets devant recevoir de grandes quantités de produits sanguins, comme les hémophiles, les thalassémiques, les drépanocytaires... sont désormais protégés contre cette infection par la vaccination. Il en est de même des hémodialysés, groupe à très haut risque d'infection. Les professionnels de santé sont obligatoirement immunisés grâce au vaccin. De plus l'amélioration de l'hygiène et la généralisation du matériel à usage unique ont fait régresser les risques d'infection. L'hépatite B transmise par voie parentérale est donc devenue très rare dans les pays occidentaux grâce à ces mesures de prévention, dépistage et couverture vaccinale. Un groupe à risque cependant échappe à ces mesures, ce sont les toxicomanes par voie intraveineuse qui restent la population la plus concernée par ce mode de transmission en pays développés. En effet, l'échange de matériel contaminé entre les toxicomanes serait responsable d'un quart d'hépatite B en Occident. Dans tous les autres pays, la voie parentérale reste importante, notamment avec un risque transfusionnel très élevé et l'usage du matériel non jetable servant aux piqûres, incisions, tatouages, piercing, et à l'acupuncture.

### **I.3.2. Transmission sexuelle**

La transmission sexuelle (par le sperme ou les sécrétions vaginales) est une source majeure d'infection par le VHB dans tous les pays du monde. Cette transmission est importante chez les homosexuels mais elle est également très

fréquente par voie hétérosexuelle, aussi bien dans le sens homme-femme que femme-homme. L'hépatite B est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente (50 fois plus fréquente que l'infection par le VIH). Dans les pays occidentaux, c'est le principal mode de contamination (**LeFrère, 1996**).

### **I.3.3. Transmission verticale (périnatale ou materno-foetale)**

La transmission mère-enfant est un facteur très important de dissémination du VHB dans les régions de forte endémie comme l'Asie du Sud-est et l'Afrique sub-saharienne (**Edmunds et al, 1996**). Elle s'effectue essentiellement à partir de femmes porteuses chroniques du virus au moment de l'accouchement, par l'intermédiaire du sang maternel contaminé ou par les sécrétions cervicales et vaginales. La transmission en cours de grossesse est rare car le passage transplacentaire du virus est exceptionnel. La transmission verticale est conditionnée par l'importance de la réplication du VHB chez la mère dont l'AgHBe est le témoin sérologique. Si la mère est infectée et possède l'AgHBe, le risque de transmission est proche de 100% (**Beasley et al, 1977**). Si l'AgHBe est absent, ce risque est moindre (10 à 15%).

### **I.3.4. Transmission horizontale**

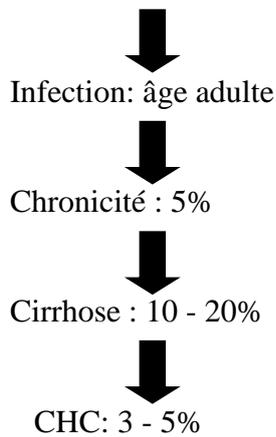
La transmission horizontale du VHB est importante étant donné le taux élevé du virus au niveau des plaies et de la salive chez un sujet infecté. La transmission du VHB entre enfant est très fréquente. Elle se produit habituellement en milieu familial, mais aussi dans les crèches et à l'école. Elle résulte le plus souvent du contact étroit des lésions cutanées ou des muqueuses avec du sang ou des sécrétions de plaies au cours des jeux d'enfants, ou de pratique de sports de combat. Le virus peut être transmis par contact avec la salive à la suite des morsures ou d'autres effractions cutanées. La transmission par la salive est également favorisée par les mauvaises conditions d'hygiène et la promiscuité (**Martinson et al, 1998; Zhevachevsky et al., 2000**). En effet, le

VHB peut être transmis par des objets partagés tels que les brosses à dents ou des rasoirs où il peut être présent à forte concentration.

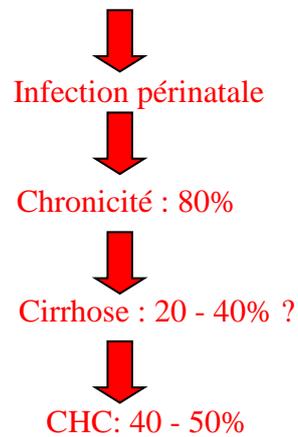
#### **I.4.Histoire naturelle**

L'histoire naturelle de l'infection par le VHB est complexe et varie selon les zones d'endémie. Elle est influencée par l'âge au moment de l'infection, le niveau de répllication virale et le statut immunitaire de l'hôte (Fattovich, 2003). Dans les régions de faible prévalence, l'infection a lieu durant l'adolescence ou à l'âge adulte et elle reste asymptomatique pour 90% des individus mais dans 10% des cas, elle donne lieu à une hépatite aiguë symptomatique après une incubation de deux à six mois. Excepté le cas des hépatites fulminantes, la majorité des patients développant une hépatite aiguë symptomatique ou non guérissent rapidement, mais 5 à 10% d'entre eux deviennent chroniquement infectés. En revanche dans les régions de forte prévalence, comme l'Asie du Sud-est et l'Afrique Sub-saharienne, la transmission se fait principalement de la mère à l'enfant et ce dernier développe une infection chronique dans 80% des cas (Figure 3), conduisant à assurer le maintien d'un niveau élevé de portage du VHB. Par ailleurs, des études épidémiologiques ont montré qu'il existe un lien très fort entre le développement de CHC et la persistance du virus dans le sang. En effet, le risque d'évolution vers la cirrhose et/ou le CHC est augmenté d'environ 100 fois chez un porteur chronique du VHB par rapport à un individu non infecté.

## Régions Non-Endémiques



## Régions Endémiques



**Figure 3** : Histoire naturelle de l'infection par le VHB selon les régions d'endémie.

(D'après Gordien E, Cours Virus de l'hépatite B : Actualités virologiques, Institut Pasteur, Paris. Mai2006); CHC : carcinome hépatocellulaire

## II) EPIDEMIOLOGIE

### II.1.Répartition mondiale

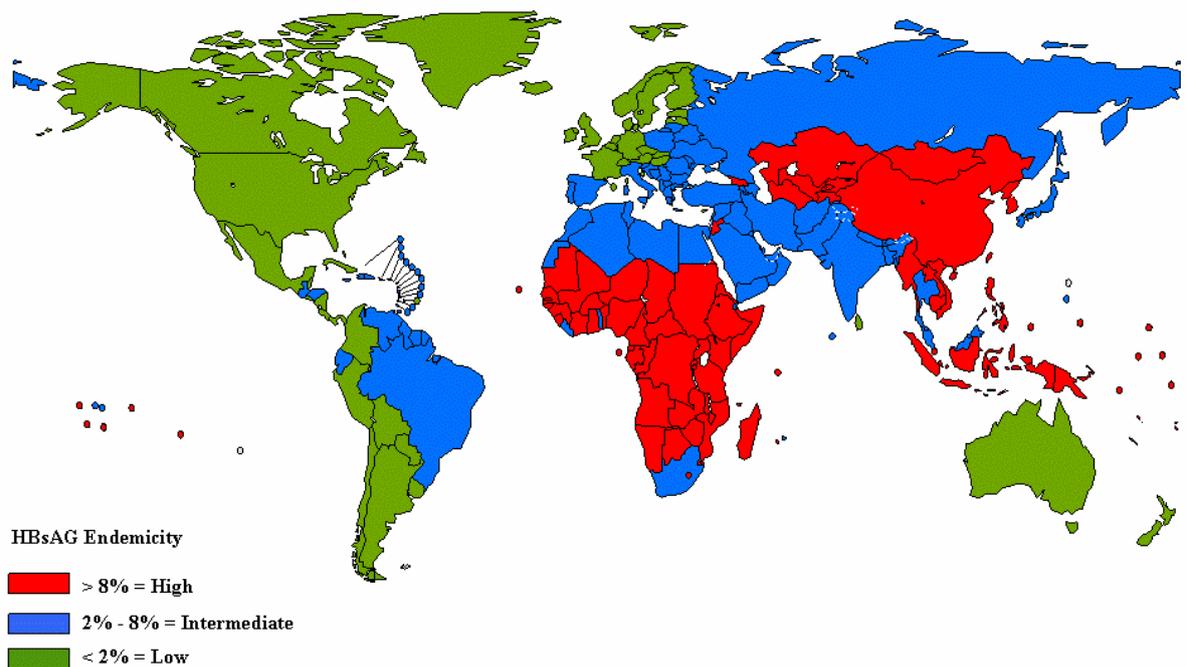
Le VHB est un virus ubiquitaire mais les porteurs chroniques qui constituent le réservoir du virus, sont inégalement répartis sur le globe. On peut définir ainsi trois zones d'infections persistantes (**Figure 4**) : <http://www.who.int/vaccinessurveillance/graphics/htmls/hepbprev.htm>

– Les zones de forte endémie, telles que l'Afrique sub-saharienne, l'Asie du Sud-est et le bassin amazonien, où 7 à 20% de la population sont des porteurs chroniques (présence de l'antigène de surface du VHB (AgHBs) dans leur sérum.

– Les zones de moyenne endémie qui sont l'Europe du Sud et de l'Est, le bassin méditerranéen, le Moyen-Orient, une partie de l'Amérique Centrale et de l'Amérique du Sud ont une prévalence de 2 à 7% de porteurs chroniques de l'AgHBs.

– Les zones de faible endémie, telles que l'Amérique du Nord, l'Europe occidentale et du Nord, l'Australie et la Nouvelle Zélande où le taux de porteurs chroniques du VHB est inférieur à 2%. Dans ces régions, le pourcentage de porteurs chroniques peut cependant être plus élevé parmi les populations dites à risques, notamment les toxicomanes, les homosexuels, les sujets à partenaires multiples, les professionnels de la santé.

### Geographic Pattern of Hepatitis B Prevalence



Source: WHO data, 1996 (unpublished), Department of Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB)  
Date of slide: 7 July 2004

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.  
© WHO 2004. All rights reserved.



**Figure 4** : Répartition mondiale de la prévalence de l'Hépatite B. (<http://www.who.int/vaccinesurveillance/graphics/htmls/hepbprev.htm>)

Les différentes couleurs indiquent les prévalences variables selon les régions.

## **II.2. Epidémiologie au Sénégal**

Le Sénégal est inclus dans les zones de forte endémie. L'antigène AgHBs a été détecté chez 85% de la population sénégalaise adulte. 10% ont été infecté avant l'âge de 10ans et 20% des femmes enceintes sont porteurs du virus. Après une infection aigue, 20% deviennent des porteurs chroniques.

Et, 17% de ces porteurs chroniques évoluent vers une cirrhose ou un cancer primitif du foie après un délai moyen de 20 à 30ans. La prévalence sur l'ensemble du territoire reste le même, il n'ya pas de zones plus touchées que d'autres. La mortalité par cancer primitif du foie dû essentiellement au VHB est estimée entre 50 et 70%.**(Programme national de lutte contre les hépatites virales au Sénégal)**

## **III) PHYSIOPATHOLOGIE**

L'homme est le seul hôte naturel du virus. Le VHB pénètre par voie sanguine ou sexuelle et gagne le foie par voie sanguine. On ne connaît pas le site de multiplication primaire (s'il existe). Etant peu cytolitique, c'est l'intensité variable du conflit entre ce virus et les défenses immunitaires qui détermine la gravité de l'infection et le polymorphisme clinique de l'hépatite B. Les défenses immunitaires mettent en jeu deux mécanismes : les lymphocytes T qui attaquent et détruisent les cellules malades, les lymphocytes B qui synthétisent les anticorps spécifiques neutralisant les virus circulants.

En effet, les épitopes viraux portés par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I présents à la surface des hépatocytes seraient reconnus par les lymphocytes CD8 spécifiques entraînant la lyse cellulaire. Cette immunité est dirigée contre les antigènes de la protéine du core (AgHBc). Par contre les protéines d'enveloppe éventuellement présentes à la

surface de la cellule seraient plutôt la cible de l'ADCC (antibody dependant cellular cytotoxicity) médiée par les lymphocytes « Natural Killer » (NK). La neutralisation par les anticorps circulants des virions libérés et la destruction des cellules infectées permet d'éliminer le virus de l'organisme. Si la réponse immunitaire n'est pas adaptée une hépatite chronique peut s'installer. Si le système immunitaire réagit de façon excessive, une hépatite fulminante est observée.

### **III.1.Hépatite B aiguë**

#### **III.1.1.Incubation**

Après la contamination, l'incubation est longue et peut durer de 30 à 120 jours (en moyenne 10 semaines). En fin de période, des manifestations pseudo-grippales (fièvre, frissons, céphalées, myalgies, douleurs articulaires) et, dans la moitié des cas, de troubles digestifs peuvent être observés.

#### **III.1.2.Phase d'état**

Chez 20 à 30% des patients, la phase d'état est symptomatique, avec un ictère d'intensité variable, des urines peu abondantes et foncées, des selles normales ou décolorées, un prurit inconstant. Le foie est de volume normal ou légèrement augmenté.

L'ictère décroît progressivement, en deux à six semaines. Fait important pour le diagnostic d'hépatite aiguë, il existe une augmentation marquée des transaminases sériques.

#### **III.1.3.Guérison**

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

### **III.1.4. Formes cliniques**

#### **III.1.4.1. Hépatite asymptomatique**

On distingue des formes anictériques dans 70 à 80% des cas. La symptomatologie est directement liée à l'âge et l'infection est le plus souvent asymptomatique chez le jeune enfant.

#### **III.1.4.2. Hépatite fulminante**

Les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave : hépatites fulminantes ou subfulminantes (0,1% des cas), avec nécrose hépatique massive qui s'accompagne d'un ictère à bilirubine conjuguée, d'une atrophie hépatique avec une transaminasémie très élevée et syndrome hémorragique dû, en partie, au défaut de synthèse des facteurs de coagulation fabriqués par le foie, et en partie à des phénomènes de coagulation intravasculaire. La mortalité globale est de l'ordre de 80% en l'absence de greffe hépatique. Le VHB est à l'origine de 70% des hépatites fulminantes virales.

### **III.2. Hépatite B chronique**

Elle se développe au décours d'une hépatite aiguë symptomatique ou asymptomatique. Elle se définit par la persistance des anomalies cliniques, biochimiques et la présence de l'AgHBs au-delà de six mois après le début d'une hépatite aiguë. Le risque d'évolution vers la chronicité dépend de l'âge du patient et de son système immunitaire. Elle survient avec une fréquence allant de 5 à 10% chez l'adulte immunocompétent jusqu'à 90% chez les nouveaux-nés infectés ou chez les sujets immunodéprimés ou souffrant de maladies débilitantes.

#### **III.2.1. Portage inactif**

Dans 1/3 des cas, le portage chronique se déroule sans aucune lésion hépatique. Dans cette phase, le génome viral se réplique à bas bruit dans les hépatocytes

infectés. La faible expression des antigènes viraux et notamment de capsidite réduit donc l'attaque des cellules infectées par la réponse immunitaire cellulaire. Le contrôle de l'infection virale se caractérise par la séroconversion « e » avec négativement de l'AgHBe, apparition d'anticorps anti-HBe, normalisation complète des transaminases et l'absence de signes d'inflammation hépatique sur la biopsie. Les sujets sont des porteurs « inactifs » mais pouvant être contagieux. Il persiste toutefois dans le tissu infecté des cellules comportant l'ADNccc qui peut être à l'origine d'une réactivation virale sous la forme d'un virus sauvage ou d'un mutant précoce, et des cellules comportant le génome viral intégré dans le génome de l'hôte, pouvant être à l'origine de l'oncogenèse viro-induite

### **III.2.2.Hépatite B chronique persistante**

Dans 1/3 des cas, ce portage chronique s'accompagne de lésions histologiques stables et sans gravité.

### **III.2.3.Hépatite B chronique active**

En revanche, 1/3 des cas évolue en hépatite chronique active ou agressive s'accompagnant d'une réaction immunitaire forte avec nécrose hépatocytaire et inflammation portale sévère d'évolution péjorative.

### **III.2.4.Evolution de l'hépatite B chronique**

L'évolution naturelle de l'hépatite B chronique est semblable à celle d'une hépatite B aiguë qui évolue vers la guérison, sauf qu'elle se déroule sur plusieurs dizaines d'années (**tableau2**). (**Villeneuve, 2005**).

Dans l'infection aiguë, la phase initiale d'incubation dure de deux à six semaines et est suivie d'une phase aiguë avec élévation des taux de transaminases. Par la suite, la maladie évolue vers la guérison, avec normalisation du bilan hépatique, mais l'antigène de surface du virus de

l'hépatite B (AgHBs) persiste encore quelque temps, puis disparaît après environ six mois.

Dans l'infection chronique, il y a une phase initiale d'immunotolérance (**figure 5**) pendant laquelle la charge virale du virus de l'hépatite B (ADN-VHB) est très élevée et l'antigène e (AgHBe) est présent, mais les taux d'ALT sont normaux en raison d'une absence de réponse immunitaire de l'hôte contre le virus. Cette phase survient surtout chez les porteurs chroniques du VHB qui ont été infectés à la naissance et est suivie d'une phase d'immunocompétence (clairance immunitaire), qui s'observe généralement vers l'âge de 20 à 30 ans.

La phase d'immunocompétence apparaît lorsque l'hôte développe une réponse immune qui entraîne la nécrose des hépatocytes. La charge virale est forte et l'AgHBe est présent comme dans la phase précédente, mais le taux d'ALT est élevé. Il se produit alors des lésions hépatiques progressives qui peuvent évoluer vers la cirrhose.

Le passage de la phase d'immunocompétence à celle de portage inactif peut être soit spontané, soit consécutif à un traitement par l'interféron ou par des analogues nucléosidiques. La période de portage inactif se caractérise par la disparition de l'AgHBe et par l'apparition de l'antiHBe (séroconversion de l'AgHBe), des taux d'ALT normaux et une charge virale ADN-VHB faible ( $\leq 10\,000$  UI/ml)<sup>2</sup>. Lorsqu'un patient a atteint ce stade, quatre évolutions sont possibles (**Villeneuve, 2005**) (**figure6**) :

1. Rémission soutenue : Le patient demeure porteur inactif pour le reste de sa vie ;
2. Clairance de l'AgHBs : L'AgHBs s'élimine chez environ 1 % des porteurs inactifs annuellement (hépatite B résolue) ;

3. Réactivation de l'hépatite B avec réélévation du taux d'ALT et de la charge virale ADN VHB (<math>\_{10\ 000}</math> UI/ml) et dosage de l'AgHBe qui demeure négatif.

Cette forme d'hépatite B, appelée « hépatite B à AgHBe négatif », est due à la présence de virus variants qui n'expriment pas l'AgHBe en raison de mutations du génome viral ;

4. Séroréversion avec réapparition de l'AgHBe et nouvelle hausse du taux d'ALT et de la charge virale ADN VHB. Cette évolution est surtout associée à la chimiothérapie ou un traitement immunodépresseur.

**Tableau2 :**

## Évolution naturelle de l'hépatite B

### Infection aiguë

Incubation

Hépatite symptomatique

Période de résolution

Clairance de l'AgHBs

### Infection chronique

Immunotolérance

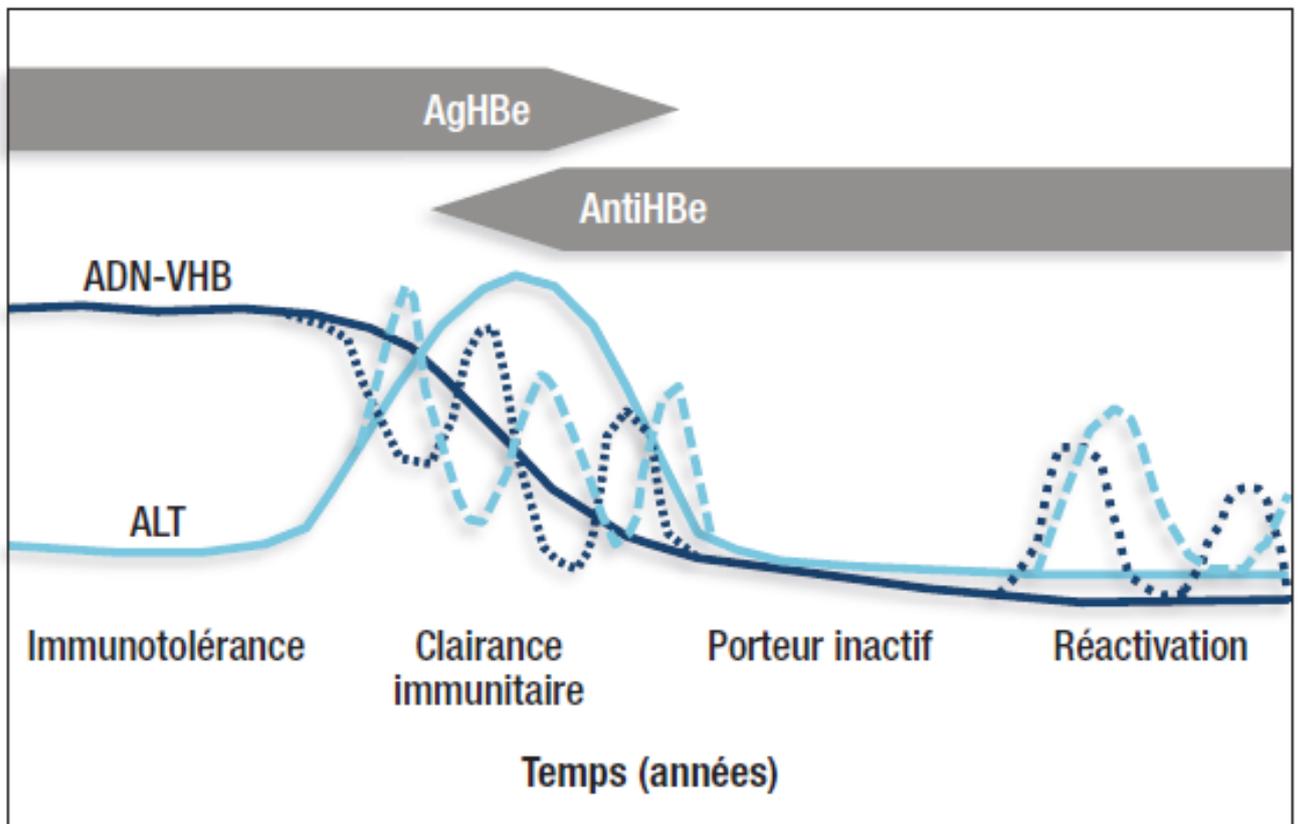
Immunocompétence

Portage inactif

Clairance de l'AgHBs

Source ☺ (Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. J Clin Virol 2005; 34 (suppl. 1): S138-S41. Reproduction autorisée.)

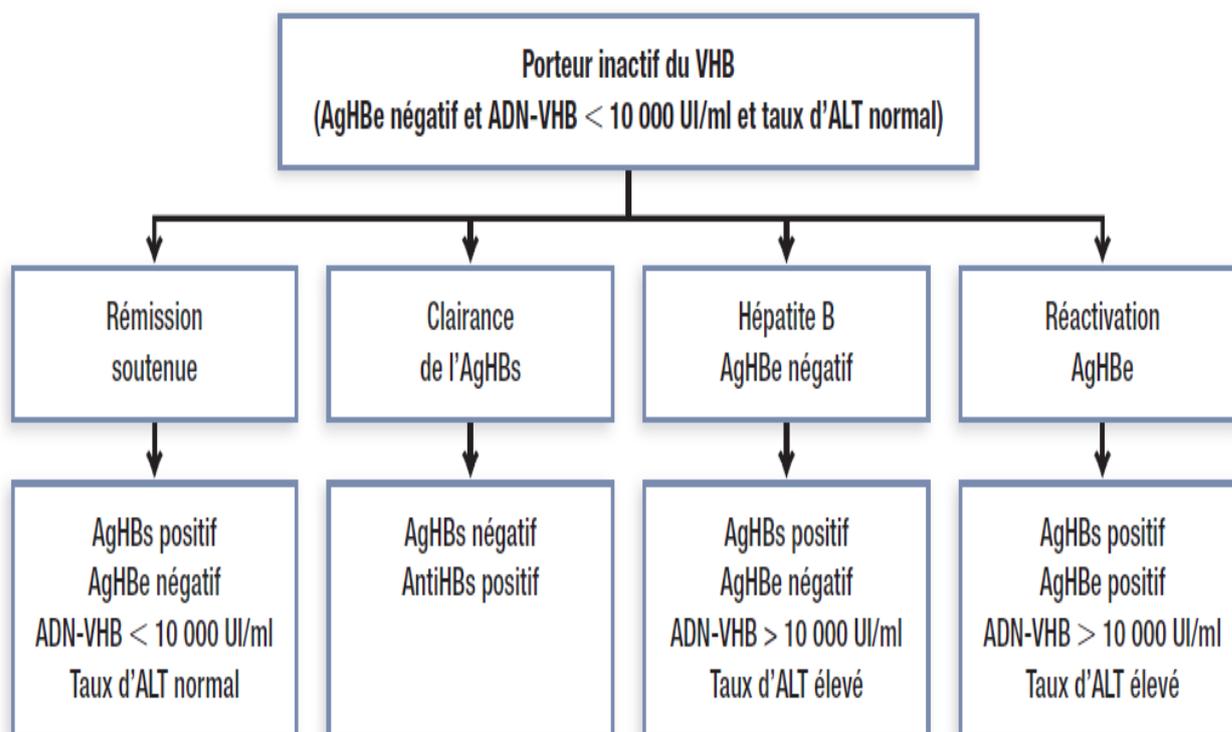
## Évolution naturelle de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B<sup>8</sup>



Source : Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006 ; 43 (suppl. 1): S173-S81. Reproduction autorisée.

**Figure 5** : évolution naturelle l'infection chronique par le virus de l'HB(Yim et al, 2005)

## Évolution naturelle possible de l'hépatite B chez un porteur inactif du VHB<sup>2</sup>



**Figure 6a :** évolution naturelle possible de l'hépatite B chez un porteur inactif du VHB (Villeneuve, 2005)

### III.2.5. Complications de l'hépatite B chronique

#### III.2.5.1. Cirrhose virale B

La cirrhose est une forme sévère d'évolution de l'hépatite B chronique. Progressivement, les cellules détruites sont remplacées par du tissu cicatriciel et l'hépatite évolue ainsi vers la cirrhose. Dans le parenchyme hépatique, il existe des nodules de régénération au sein d'une fibrose. Ces foyers pourraient provenir d'une prolifération d'un seul hépatocyte. A un stade tardif, les signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale apparaissent. L'évolution se fait vers une insuffisance hépatique pouvant conduire au décès (Figure 7). (Claudine B, 2008)

### **III.2.5.2.VHB et carcinome hépatocellulaire**

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur épithéliale développée à partir des hépatocytes. Il représente la forme majoritaire de cancer primitif du foie. Cette tumeur au pronostic sévère vient au 5ème rang mondial pour la fréquence des cancers humains, et au 3ème rang pour les causes de mortalité par cancer. Le CHC constitue un problème majeur de santé publique, en particulier dans les pays de forte endémie du VHB (Asie, Afrique Sub-saharienne) où plus de 80% du total mondial de nouveaux cas apparaissent. En effet, l'association du VHB au cancer du foie repose sur des arguments épidémiologiques et moléculaires ; de plus des facteurs environnementaux interviennent dans la carcinogénèse. Le CHC est un processus complexe qui comporte probablement plusieurs étapes et un temps de latence important entre l'infection primaire et l'apparition de la tumeur (20 à 50 ans). Le CHC survient généralement (mais pas toujours) sur une cirrhose préexistante, complication évolutive de l'hépatite chronique active. L'infection virale chronique pourrait jouer un rôle indirect en induisant une réponse immunitaire et une maladie nécro-inflammatoire, favorisant la libération de radicaux oxygénés, de cytokines et de facteurs de croissance. Dans ce contexte, la régénération hépatique serait accompagnée d'un risque accru de lésions de l'ADN et d'altérations génétiques. La survenue d'un certain nombre de CHC sur un foie non pathologique est un argument fort pour affirmer un rôle direct du VHB dans le processus tumoral. Cependant, le ou les mécanisme(s) exact(s) de survenue de cette carcinogénèse liée au VHB reste(nt) à déterminer. Même si l'évolution vers le CHC est multifactorielle, le rôle du virus reste déterminant (**Sitterling et al, 2000**).

Les arguments épidémiologiques associent une superposition géographique des zones à forte prévalence de l'infection par le VHB et l'incidence du CHC. Ces études ont clairement montré qu'il existe une relation de cause à effet entre le

portage chronique du VHB et le développement du CHC (**Szmuness W, 1978**). Palmer Beasley à Taiwan, a montré que le risque de développer un cancer du foie est 100 fois plus élevé chez les porteurs chroniques du VHB par rapport à une population non infectée (**Beasley et al, 1981**).

Les arguments moléculaires reposent sur la détection de l'ADN du VHB dans les tissus tumoraux, traduisant une intégration clonale ou polyclonale (dans les tumeurs les plus évoluées) de l'ADN du VHB. Ces intégrations sont parfois en relation avec des gènes régulateurs cellulaires : souvent à proximité d'un oncogène de la famille myc dans 75 % des tumeurs expérimentales de la marmotte infectée par le WHBV (**Buendia et al, 2000**) ; au niveau de la séquence du gène codant le récepteur  $\beta$  à l'acide rétinoïque ou du gène de la cycline A, dans des cas étudiés chez l'homme (**Wang et al, 1990**). L'expression de ces gènes, contrôlée alors par les séquences activatrices virales, échappe ainsi à la régulation cellulaire et entraînerait le développement du cancer. Le génome viral ne semble cependant pas contenir d'oncogène mais, un rôle possible de la protéine Hub, du VHB a été évoqué. Par ailleurs, l'analyse des insertions virales dans le génome des hépatocytes humains a déjà révélé que la région codant la protéine Hub est insérée soit en totalité, soit elle génère une protéine tronquée dans sa partie carboxy-terminale en 3' (**Sirma et al, 1999 ; Murakami et al, 2005**). La mise en cause de la protéine X dans la survenue du CHC repose sur les principaux arguments suivants (**Yen, 1996**) : L'ADN du virus de l'hépatite B du canard (DHBV) ne possède pas de gène X, et cet animal ne présente jamais de CHC. Par contre, la marmotte infectée par le virus de l'hépatite B (WHBV) qui possède une protéine X présente un CHC dans 100 % des cas dans les deux à quatre ans qui suivent l'infection (**Zoulim et al, 1994**).

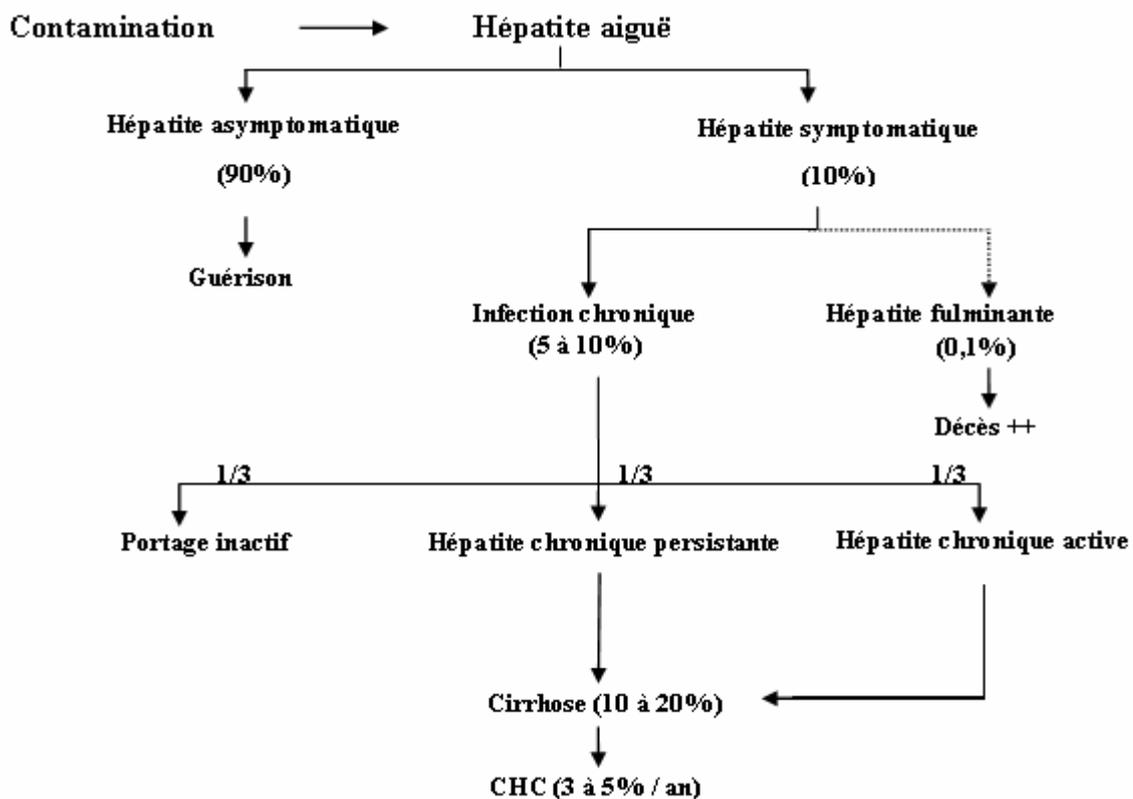
Les souris transgéniques pour le gène X et les séquences en amont ont une fréquence anormale de survenue de CHC (**Kim et al, 1991 ; Terradillos et al, 1997**).

La transfection de cellules NIH 3T3 (fibroblastes embryonnaires de souris) avec le gène X entraîne leur transformation.

Dans les cellules de CHC, l'expression isolée du gène X peut être observée en l'absence de toute autre protéine virale (**Paterlini et al, 1995**).

Les propriétés de la protéine X communément admises, sa capacité à stimuler la transcription de manière indirecte de nombreux promoteurs viraux et cellulaires (transactivation) (**Rossner MT, 1992**), sont d'importance, lors de l'infection virale, par ses effets sur la transformation et la mort cellulaire (**Chirillo et al, 1997**). Différents co-facteurs (agissant seuls ou en synergie avec les infections virales) comme le sexe masculin (rôle hormonal ?), la co-infection par le VHC ou le VHD, la consommation abusive d'alcool (responsable de l'apparition de cirrhose), le tabagisme ou encore une hémochromatose (surcharge en fer) peuvent être associés à un CHC. Le CHC peut également être lié à une mauvaise nutrition due à une contamination alimentaire par les aflatoxines (**Chen et al, 1997b**). Les aflatoxines sont des toxines produites par les champignons *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus*. Il existe plusieurs types d'aflatoxines mais seule l'aflatoxine B1 (AFB1) aurait un pouvoir cancérigène. La contamination se fait essentiellement lors du stockage des céréales (blé, riz, maïs, soja) ou des graines oléagineuses (arachides, cacao, pistaches) conservés à haute température (20 à 40°C) avec un degré d'humidité d'environ 80%. Dans les pays occidentaux, le niveau des aflatoxines dans les aliments à risque fait l'objet de contrôles réguliers. En revanche, dans les pays en développement (Afrique Subsaharienne, Asie du Sud-est, Amérique du Sud) où les conditions de stockage ne sont pas forcément surveillées, les adduits de l'aflatoxine sont retrouvés sur l'albumine dans le sérum de 95% de la population. En effet, plusieurs études ont montré que le risque de développer un CHC était multiplié par 7 en cas de présence de l'AgHBs dans le sérum et par 60 s'il y a infection par le VHB et exposition à l'AFB1 (**Ross et al, 1992; Chen et al, 1996 ;**

**Buendia et al., 2000**). Dans ce contexte particulier, l'AFB1 peut induire la perte de fonction du gène p53, suppresseur de tumeur. La mutation la plus connue est une mutation spécifique du gène p53 au codon 249 (Ser249). Elle a été retrouvée dans plus de 50% des cas de CHC. Ce « point chaud » de mutation correspond à une substitution de G en T entraînant le changement d'une arginine en une sérine sur la protéine p53 (**Chen et al, 1996**).



**Figure 6b** : Evolution de l'infection par le VHB chez un adulte immunocompétent dans les régions non endémiques. (Claudine BEKONDI, 2008)

## **IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE**

### **IV.1. Détection et évolution des marqueurs antigéniques et moléculaires au cours d'une infection aiguë ou chronique**

Le diagnostic spécifique d'une hépatite virale B repose sur la détection de certains marqueurs sériques :

- Les anticorps : IgM et IgG anti-HBs, IgM et IgG anti-HBe, IgM et IgG anti-HBc
- Les antigènes : HBs et HBe
- L'ADN du VHB

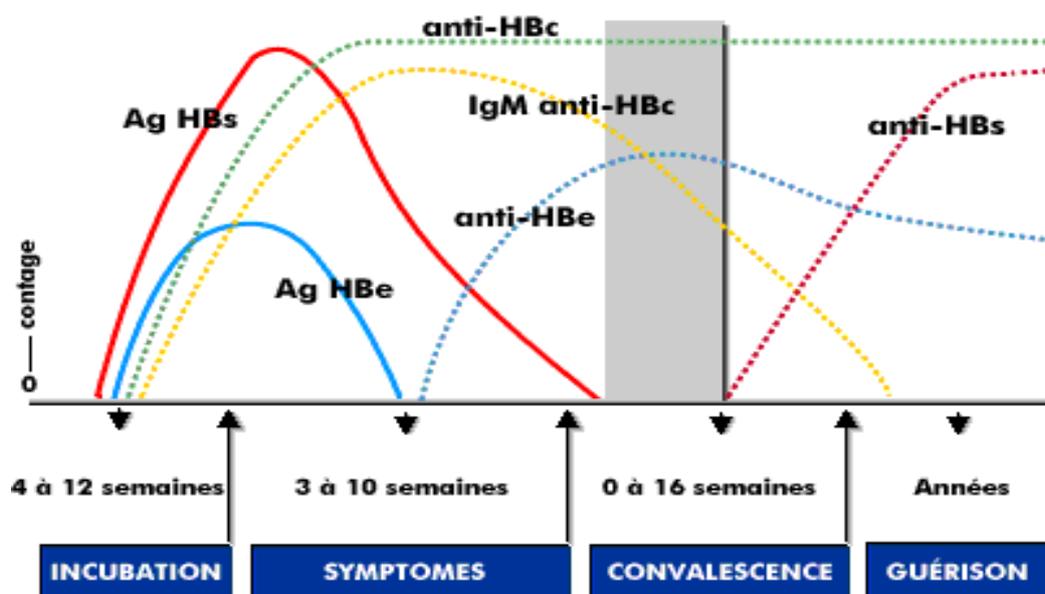
La détection des antigènes ou des anticorps se fait sur du plasma par des tests radio-immunologiques et la recherche d'ADN du VHB sérique se fait par des techniques d'hybridations moléculaires (PCR). (**GERES, 2008**)

#### ❖ Hépatite B aiguë

La présence de l'AgHBs signe une infection par le virus de l'hépatite B. Le délai de détection est d'environ 30jrs. S'il y a guérison l'AgHBs ne sera plus détecté dans le plasma dans 50% des cas 7 semaines après le début des symptômes. Dans la phase aiguë des taux élevés ADN viral ( $10^7$  à  $10^9$  copies/ml) vont de paire avec la présence de l'AgHBe sauf dans certains cas où du fait d'une mutation pré-C l'AgHBe peut être absent.

Les anticorps anti HBe sont absents dans la phase aiguë. Elles n'apparaissent qu'après disparition de l'AgHBe.

Les IgM anti-HBc sont détectable précocement et peuvent être les seules marqueurs d'une infection lorsque les défenses immunitaires de l'hôte sont encore efficace. Puis persiste jusqu'à 6 mois en cas de guérison ; les Ig G eux persistent toute la vie. Les anticorps anti HBs signe une guérison et une immunité post vaccinale ou post infectieuse vis-à-vis du VHB (**figure 7a**).

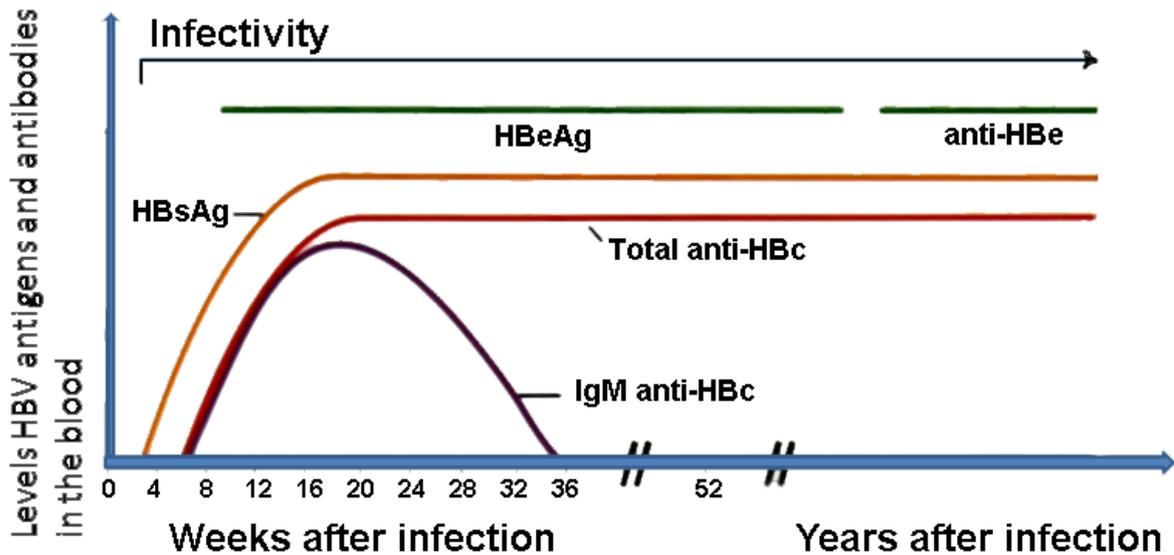


**Figure 7a** : Evolution des marqueurs de l'hépatite B au cours d'une infection aiguë avec guérison. (GISH R.G et al, 2007)

#### ❖ Hépatite B chronique

Le passage à la chronicité est marqué par la persistance de l'AgHBs au delà de 6 mois et l'absence des anticorps anti-HBs. Les Ig G anti-HBc sont présents. L'AgHBe, les anti-HBe et l'ADN viral sont des marqueurs qui varient selon que l'hépatite chronique est active ou persistante. En cas d'hépatite chronique persistante caractérisé par des transaminases normales et un faible taux de réplication viral ( $ADN < 10^5$  copies/ml), on note une disparition de l'AgHBe et une apparition des anticorps anti-HBe. Cette séroconversion en absence de tout traitement est observé dans 1% des cas chronique et peut être bénéfique dans l'évolution de la maladie mais une réactivation de la réplication reste possible. Il faudra faire attention à une fausse séroconversion par absence d'AgHBe due fait d'une mutation pré-c. l'ADN viral est donc le marqueur le plus sûr d'une réplication virale.

En cas d'infection chronique active l'AgHBs persiste en même temps que l'AgHBe et des taux élevés ADN viral exposant ainsi au risque de pathologies hépatiques marquées par des lésions du tissu hépatique et une élévation des transaminases (**figure 7b**). (FLEURY H.J.A, 2009)



**Figure 7b** : Evolution des marqueurs de l'hépatite B au cours d'une infection chronique. (GROSHEIDE P et al, 1996)

**IV.2. Les principaux profils sérologique et virologique de l'hépatite B**

**Tableau 2b** : Interprétation des profils sérologiques au cours de l'infection par le VHB (GERES, 2008)

AgHBs	anti-HBs	AgHBe	Anti He	Anti HBc	ADN	Interprétation
-	-	-	-	-	-	Sujet jamais infecté
-	-	-	+	+	-	Infection récente, AgHBs disparu et les anti HBs ne sont pas encore apparus
+	-	+	-	-	+	Première phase d'une infection aigue
+	-	+	-	+	+	Infection aigue
-	+	-	+	+	-	Guerison et immunité
+	-	-	+	+	-	Porteur asymptomatique, séroconversion et transaminases normales
+	-	+	-	+	+	Infection chronique active
-	+	-	-	-	-	Vaccination prophylactique passive (2mois)

## **V) TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE B**

### **V.1. SUIVI ET ORIENTATION DU TRAITEMENT**

#### **V.1.1. Patients immunotolérants**

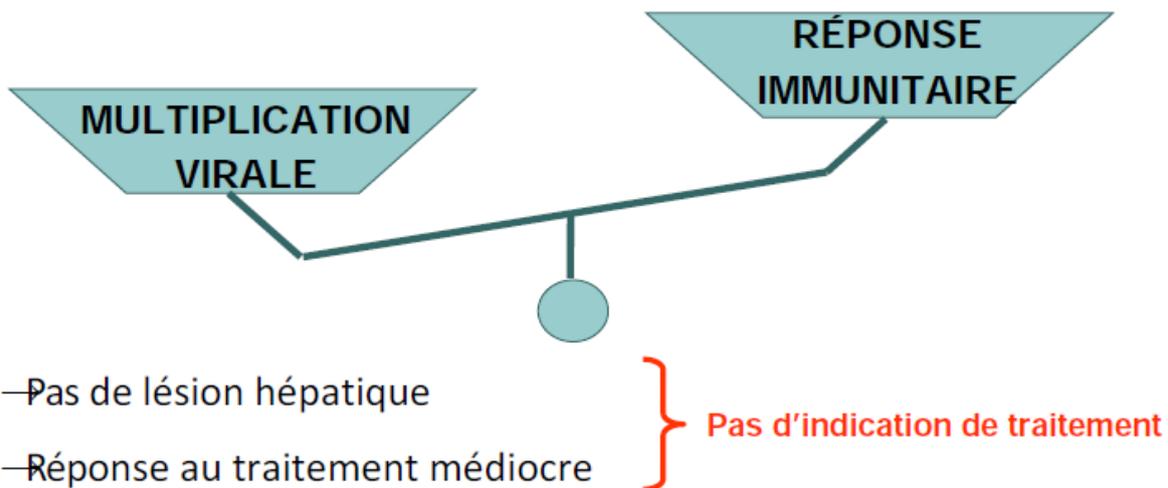
On ne traite pas les patients immunotolérants pour deux raisons (**figure 8**) : ils n'ont pas de lésions hépatiques importantes ou progressives à ce stade de la maladie et le traitement est généralement inefficace. En effet, bien qu'un traitement puisse réduire ou négative l'ADN-VHB, les chances d'obtenir une séroconversion de l'A<sub>g</sub>HBe à l'antiHBe (et, par conséquent, une réponse soutenue) sont très faibles (**Lok AS et al, 2009**). Cependant, ces patients vont éventuellement évoluer vers la phase de clairance immunitaire et devront alors être traités.

Le suivi consiste donc à mesurer le taux d'aminotransférases à intervalles réguliers (tous les trois ou quatre mois) et à diriger les patients vers un spécialiste pour un traitement lorsque les résultats deviennent anormaux de façon soutenue (**Sherman 2007 ;Lok AS et al,2009**)

## ● ● ● | PHASE DE TOLÉRANCE IMMUNITAIRE

ADN VHB > 9 log  
AgHBe +

ALAT < N  
PBH = A1F1



**Figure 8:** phase de tolérance immunitaire (Lok AS et al, 2009).

### V.1.2. Patients immunocompétents

C'est pendant la phase d'immunocompétence que les patients doivent être traités. L'objectif du traitement est d'obtenir une négativation de l'ADN-VHB et une normalisation du taux d'ALT de manière à prévenir l'évolution de la maladie. Avec les nouveaux agents antiviraux (ténofovir et entécavir), de tels résultats sont possibles chez presque tous les patients.

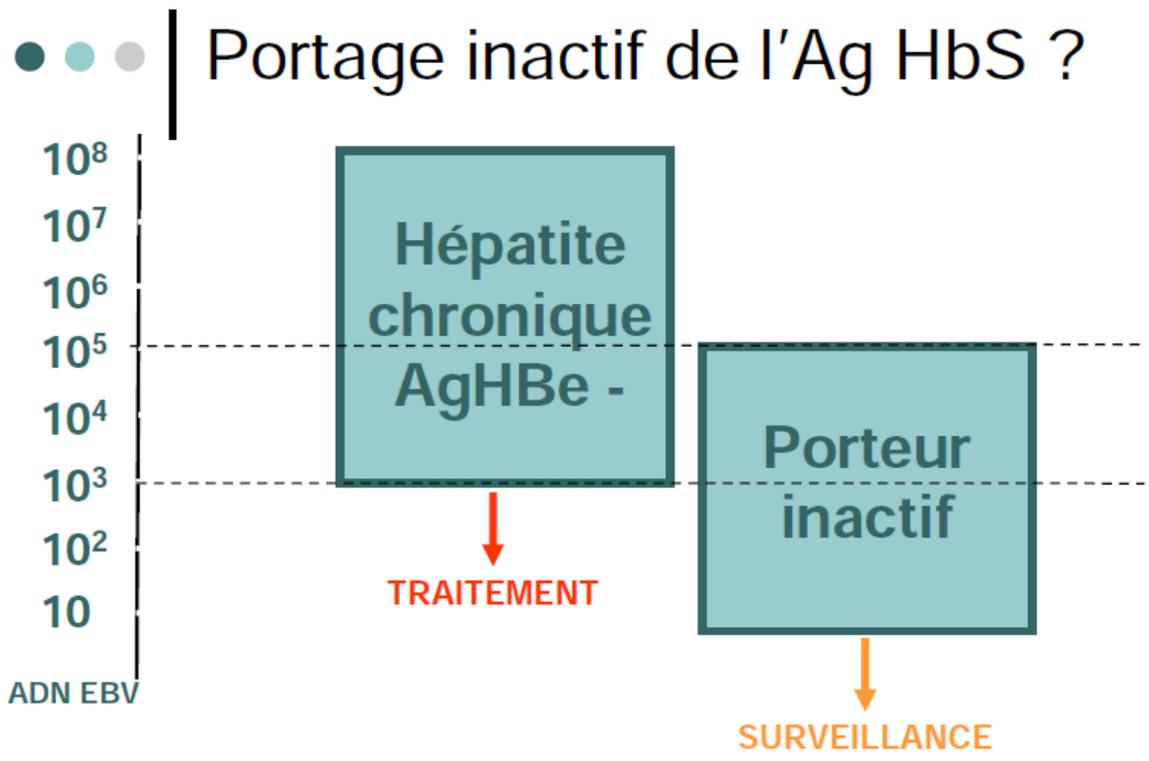
Environ le tiers des personnes traitées subiront une séroconversion de l'AgHBe à l'antiHBe au bout de deux ou trois ans de traitement et passeront donc à l'état de porteur inactif (Lok AS et al, 2009).

### **V.1.3. Porteurs inactifs**

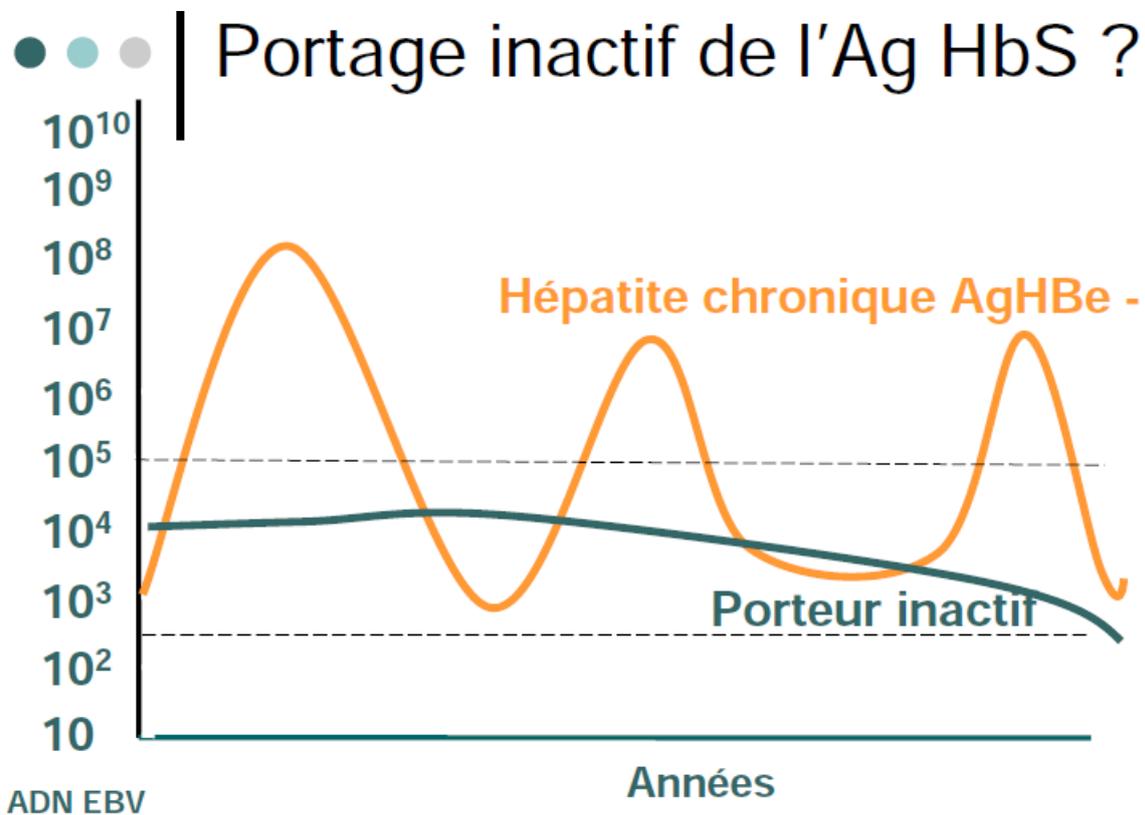
Ces patients n'ont pas besoin de traitement (**figure 9**), car la maladie est inactive. Ils doivent cependant faire l'objet d'un suivi régulier par leur médecin de famille puisque certains peuvent développer une hépatite B active à AgHBe négatif. De plus, chez ces derniers, la maladie évolue souvent de façon caractéristique par poussées (taux d'ALT élevés et ADN-VHB  $\geq$  10 000 UI/ml), alternant avec des rémissions spontanées (taux d'ALT normaux et ADN-VHB  $\leq$  10 000 UI/ml). Chez un porteur inactif, il faut donc mesurer les taux d'ALT et d'ADN-VHB tous les six à douze mois pour s'assurer de l'absence d'évolution vers une hépatite B à AgHBe négatif (Sherman 2007 ; Lok AS et al, 2009) .

### **V.1.4. Hépatite B active à AgHBe négatif**

Les patients atteints d'hépatite B active à AgHBe négatif doivent être dirigés vers un spécialiste. Le traitement dure généralement très longtemps, sauf dans les rares cas où il se produit une négativation de l'AgHBs en cours de traitement.

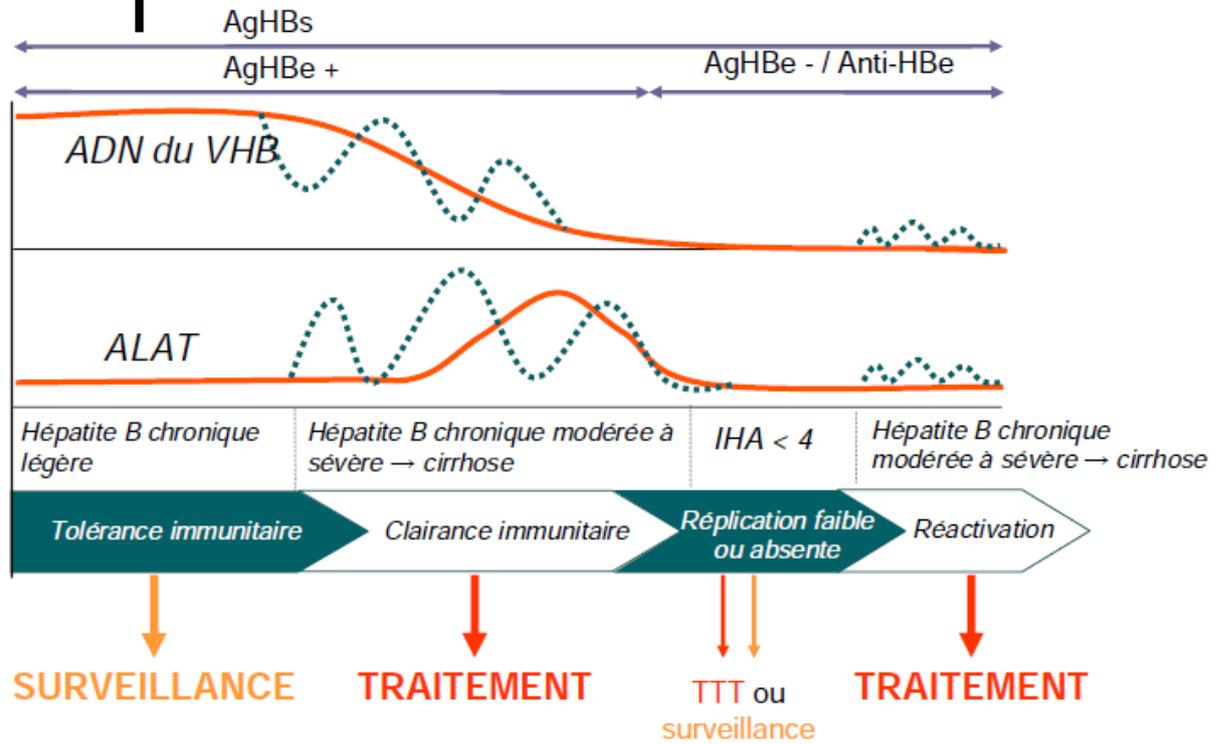


**Figure 9 à :** portage inactif (Sherman 2007 ;Lok AS et al,2009)



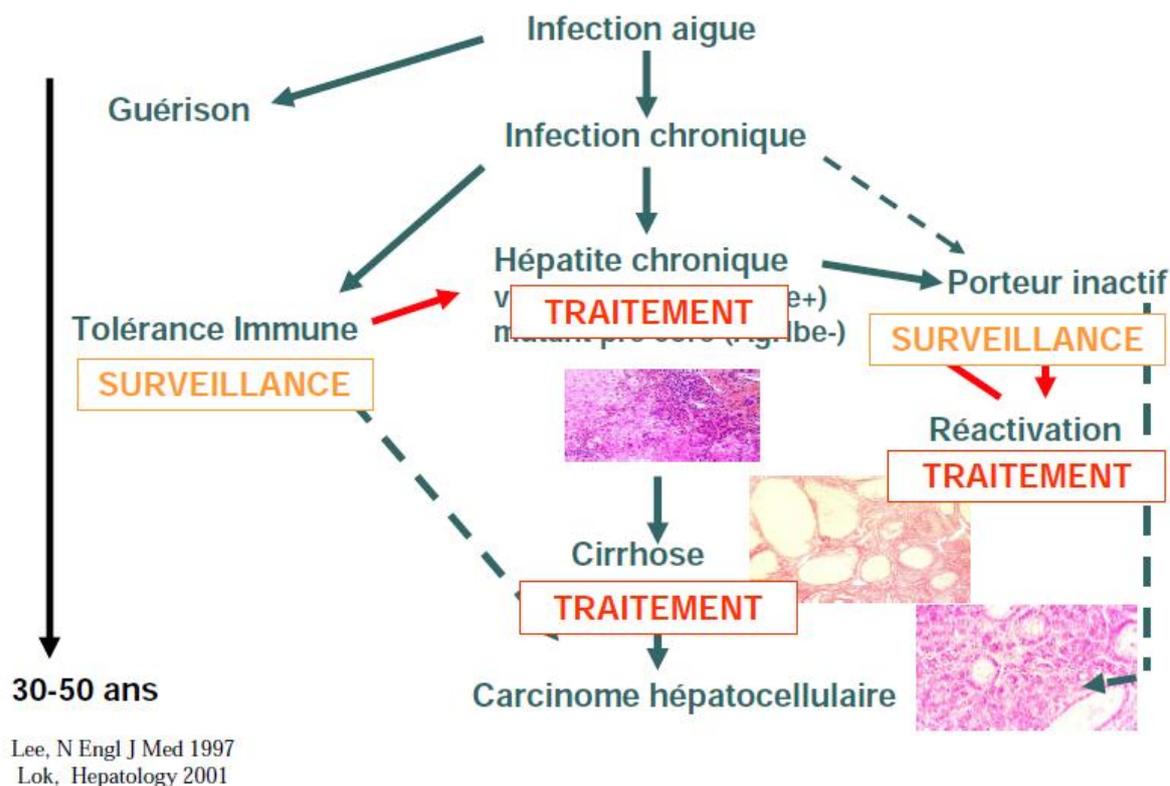
**Figure 9 b :** portage inactif (Sherman 2007 ;Lok AS et al,2009)

# Évolution naturelle de l'hépatite B chronique



1. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis 2003;23:47-58.

**Figure 10 : Evolution de l'hépatite B chronique (Fattovich,2003)**



**Figure 11** : surveillance et traitement (Lee, 1997 ; lok, 2001)

## V.2. CONCEPTS THERAPEUTIQUE, BUT, OBJECTIF, DEFINITION DE LA REPONSE AUX ANALOGUES NUCLEOTIDIQUES ET NUCLEOSIDIQUES, INDICATION DU TRAITEMENT

### V.2.1. CONCEPT THERAPEUTIQUE

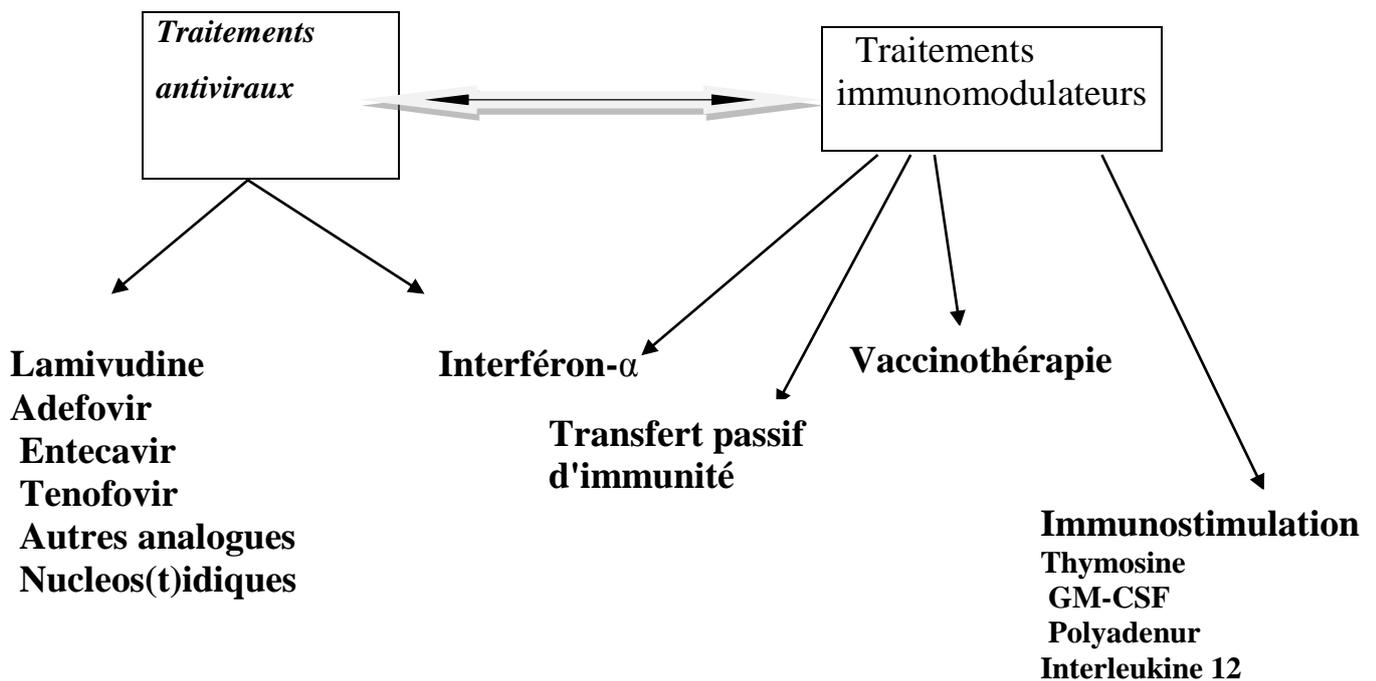
Il est généralement admis que le VHB n'a que peu d'effet cytotoxique (**wright et al, 1993**).

La réponse immunitaire, et en particulier cellulaire, est principalement à l'origine de la lésion hépatocytaire. Les antigènes cibles sont les antigènes viraux (Ag HBc et à un moindre degré Ag HBs) exprimés sur la membrane des hépatocytes en association avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Si la réponse immunitaire reste essentielle dans la détermination de la nécrose, l'existence de mécanismes de toxicité directe est

cependant suggérée par des arguments expérimentaux (transgénèse et transfection de lignées cellulaires) et cliniques (fibrose hépatique cholestasienne des immunodéprimés).

Du fait de la physiopathologie principalement immunomédiée de l'hépatite chronique B, deux types de traitement, éventuellement combinés, peuvent être proposés pour les infections chroniques par le VHB: les antiviraux et les immunostimulants (**Figure 12**).

**Figure 12.** Traitements anti-VHB disponibles, antiviraux et immunomodulateurs (le caractère immunomédié de la physiopathologie de l'infection justifie la combinaison d'approches antivirales et immunostimulantes dont l'interféron est un exemple)



### V.2.2.BUT

Le but du traitement de l'infection chronique B, l'éradication complète du virus, n'est que très tardivement obtenue du fait des mécanismes d'intégration génomique; l'objectif principal doit donc être la suppression durable de la multiplication virale B, attestée par la négativation de l'ADN du VHB dans le sérum et par la disparition d'une synthèse protéique virale (antigène HBe mais aussi HBs) accompagnées d'une normalisation des transaminases et d'une amélioration histologique (**lok AS et al,2001**) ; dans ce cas, sont observées une amélioration de la survie des patients et une diminution de la fréquence des complications (**Niederan et al,1996 ; Tiné et al,1993**), notamment chez les cirrhotiques (**Liaw et al, 2004**). Le traitement sera donc le plus précoce possible pour éviter la cascade hépatite chronique/cirrhose/carcinome hépatocellulaire. La diminution (dont on ne sait pas quantitativement de quelle amplitude elle doit être pour qu'un bénéfice soit observé mais certainement supérieure à 2 log copies/ml) ou mieux l'arrêt de la multiplication virale au stade d'hépatite chronique permet d'éviter l'évolution vers la cirrhose. Par la diminution de l'activité de l'hépatopathie, le risque de carcinome hépatocellulaire est lui-même diminué même si le risque lié à l'intégration génomique du virus persiste (**Liaw et al, 2004**).

### V.2.3.OBJECTIF DU TRAITEMENT

Réduire l'ADN VHB au taux le plus bas, idéalement en dessous du seuil de détection par RT-PCR (10–15 IU/ml), pour permettre la viro-suppression qui conduira à la rémission biochimique, l'amélioration histologique et à la prévention des complications.

- Chez les patients AgHBe+ et AgHBe-, l'objectif idéal du traitement est la perte durable de l'AgHBs avec ou sans séroconversion anti-HBs

- Chez les patients AgHBe+ qui n'ont pas de séroconversion HBe et chez les patients AgHBe-, le maintien du taux d'ADN VHB indétectable au cours du traitement est l'objectif principal.

#### **V.2.4. DEFINITION DE LA REPONSE AUX ANALOGUES NUCLEOT(S) IDIQUES**

Non-réponse primaire : réduction de moins d'un 1 log<sub>10</sub> UI/ml à S12

Réponse virologique : ADN VHB indétectable à S48

Réponse virologique partielle : réduction de l'ADN VHB supérieure à 1log<sub>10</sub> UI/l mais ADN VHB détectable

- à S24 : modifier le traitement par analogues de puissance modérée ou à faible barrière génétique (lamivudine et telbivudine)

- à S48 : modifier le traitement par analogues puissants à barrière génétique élevée ou ayant un risque d'apparition de résistance lent (entecavir, adefovir et tenofovir)

Echappement virologique : augmentation confirmée de l'ADN VHB de plus d' 1 log<sub>10</sub> IU/ml comparée au nadir

#### **V.2.5.INDICATION DU TRAITEMENT**

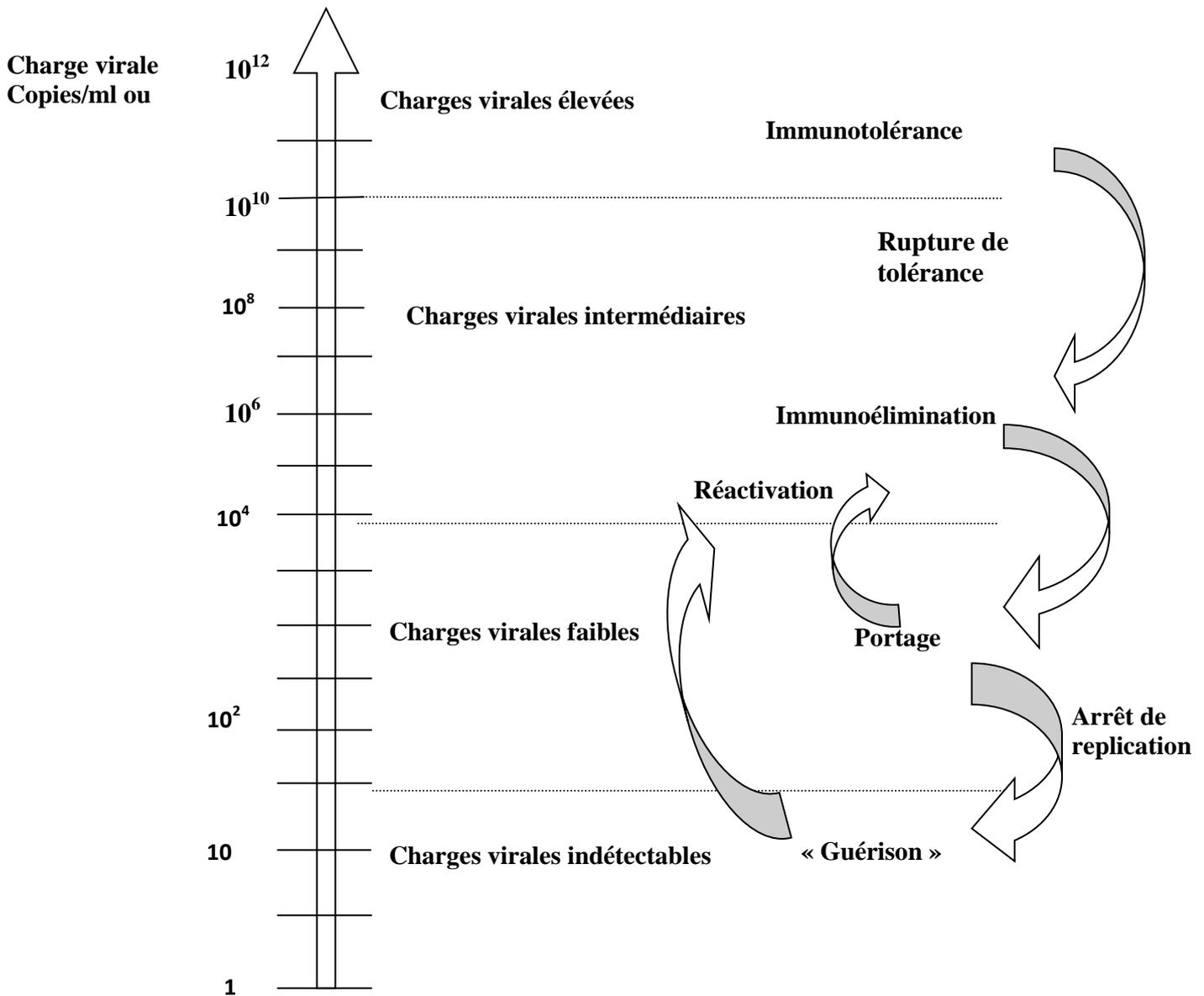
Les traitements sont indiqués en cas d'infection virale B responsable d'une hépatite chronique histologiquement prouvée (activité nécrotico-inflammatoire A>1 et/ou fibrose F >1) avec une multiplication virale détectable, quelle que soit l'activité des transaminases (**De franchis et al, 2003**).

Il faut donc une multiplication virale significative (> 20.000 UI/ml ou 100.000 copies/ml) et un impact significatif qui sera évalué par la biopsie hépatique ou les tests non invasifs de fibrose biochimiques ou morphologiques. La décision thérapeutique devra s'inscrire dans une évaluation dynamique du patient : si les

phases d'immunotolérance ou de portage inactif ne justifient pas de traitement, celui-ci est réservé à la phase d'immunoélimination (**Figure 13**); la difficulté justifiant l'évaluation dynamique est la possibilité de passage de l'une à l'autre de ces phases (rupture de tolérance, diminution spontanée de la multiplication virale ou au contraire réactivation) (**Cu et al,1985 ;Davis et al, 1984**) (**Figure 13**).

Il y a aussi, en dehors de la transplantation hépatique, une indication à un traitement "préventif ou pré-emptif" chez des porteurs de l'antigène HBs ne multipliant pas le virus mais exposés à un risque de réactivation, par exemple par une immunosuppression (transplantés rénaux, allogreffés de moëlle, patients devant recevoir une chimiothérapie anticancéreuse ou sujet récemment infecté par le VIH) (**Hoofnagle et al, 1982 ;Lok As et al,2001**).

**Figure 13.** Les 3 phases de l'histoire naturelle de l'infection virale B selon la charge virale : seule la phase d'immunoélimination (impact histologique hépatique  $-A>1$  et/ou  $F>1$ - lié à une multiplication virale significative) justifie un traitement (Cu et al, 1985 ; Davis et al, 1984)



### V.3.MOLECULES DISPONIBLES

- Analogues Nucléosidiques :
- Analogues Nucléotidiques :
- Interféron Alpha

#### V.3.1.LES ANALOGUES NUCLEO(T) SIDIQUES

##### V.3.1.1.les analogues nucléosidiques

###### V.3.1.1.1.La LAMIVIDINE

La lamivudine ( $\beta$ -L-2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine ou 3TC) est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase reverse du VIH; elle est aussi un puissant inhibiteur de la réplication du VHB par sa capacité d'inhibition des activités ADN- et ARN-dépendantes de l'ADN polymérase des hepadnavirus. Cet effet antiviral sur le VHB, initialement décrit in vitro et in vivo chez l'animal, a été confirmé en clinique humaine, à la fois chez des patients immuno déprimés (VIH ou transplantés) ou non immunodéprimés (**liaw et al, 2004 ;Benhamou et al,1995**) et a conduit à son autorisation de mise sur le marché pour le VHB en 1998.

A une posologie de 100 mg (une gélule le matin), la négativation de l'ADN du VHB survient dans près de 75 % des cas, après un délai de 1 à 2 mois mais une reprise de la multiplication virale est observée dans environ deux tiers des cas à l'arrêt d'un traitement de 52 semaines (**Dienstag et al, 1995**). Les effets secondaires sont nuls ou minimes avec en particulier l'absence de toxicité mitochondriale ou rénale.

Des nombreux essais thérapeutiques publiés, on retiendra:

- la très bonne tolérance du produit (des augmentations asymptomatiques des enzymes musculaires ou pancréatiques sont observées chez environ un tiers des patients),
- l'efficacité antivirale remarquable pour des posologies supérieures ou égales à 100 mg par jour que les patients aient été ou non antérieurement traités,
- la nécessité de traitements prolongés de plus de 12 mois: si la plupart des patients restent négatifs pour l'ADN viral B sérique, seulement 20 % d'entre eux ont une séroconversion HBe/anti-HBe, faisant craindre chez ceux n'ayant pas de séroconversion une rechute post-thérapeutique et justifiant donc la poursuite du traitement pour des durées illimitées, et ceci s'applique à toutes ces stratégies virosuppressives,
- la possibilité d'induction de résistances génotypiques (par mutations ponctuelles dans le gène de l'ADN polymérase) avec une incidence annuelle d'environ 15 % chez les sujets immunocompétents traités et 25 % chez les transplantés hépatiques: la résistance se caractérise par un échappement (augmentation de plus d'un log de la virémie par rapport au nadir de charge virale avec réaugmentation des transaminases et réapparition d'une multiplication virale détectable),
- une amélioration significative de l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie lorsque la biopsie hépatique est réalisée à la fin des 52 semaines de traitement et une diminution significative de la fibrose lorsque le traitement est prolongé au-delà de 2 ans ; une disparition de la fibrose cirrhotique pouvait être observée chez la moitié des cirrhotiques traités, même en cas d'échappement virologique (**Dienstag et al, 2003**). Le bénéfice associé au traitement est clairement montré avec un ralentissement de la progression de l'hépatopathie et une réduction significative de l'incidence du carcinome

hépatocellulaire chez les patients ayant des maladies fibrosantes (**Liaw et al, 2004**).

#### **V.3.1.1.2.L'ANTECAVIR**

L'entécavir (BMS 200475) est un analogue de la guanalazine ; il a une activité inhibitrice de la transcriptase inverse in vitro et en culture cellulaire. Cette efficacité a été confirmée in vivo dans les modèles animaux (notamment dans le modèle de la marmotte infectée par le WHBV) avec une inhibition spectaculaire de la réplication virale et de l'ADN super enroulé intra-hépatique et une réduction significative du risque d'hépatocarcinome. Des essais cliniques de phase II et III ont conduit à une AMM aux USA et une AMM en Europe en Juillet 2006 sous le nom de Baraclude. L'efficacité antivirale (-7 log à 48 semaines), l'amélioration biochimique, la séroconversion anti-He et l'amélioration histologique sont supérieures à ce qui est observé avec la lamivudine (**Chang et al, 2006 ; Lai et al,2006**). Le profil de résistance est aussi satisfaisant que celui de l'Adéfovir puisqu'à 96 semaines de traitement des patients naïfs He+ ou antiHBe+, il n'est pas décrit de résistance génotypique ; les résistances sont observées chez 6 % des patients traités après un an de traitement d'une résistance à la lamivudine. Les posologies suggérées sont de 0,5 mg/j pour les patients naïfs et de 1 mg/j pour ceux ayant une résistance à la lamivudine.

De nombreux autres analogues nucléosidiques sont en cours de développement. La rapidité des progrès ne permet pas l'exhaustivité. On citera l'Emtricitabine (FTC), la Clévudine (L-FMAU), les L-nucléosides (L-dT, L-dC, L-dA): ils auront probablement, comme pour le VIH, un intérêt pour les multithérapies mais leur limite reste le caractère virostatique de ces drogues et le risque d'induction de résistance en limitant l'efficacité antivirale à moyen terme et soulignant la nécessité de développer d'autres stratégies thérapeutiques, notamment immunostimulantes.

### **V.3.1.2.les analogues nucleotidiques**

#### **V.3.1.2.1.L'ADEFOVIR**

Le PMEPA ou adéfovir et sa pro-drogue l'adéfovir-dipivoxil appartiennent à une nouvelle famille d'antiviraux, les phosphonates de nucléosides acycliques (analogues nucléotidiques).

La forme active diphosphorylée est un inhibiteur des virus à ADN et des rétrovirus ; elle inhibe l'action des ADN polymérases et des transcriptases inverses par inhibition compétitive avec la désoxyadénosine triphosphate et par un mécanisme de terminaison de synthèse de la chaîne d'ADN. L'adéfovir inhibe in vitro l'activité enzymatique des virus B sauvages et des mutants de la polymérase du VHB résistant à la lamivudine ou au famciclovir. In vivo, l'effet antiviral a été clairement montré dans les modèles animaux puis chez l'homme. Dans les 4 semaines suivant l'introduction du traitement, il existe une diminution majeure de la réplication virale B mesurée dans le sérum et, au niveau hépatique, une réduction de l'ADN viral total et de l'ARN pré-génomique de 95 et 30 % respectivement. Son efficacité antivirale est observée chez les sujets naïfs infectés par des VHB sauvages, des mutants pré-C mais aussi chez ceux infectés par des mutants d'échappement à la lamivudine avec une diminution de l'ordre de - 4 logs après 48 semaines de traitement. Il n'est pas rapporté de résistance dans les 96 premières semaines de traitement mais elles sont de l'ordre de 10 % à 3 ans et il existe des risques de rechute à l'arrêt ; ceci justifie que les traitements soient prolongés au-delà des 48 semaines de traitement initialement proposées. La néphrotoxicité par tubulopathie observée pour des posologies de 60 à 120 mg/jour chez les sujets infectés par le VIH est exceptionnelle aux posologies de 10 mg/jour recommandées pour le VHB.

L'adéfovir a eu en septembre 2001 son autorisation temporaire d'utilisation nominative puis de cohorte dans le cadre des infections virales B résistantes à la

lamivudine en cas de fibrose extensive et son AMM en avril 2003. Son efficacité a été montrée dans la population générale immunocompétente et chez les sujets immunodéprimés, notamment co-infectés par le VIH en situation d'échappement à la lamivudine (**Marcellin et al, 2003 ; Hadziyannis et al, 2005**).

En résumé, l'Adéfovir est efficace à des posologies de 10 mg/j pour le contrôle de la multiplication virale du VHB incluant les souches sauvages, mutantes pré-C ou d'échappement à la lamivudine. Il permet d'obtenir une négativation de l'ADN du VHB par les tests traditionnels chez presque tous les patients observant et par PCR chez la moitié des patients. Comme tous les autres analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, son efficacité n'est principalement que virostatique expliquant qu'une séroconversion He/anti-He ne soit observée après 48 semaines de traitement que chez 12 % des sujets traités (contre 6 % des sujets recevant un placebo) et que le risque de rechute à l'arrêt (non recommandé) du traitement, soit probablement élevé. Il existe enfin un risque d'hypertransaminasémie, parfois marquée, dans les 12 premières semaines de traitement, dont les mécanismes sont encore imprécis, avec une normalisation ultérieure de l'activité des transaminases malgré la poursuite du traitement. L'adéfovir est l'un des traitements de première ligne de l'hépatite chronique B en monothérapie ou en traitement combiné.

#### **V.3.1.2.2.LE TENOFOVIR**

Le ténofovir a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le VIH sous le nom de Viread. Cet analogue nucléotidique, apparenté à l'Adéfovir, appartient comme l'Adéfovir aux phosphonates de nucléosides acycliques. Comme lui, il permet le contrôle de la multiplication virale B avec une absence de mutation induite dans l'ADN polymérase et un risque, quoique rare, de néphrotoxicité tubulaire (**Lacombe et al 2005**). Bien qu'il ait été développé pour l'infection VIH dans les situations de résistances, il apparaît comme un excellent candidat pour la co-infection virale VHB/VIH où il a montré une efficacité dans

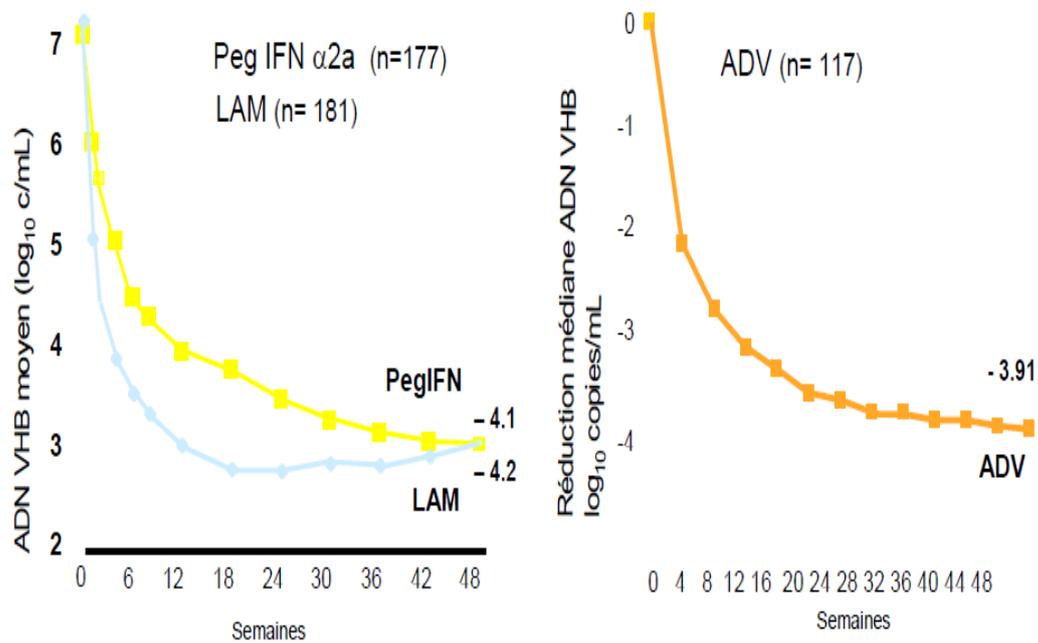
le contrôle de la multiplication des mutants d'échappement à la lamivudine (décroissance de  $-4$  logs de la multiplication virale après 48 semaines de traitement). Du fait de sa supériorité antivirale et de son association à un analogue proche de la lamivudine, l'emtricitabine ou FTC dans le traitement du VIH (Truvada), il est appelé, à moyen terme, à remplacer l'Adéfovir

De nombreux autres analogues nucléosidiques sont en développement

On citera l'Emtricitabine (FTC), la Clévudine (L-FMAU), les L-nucléosides (L-dT, L-dC, L-dA): ils auront probablement, comme pour le VIH, un intérêt pour les multithérapies mais leur limite reste le caractère virostatique de ces drogues et le risque d'induction de résistance en limitant l'efficacité antivirale à moyen terme et soulignant la nécessité de développer d'autres stratégies thérapeutiques, notamment immunostimulantes.

La **figure 14** rapporte les décroissances virales obtenues avec les traitements actuellement disponibles.

### Patient AgHBe négatif



Marcellin et al. NEJM 2004; Hadziyannis et al. N Engl J Med 2003

**Figure 14.** Exemples de virosuppression (décroissance de la charge virale B) selon les Traitements antiviraux actuellement disponibles (Marcellin et al, 2004 ;Hadziyannis et al, 2003)

## V.3.2. L'INTERFERON $\alpha$ (alpha)

### V.3.2.1. Généralités

L'Interféron- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ), molécule physiologique de défense contre les virus, trouve une place de choix dans le traitement des hépatites chroniques B puisqu'il associe des propriétés antivirales, immunomodulatrices et anti-prolifératives (*Niederan et al, 1996 ; Tiné et al,1993-Hoofnagle et al,1988 ;Korenman et al ,1991*). La première action de l'IFN- $\alpha$  découle de sa fixation à des récepteurs membranaires spécifiques à la surface des cellules infectées. Elle déclenche l'activation d'enzymes intracellulaires favorisant la traduction de diverses protéines qui rendront la cellule plus résistante aux infections virales: c'est ainsi qu'une augmentation de l'activité de la 2'5' oligoadénylate synthétase activera certaines ribonucléases telles que la LRNase qui est capable de détruire l'ARN messenger viral; l'activation d'une protéine kinase permettra l'arrêt de l'assemblage des ribosomes nécessaires à la synthèse des protéines virales. Quant à l'action immunomodulatrice de l'IFN- $\alpha$ , complémentaire de l'action d'inhibition de la réplication virale, elle est pléiotrope. L'IFN- $\alpha$  stimule l'expression des antigènes de l'hôte, tels que des molécules HLA de classe I, à la surface des cellules infectées permettant leur meilleure reconnaissance par le système immunitaire (notamment par les lymphocytes T cytotoxiques) et facilitant ainsi leur destruction. Parallèlement, l'Interféron- $\alpha$  favorise la maturation des cellules T cytotoxiques et l'activation des cellules NK "natural killer".

### V.3.2.2. Les modalités thérapeutiques et les résultats

La posologie traditionnelle de l' $\alpha$ -Interféron était de 2,5 MU/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine par voie sous cutanée pendant 4 à 6 mois (*Tiné et al,1993 - Hoofnagle et al,1988 ;Perrillo et al 1988*). Au delà de cette période, le gain de réponse efficace ne semblait pas justifier le coût financier et les effets secondaires;

cependant, certains proposaient l'augmentation des posologies et durées de traitement en vue d'un bénéfice qui reste à prouver.

Environ 30 à 40 % des sujets traités pour une infection par un virus sauvage ont une négativation de l'antigène He et de l'ADN du VHB sérique et près de 10 % une négativation de l'antigène HBs alors que chez les sujets non traités, les taux sont respectivement de 15 % et de 0 % (**Tiné et al, 1993 - Hoofnagle et al, 1988 ;Perrillo et al 1988**). Il a par ailleurs été montré que l'arrêt de la multiplication virale s'accompagne d'une amélioration des index histologiques d'activité. Enfin des études utilisant la PCR ont établi que l'arrêt de la multiplication virale testée par les méthodes conventionnelles d'hybridation s'associe à une disparition complète de l'ADN viral chez la moitié des patients après 5 ans (**Korenman et al, 1991**).

L'arrêt de la multiplication virale s'accompagne dans la moitié à deux tiers des cas d'une "exacerbation" biologique de l'hépatite, d'autant plus symptomatique que l'hépatopathie sous-jacente est sévère. Ainsi, une efficacité thérapeutique chez le cirrhotique peut entraîner une ascite, un ictère ou une encéphalopathie hépatique reflétant une insuffisance hépatocellulaire marquée qui peut conduire au décès en l'absence de transplantation hépatique. Le traitement peut donc être prescrit chez des patients ayant une cirrhose compensée mais pas en cas de cirrhose décompensée. L'interféron a été l'un des premiers traitements du VHB et a récemment été remis à l'honneur comme traitement de première ligne de l'infection chronique par le VHB au cours de la conférence européenne de consensus sur le VHB (Genève, Septembre 2002) (**De franchis et al,2003**). Il est le seul qui permette raisonnablement d'espérer une négativation durable, hors traitement, de la multiplication virale B et une négativation de l'Ag HBs dans environ 5 % des cas.

Le syndrome pseudo-grippal est fréquent (40 % à 85 %), habituellement bien contrôlé par le paracétamol et va s'estomper dans les trois premiers mois de

traitement. Il peut s'accompagner de troubles digestifs souvent mineurs, d'une anorexie, avec habituellement un amaigrissement de 3 à 4 kg. L'asthénie est fréquente, d'intensité variable et persiste pendant toute la durée du traitement quoique supérieure en début qu'en fin de traitement.

Les manifestations neuropsychiatriques sont les manifestations les plus limitantes et sans doute les plus à risque. Elles sont très fréquentes (environ 30 %) avec des modifications du sommeil (difficulté d'endormissement ou réveils précoces), surtout une irritabilité peu gênante pour le patient, mais très gênante pour son entourage qui en aura été averti ainsi que d'autres manifestations telles que la baisse de la libido. Le syndrome dépressif est observé chez environ 5 à 10 % des sujets traités. Il survient souvent au milieu du traitement, peut persister dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement, et peut être, rarement, à l'origine d'actes graves (suicide ou homicide) plus fréquemment observés au cours d'épisodes délirants ou confusionnels que dans le cadre d'un syndrome dépressif. Les manifestations neuropsychiatriques peuvent relever, après discussion avec le patient et son entourage, de traitements (antidépresseurs ou sédatifs) voire justifié une suspension du traitement en fonction de l'efficacité thérapeutique et surtout des lésions histologiques qui ont conduit à l'indication thérapeutique.

Les manifestations thyroïdiennes sont fréquentes : 5 à 10 % des cas justifiant la surveillance trimestrielle de la TSH.

Les manifestations dermatologiques sont majoritairement des acutisations de psoriasis ou l'apparition d'un lichen érosif, souvent buccal, facilement traité par des corticoïdes locaux.

Plus rares, mais plus dangereuses, sont les inductions de maladies immunologiques : l'interféron est contre-indiqué chez les sujets ayant des marqueurs d'auto-immunité.

Les complications hématologiques sont fréquentes, mais posent des problèmes pratiques principalement chez les sujets cirrhotiques. Plus de la moitié des sujets vont avoir une diminution principalement des chiffres de leucocytes ou de plaquettes.

### **V.3.2.3. Interféron pégylé**

La pégylation de l'interféron alpha dans sa forme retard (interféron pégylé) permet de prolonger la demie-vie du produit et par là même son efficacité. Elle autorise une injection sous-cutanée par semaine (1,5 µg/kg pour l'interféron alpha 2b ou 180 µg pour l'interféron alpha 2a ayant actuellement seul son AMM dans cette indication) pour des durées présumées de 48 semaines. Elle améliore l'efficacité antivirale B de l'interféron standard : une seule étude contrôlée comparant l'interféron standard alpha 2a (4,5 MU 3 fois par semaine) à l'interféron pégylé alpha 2a à différentes posologies pendant 24 semaines, a montré une augmentation d'environ 10% de l'efficacité en terme de négativation de l'ADN du VHB et de séroconversion He/anti-He (**Janssen et al, 2005 ; Marcellin et al ,2005**).

#### **V.3.2.3.1. Les effets secondaires à l'interféron pégylé**

Les nombreux effets secondaires liés à l' $\alpha$ -IFN conduisent d'autant plus rarement à l'arrêt du traitement (5 à 10 %) que celui-ci est court. La liste est longue et presque dissuasive dans la discussion avec le patient pour décider du traitement. Elle doit donc être détaillée de façon à ce que le patient puisse prendre avec le médecin, et en fonction bien sûr des données histologiques et virologiques, la décision d'un traitement. Nous ne détaillerons pas l'ensemble de ces effets secondaires mineurs ou sévères (**Fontaine et al, 2001**). Les effets mineurs sont extrêmement fréquents; les effets sévères sont rares, mais à haut risque et ceci doit peser dans l'indication thérapeutique du VHB a permis de montrer que si le

génotype A répondait bien à l'interféron, d'autres, comme le B ou le C majoritaires en Asie, étaient moins sensibles.

### V.3.3.ASSOCIATION D'ANTIVIRAUX

Les antiviraux en monothérapie n'ayant qu'une efficacité partielle puisque majoritairement virosuppressive, il apparaît tentant de proposer des associations thérapeutiques, comme cela est fait depuis une décennie pour l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ceci n'est pas une idée nouvelle puisque l'intérêt d'une corticothérapie brève à doses dégressives avant l'interféron- $\alpha$  (**Perillo RP et al, 1988 ; Perillo R et al, 1988**) ou une trithérapie (corticothérapie courte puis vidarabine puis interféron) avaient montré un effet supérieur à la monothérapie traditionnelle en terme d'arrêt de la multiplication virale B.

Toutes les combinaisons peuvent donc s'imaginer entre les nouveaux analogues nucléos(t)idiques et l' $\alpha$ -Interféron voire les immunothérapies; il importera dans le futur de préciser au mieux les "séquences" thérapeutiques afin d'augmenter le pourcentage de réponse antivirale durable et de diminuer le risque de sélection de résistances génotypiques.

L'association lamivudine-Interféron pégylé a été évaluée dans plusieurs études: le bénéfice antiviral était à distance de l'arrêt du traitement supérieur pour l'interféron pégylé que pour la lamivudine mais les essais n'avaient pas prévu un temps suffisamment long de traitement par analogues. Cette combinaison apporte donc un bénéfice encore modeste en terme antiviral, mais elle réduit le risque de résistance virale aux analogues type lamivudine. Il se peut qu'une combinaison séquentielle plus que simultanée soit plus efficace (**Janssen et al, 2005 ; Marcellin et al ,2005**). La combinaison d'analogues n'a pas non plus jusqu'à présent montré de supériorité en terme antiviral mais elle réduit les risques de résistance virale et il se peut que les critères de jugement soient

imparfaits (virémie quantitative sans mesure de la charge virale intra-hépatique ou de la concentration hépatique d'ADN viral B super enroulé).

### **V.3.4.IMMUNOTHERAPIE DE L'INFECTION CHRONIQUE PAR LE VHB**

Le caractère principalement immunoinduit de l'atteinte hépatique au cours de l'infection virale B justifie les essais actuels d'immunothérapie (**Le bray et al, 2003**). Toutes ces approches immunothérapeutiques méritent d'être évaluées à large échelle dans des essais randomisés. Il se pourrait que l'association d'une approche immunothérapeutique et d'un traitement antiviral améliore l'efficacité de l'un des traitements utilisé seul.

#### **V.3.4.1.Le transfert passif de l'immunité antivirale B**

Un transfert passif de l'immunité contre le VHB a été décrit dans des modèles animaux et humains: la perfusion d'une allogreffe de moelle HLA identique d'un donneur récemment immunisé par la vaccination contre le VHB à un receveur naïf pour le VHB permet l'acquisition d'une immunité efficace anti-HBs malgré la déplétion de la moelle en cellules T.

Un tel transfert à des receveurs porteurs chroniques de l'antigène HBs avec multiplication virale permet d'arrêter celle-ci; le risque (autre que ceux de l'allogreffe elle-même) est l'hépatite fulminante. Cette méthode élégante mais risquée est limitée à l'allogreffe de moelle du fait des risques de réaction du greffon contre l'hôte.

#### **V.3.4.2.Les immunostimulants**

L'utilisation de dérivés thymiques, tels que la thymosine, le GM-CSF ou le PolyA-PolyU (Polyadenur), immunomodulateur de synthèse correspondant à un ARN double brin formé par des complexes polymérisés d'acide polyadénylique, ont donné des résultats intéressants qui demandent confirmation. Seule la

thymosine en monothérapie ou en association avec l'interféron semble apporter un effet clairement suggéré par les méta-analyses. Dans tous les cas, on rappellera que l'action de l'interféron comme traitement de l'infection virale B est principalement immunostimulante.

#### **V.4.FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE**

##### **V.4.1.Traitement par analogues:**

- Les facteurs prédictifs pré-thérapeutiques de séroconversion He sont une charge virale faible (ADN VHB < 10<sup>7</sup> UI/ml), des ALAT élevées (>3x LSN), des scores d'activité élevés à la PBH (A>1).
- Lors d'un traitement par lamivudine, adefovir ou telbivudine, une réponse virologique à 24 ou 48 semaines (ADN VHB indétectable) est associée à une moindre incidence de résistance, ainsi qu'une meilleure chance de réponse virologique maintenue, et à une séroconversion He chez les patients AgHBe(+).
- Le génotype VHB n'influence pas la réponse aux analogues.

##### **V.4.2.Traitement par interféron:**

-Une infection datant de moins de 2 ans, le caractère symptomatique de l'hépatite aiguë initiale sont des facteurs de bonne réponse à l'IFN- $\alpha$ , de même qu'une réplication virale faible ou modérée (moins de 200 pg/ml d'ADN sérique du VHB) et une hypertransaminasémie supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (**Brook et al, 1989**). D'autres facteurs sont prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement: une surinfection delta, une infection par un mutant pré-C, une contamination péri-natale, l'homosexualité ou une immunosuppression (notamment l'infection par le VIH).

- Une meilleure réponse à l'interféron est obtenue avec les génotypes A et B qu'avec les génotypes C et D. Cependant, le génotype VHB a une faible valeur

prédictive individuelle et actuellement, le génotype seul ne doit pas prévaloir pour le choix du traitement.

## **V.5.INTERET DU TRAITEMENT DE L'HEPATITE B CHRONIQUE :**

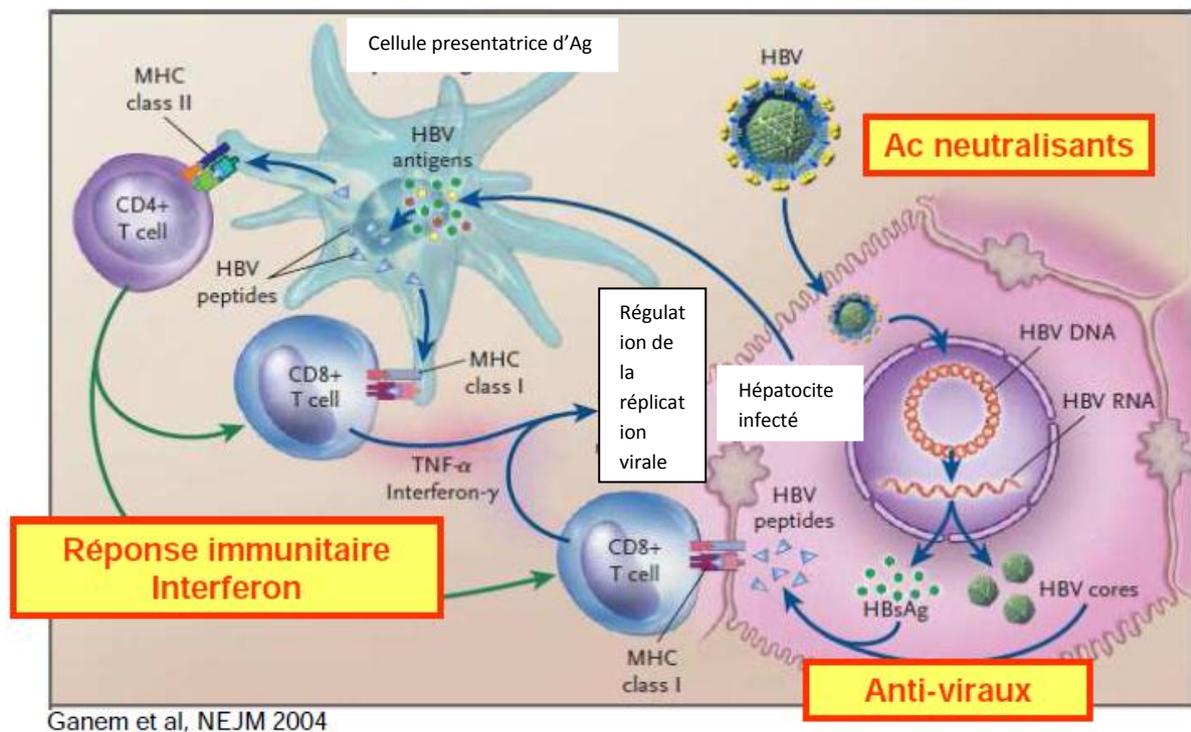
### **Pourquoi traiter ?**

La plupart des études, analysant les résultats à long terme du traitement par  $\alpha$ -Interféron, montrent un bénéfice clinique. Dans une étude rétrospective avec un suivi moyen de 5 ans, la clairance des Ag HBe et HBs était significativement plus élevée chez 103 patients ayant une hépatite chronique B traités par interféron (56 % et 12 %) que chez 53 patients non traités (28 % et 0 %) (**Niederan et al, 1996**). Si parmi les sujets traités 16 % ont présenté une complication liée à la cirrhose et si 5,8 % sont décédés de cause hépatique, aucun décès et une seule complication ont été observés chez les patients ayant éliminé l'antigène HBe après le traitement. Le facteur principal associé à une survie sans complication était la clairance de l'antigène HBe.

Il apparaît donc que l'efficacité d'un traitement par  $\alpha$ -Interféron est associée à un bénéfice clinique à long terme du fait d'une diminution du risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications. Ces résultats, confirmés par une étude américaine et une italienne comparables, plaident pour l'indication d'un traitement anti-VHB chez les sujets ayant une multiplication virale B détectable et une hépatite chronique histologiquement prouvée. Ce bénéfice est observé avec les analogues nucléos(t)idiques, et d'autant plus dans les situations graves: l'intérêt de la lamivudine a été rapporté chez les cirrhotiques graves en terme de réduction du taux de mortalité et de transplantation hépatique chez les sujets ayant les critères clinico-biologiques de candidature à la transplantation. Chez les sujets ayant une fibrose significative, la lamivudine réduit significativement les risques de progression de l'hépatopathie ou de CHC à 3 ans (**Liaw et al, 2004**) ; le bénéfice est observé même lorsqu'est apparue une mutation de

résistance. La virosuppression associée à l'Adéfovir permet une amélioration histologique significative, se prolongeant dans le temps avec une réduction, qu'on attend bien sur bénéfique à moyen terme, de la fibrose.

### V.6.STRATEGIES THERAPEUTIQUES : comment traiter ?



**Figure 15** : immunopathologie de l'infection à VHB (Genem et al, 2004)

- Les avantages théoriques de l'interféron alpha
  - Absence de résistance, possibilité d'un contrôle immunologique de l'infection VHB et d'un maintien de la réponse immuno-virologique après l'arrêt du traitement, traitement de durée déterminée
  - Chance d'avoir une perte de l'AgHBs chez les patients qui ont des taux d'ADN VHB indétectables.
- Entecavir et tenofovir sont de puissants inhibiteurs du VHB et ils ont une barrière génétique élevée : traitements de 1ère ligne en monothérapie.
- Pour un traitement de durée déterminée, l'analogue le plus puissant et avec la barrière génétique la plus élevée (entecavir ou tenofovir) doit être utilisé pour réduire rapidement les niveaux de virémie à des taux indétectables et éviter les rebonds dus à une résistance au VHB.
- L'adefovir est plus cher que le tenofovir, est moins efficace, et engendre des taux de résistance plus élevés.
- La telbivudine est un inhibiteur HBV puissant, mais, en raison d'une faible barrière génétique à la résistance, une incidence élevée de résistance a été observée chez des patients ayant au départ une forte répllication et un ADN VHB détectable après 24 semaines de traitement.
  - Doit être utilisée pour les patients ayant de bons facteurs prédictifs de réponse ( $<2 \times 10^6$  UI/ml, au départ) avec vérification de la suppression de l'ADN VHB en-dessous de la limite de détection en PCR temps réel à 24 semaines
- La lamivudine est un traitement peu cher, mais elle entraîne des taux de résistance très élevés en monothérapie.

## **Traitement à long terme avec les analogues**

- Les médicaments les plus puissants, avec le meilleur profil de résistance, comme tenofovir ou entécavir, doivent être utilisés en 1ère ligne en monothérapie.
- Maintenir la suppression de l'ADN VHB à des taux indétectables en PCR temps réel, Quelque soit l'analogue utilisé.
- Les effets à long terme, la tolérance et la tolérabilité de l'entécavir et du tenofovir (. après 5 à 10 ans) sont encore inconnus.
- Il n'y a pas encore suffisamment de données pour poser l'indication d'une association d'analogues en 1ère intention chez des patients naïfs recevant soit l'entécavir soit le tenofovir. ...les données à long terme d'une telle association, en particulier l'association d'entécavir et de tenofovir sont inconnues et cette approche coûte cher.
- Il y a peu d'information sur l'efficacité et la tolérance d'une association interféron pegylé plus analogue et actuellement ce type d'association ne doit pas être recommandé.(EASL, 2009)

### **V.6.1.Traitement de l'hépatite chronique à VHB sauvage (Figure 16)**

Du fait des risques de rechute à l'arrêt de la lamivudine et d'échappement en cas de prolongement du traitement et pour éviter la rechute, il est possible d'envisager en première ligne, dans le cadre d'infections liées à un VHB sauvage (ADN et antigène HBe positifs) correspondant à environ 30 % des patients vus en France, un traitement par interféron pégylé pour 12 mois si le traitement s'avère efficace à 3 mois. On peut alors espérer un arrêt durable de la multiplication virale chez un tiers des patients. En cas d'échec ou en l'absence de réponse virologique à 3 mois, un traitement par lamivudine (100 mg/j) ou Adéfovir (10 mg/j) ou l'Entécavir (0,5 mg/j) dès qu'il sera disponible sera

proposé jusqu'à l'obtention d'une séroconversion durable, définie par une négativité de l'ADN viral B sérique (au mieux par amplification génomique) et l'apparition des anti-HBe, qui seule permettra la suspension du traitement; il n'est pas actuellement recommandé d'arrêter le traitement en cas de persistance d'une PCR positive, même si les anticorps anti-HBe sont présents et l'ADN indétectable:

l'efficacité dans ce cas d'une augmentation des doses n'est pas évaluée. En cas d'échappement à la lamivudine, le traitement de choix est l'adéfovir (voire l'Interféron- $\alpha$  pégylé, la combinaison de 100 l'Interféron- $\alpha$  pégylé et de l'Adéfovir ou le Ténofovir); l'Entécavir à doubles doses est aussi efficace sur les souches résistantes à la lamivudine mais des résistances à l'Entécavir ont été rapportées à 52 semaines de traitement chez 6 % des sujets traités.

La guerre commerciale entre les traitements ayant leur AMM pour le traitement de l'hépatite B pose la question du traitement de première ligne par interféron, Adéfovir, Entécavir ou lamivudine. Il est difficile de donner une recommandation définitive et on peut considérer les avantages (virosuppression supérieure pour l'Entécavir, virosuppression rapide pour la lamivudine, profil de résistance satisfaisant pour l'Adéfovir et l'Entécavir) et les inconvénients de l'un et l'autre traitement (résistances virales pour la lamivudine)(**Figure 14**) (**Marcellin et al, 2004 ;Hadjiyannis et al, 2003**). Quel que soit le choix, le médecin et surtout le patient seront rassurés sur l'efficacité du traitement choisi et les bénéfices indiscutablement associés à la virosuppression. La tendance sera certainement de développer dans l'avenir de stratégies de traitements combinés.

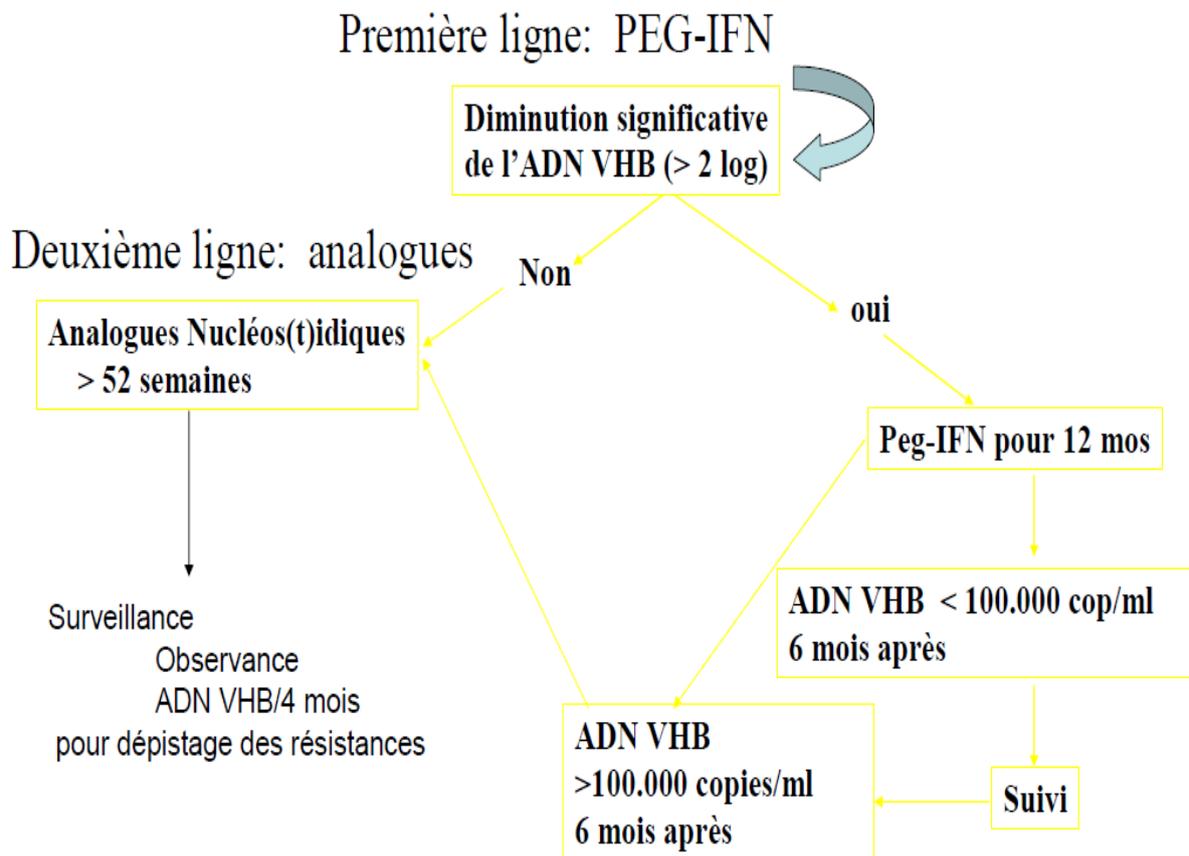
#### **V.6.2.Traitement de l'hépatite chronique à VHB mutant pré-C (Figure 16)**

Les VHB mutants pré-C se caractérisent par des mutations de la phase de lecture pré-C et C du génome viral qui contient un peptide signal de 19 acides aminés dans sa région amino-terminale (région pré-C) (**Bonino et al, 1986 ;Brunetto et**

**al,1993**). Au cours de l'histoire naturelle de l'infection virale B il n'est pas rare de voir apparaître ces mutants pré-C remplaçant l'infection par un virus sauvage puisqu'aujourd'hui environ 70 % des patients pris en charge en France sont infectés par un mutant pré-C.

L'infection qui leur est associée se caractérise par une activité sérique des aminotransférases habituellement moins élevée que dans l'hépatite chronique B à virus sauvage, et parfois fluctuante, un niveau de réplication virale habituellement plus faible et la localisation de l'antigène HBc cytoplasmique (habituellement nucléaire dans les infections à virus sauvage). Les sujets sont plus âgés que dans le cadre d'infections par le virus sauvage et ont plus fréquemment une cirrhose, ce qui témoigne plus probablement d'une plus grande ancienneté de l'infection que d'une histoire naturelle plus sévère. Il était précédemment rapporté que les mutants pré-C répondaient imparfaitement à l'interféron justifiant un recours privilégié aux analogues nucléos(t)idiques. Comme pour les virus sauvages, les analogues nucléos(t)idiques sont efficaces sur les mutants pre-C, mais il existe des risques de rechute à l'arrêt du traitement et éventuellement un risque d'échappement en cas de prolongation du traitement. La tendance, face à une infection par un virus mutant pré-C est donc l'utilisation des nouveaux analogues nucléos(t)idiques pour des durées longues et indéfinies. Cependant, des résultats plus récents utilisant des durées prolongées d'interféron et le développement de l'interféron pégylé relance la question de la place de l'interféron dans le traitement des infections liées à un mutant pré-C dont la prise en charge semble finalement comparable à celle des infections par un VHB sauvage.

**Figure 16.** Exemple d’algorithme de traitement de l’hépatite chronique B. Les analogues sont le plus souvent utilisés en première ligne (Marcellin et al, 2004 ;Hadjiyannis et al, 2003 ; Bonino et al,1986 ;Brunetto et al,1993)



## V.7.TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC CIRRHOSE

- L’utilisation de puissants analogues avec un très faible risque de résistance, comme tenofovir ou entecavir, est particulièrement justifiée dans ce groupe de patients.
- Si la lamivudine doit être prescrite (du fait de la réglementation locale), elle doit être utilisée en association avec adefovir ou de préférence tenofovir.
- Cirrhose décompensée

– De puissants analogues avec de bons profils de résistance (entecavir ou tenofovir) doivent être utilisés. Cependant, il existe peu de données sur la tolérance de ces traitements dans la cirrhose décompensée.

## **V.8.DEPISTAGE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE**

L'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire est de 0,5 % chez les patients atteints d'hépatite B sans cirrhose et de 2 % chez ceux qui ont une cirrhose. On recommande donc un dépistage du carcinome hépatocellulaire par une échographie abdominale tous les six mois chez tous les porteurs chroniques du VHB (**Xu WM et al,2009**). On commence le dépistage à partir de 40 ans chez les hommes et de 50 ans chez les femmes, mais plus tôt en cas de cirrhose, d'antécédents familiaux de carcinome hépatocellulaire ou chez les patients d'origine africaine(**Sherman et al,2007 ;Lok AS et al,2009**)La mesure périodique des alphafoetoprotéines n'est pas un test très sensible ni très spécifique Pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire (**Xu WM et al,2009**). Le plus récent guide de pratique de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ne le recommande plus (**Bruix et al, 2010**).

Cet avis est cependant controversé, et plusieurs cliniciens continuent tout de même à mesurer les alphafoetoprotéines en association avec l'échographie tous les six mois.

## V.9.ECHAPEMENT VIROLOGIQUE

- En cas de résistance, un traitement approprié doit être initié, avec l'effet antiviral le plus puissant et le risque minimum d'induire des souches multi-résistantes. Ainsi l'ajout d'une seconde molécule sans résistance croisée est la seule stratégie efficace. **(Tableau 3a)**

**Cross-resistance data for the most frequent resistant HBV variants. The amino-acid substitution profiles are shown in the left column and the level of susceptibility is given for each drug: S (sensitive), I (Intermediate/reduced susceptibility), R (resistant) [64].**

HBV variant	Level of susceptibility				
	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Wild-type	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I/R	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

**Tableau 3a** : Etude de la sensibilité des molécules (EASL, 2009)

Resistance	Traitement recommandé
Lamivudine	Ajouter tenofovir (ajouter adefovir si tenofovir n'est pas encore disponible).
Adefovir	-remplacer par tenofovir et ajout d'un second traitement sans résistance croisée -Si présence de la substitution N236T, ajouter lamivudine, entecavir ou telbivudine ou remplacer par tenofovir plus emtricitabine (en un comprimé). - Si présence de la substitution A181T/V, ajouter entecavir (la tolérance de l'association tenofovir–entecavir n'est pas connue) ou remplacer par tenofovir plus emtricitabine.
Telbivudine	Ajouter tenofovir (ajouter adefovir si tenofovir n'est pas encore disponible). La tolérance à long terme de ces associations n'est pas connue.
Entecavir	Ajouter tenofovir (La tolérance de cette association n'est pas connue).
Tenofovir	La résistance au tenofovir n'a pas encore été décrite. Il est recommandé d'effectuer un génotypage et un phénotypage dans un laboratoire spécialisé pour déterminer le profil de résistance croisée. Entecavir, telbivudine, lamivudine ou emtricitabine pourraient être ajoutés (La tolérance de ces associations n'est pas connue).

**Tableau 3b** : traitement recommandé en cas de résistance (EASL, 2009)

## **V.10.SURVEILLANCE ET ARRET DU TRAITEMENT**

### **❖ Surveillance du traitement par Interferon Pegylé**

#### **• Patients AgHBe+**

– Rechercher l'AgHBe et les anticorps anti-HBe aux semaines 24 et 48 et 24 semaines après l'arrêt du traitement (la séroconversion, la normalisation des ALAT et l'ADN VHB <2000 UI/ml sont les objectifs à atteindre)

– Un suivi à long-terme est requis du fait de la possibilité d'une seroréversion HBe ou d'une hépatite chronique B AgHBe-négative.

Rechercher l'antigène HBs à intervalle de 6 mois après la séroconversion HBe si l'ADN du VHB est indétectable.

– En cas de non réponse primaire, i.e. échec à obtenir une réduction de 1 log<sub>10</sub> par rapport à la valeur initiale après 12 semaines, le traitement par interferon doit être arrêté et remplacé par un analogue.

#### **• Patients AgHBe-**

– Evaluer l'efficacité et la tolérance pendant les 48 semaines de traitement. Une réponse virologique avec ADN VHB <2000 UI/ml est généralement associée à une rémission de la maladie hépatique.

### **❖ Traitement de durée limitée avec les analogues**

#### **• Patients AgHBe+**

– L'objectif d'un traitement de durée limitée est la séroconversion HBe. L'ADN VHB doit être mesuré toutes les 12 semaines.

– Les études suggèrent que le traitement par analogue peut être arrêté 24 à 48 semaines après la séroconversion HBe.

– L'AgHBs doit être contrôlé à intervalles de 6 mois après la séroconversion HBe.

– La perte de l'AgHBs est cependant rarement observée après traitement par analogue.

#### ❖ **Traitement à long terme avec les analogues**

- L'ADN VHB doit être quantifié initialement, à la semaine 12 pour s'assurer de la réponse virologique puis toutes les 12 à 24 semaines.

- La réduction de l'ADN VHB jusqu'à l'indélectabilité en RT-PCR (exemple. <10–15 UI/ml) doit idéalement être atteinte pour éviter l'apparition de résistances. La surveillance de l'ADN VHB est donc déterminante pour détecter un échec au traitement.

- Chez les patients AgHBe+, l'AgHBe (et par la suite les anticorps anti- HBe quand l'AgHBe est négatif) doit être mesuré à intervalles de 6 à 12 mois.

- Une altération de la fonction rénale a dans de rares cas été rapportée chez les patients infectés par le VIH recevant des traitements anti-VHB, ou chez les patients recevant des médicaments néphrotoxiques et traités par tenofovir ou adefovir 10mg/jour. Un suivi de la néphrotoxicité et un ajustement des doses est nécessaire.

- Des diminutions de la densité minérale osseuse ont dans de rares cas été rapportées chez les patients infectés par le VIH traités par tenofovir.

Une étude à long terme est nécessaire.

- Un suivi à long terme de la carcinogénèse sous entecavir est en cours.

- Des myopathies ont dans de rares cas été rapportées chez les patients traités par telbivudine. Des neuropathies périphériques ont été observées chez les

patients traités par interféron pegylé et telbivudine; cette association doit être évitée.

## V.11. CONTRE INDICATION AU TRAITEMENT

**Contre indications absolues :** grossesse, dépression, épilepsie

**Contre indications relatives :** Insuffisance Renale, dysthyroïdie

### HEPATIE B ET GROSSESSE

L'administration de gammaglobulines hyperimmunes contre l'hépatite B associée à la vaccination du nourrisson au moment de la naissance est généralement efficace pour prévenir la transmission de l'hépatite B de la mère à l'enfant (*Sherman 2007 ; Lok AS et al, 2009*). Cependant, chez les mères dont la charge virale ADN-VHB est très élevée ( $\geq 100 \times 10^6$  UI/ml), le risque de transmission du VHB à l'enfant est d'environ 10 % malgré cette mesure prophylactique (*Lok AS et al, 2009 ; Xu et al, 2009*). L'administration de lamivudine (un antiviral sûr pendant la grossesse) durant le troisième trimestre diminue la charge virale à l'accouchement et, par conséquent, le risque de transmission du VHB à l'enfant (*Xu WM et al, 2009*). C'est une option qui doit donc être considérée chez les femmes enceintes dont la charge virale d'ADN VHB est très élevée.

### Fréquence des malformations fœtales en fonction du trimestre d'exposition pendant la grossesse

1 <sup>re</sup> exposition		Lamivudine	TDF disoproxil fumarate	Tous les antirétroviraux
1 <sup>er</sup> trimestre	Nb malformations fœtales/naissances	91/3 089	14/606	126/4 329
	Prévalence (IC 95 %)	2,9 % (2,4- 3,6 %)	2,3 % (1,3- 3,9 %)	2,9 % (2,4- 3,5)
2 <sup>e</sup> /3 <sup>e</sup> trimestre	Nb malformations fœtales/naissances	121/4 631	5/336	145/5 618
	Prévalence (IC 95 %)	2,6 % (2,2- 3,1 %)	1,5 (0,5- 3,4 %)	2,6 % (2,2- 3,0)

Malformations fœtales dans la population générale (registre prospectif CDC) = 2,72 %

**Tableau 4** : fréquence des malformations fœtales en fonction du trimestre d'exposition pendant la grossesse (EASL, 2009)

## **VI) PREVENTION**

**VI.1. regles d'hygiene** : Elles concernent :

La Transmission sanguine

la Transmission sexuelle par :

- rapports protégés (préservatif)
- vaccination des partenaires sexuels d'un sujet infecté
- pas d'échanges de seringues chez les toxicomanes
- sécurisation des dons de sang

### **VI.2. vaccination**

#### **VI.2.1. Schéma vaccinal :**

- ✓ trois injections à M0, M1 et M6, sans rappel ultérieur.
- ✓ L'efficacité est de 98% chez l'enfant et l'adolescent, 94% chez l'adulte
- ✓ Chez l'adulte ou l'enfant non immunodéprimé, aucun rappel n'est nécessaire

#### **VI.2.2. Efficacité des campagnes de vaccination de masse**

L'exemple de Taïwan est particulièrement significatif : plusieurs études ont évalué les bénéfices des campagnes de vaccination systématique des nouveau-nés.

-Diminution du portage chronique de l'Ag HBs : après 10 ans de vaccination de tous les enfants, la prévalence de l'Ag HBs + chez les enfants est passé de 9,3 à 1,3% chez les moins de 12 ans, et de 9,8 à 0,7% chez les moins de 15 ans.

- Diminution de la prévalence du carcinome hépatocellulaire chez les enfants de 6 à 14 ans : (divisée par deux)

- Diminution de la mortalité infantile par hépatite fulminante, qui a diminué de 5,36/100000 en 1975-84 à 1,71/100000 en 1985-98 75

Résultats comparables en Thaïlande, en Afrique de Sud, ou encore en Arabie Saoudite.

### **VI.3.Recommandations OMS**

L'OMS propose la vaccination systématique des nouveau-nés en zone de forte endémie, indépendamment du statut de la mère pour le VHB car:

il n'est pas toujours possible d'effectuer un dépistage systématique chez toutes les femmes enceintes.

l'enfant, même si sa mère n'est pas infectée par le VHB, court un risque élevé de contamination dans la petite enfance par les contacts intra-familiaux ou scolaires.

Le vacciner dès la naissance permet d'assurer une immunisation, même si le suivi médical est irrégulier par la suite (une seule injection induit en effet un taux protecteur d'anticorps anti-HBs chez 70 à 90% des enfants).

Le vaccin utilisé est le plus souvent un vaccin dérivé du plasma (moins cher et aussi efficace que le vaccin recombinant). Il est administré en 4 injections à la naissance, M1, M2 et M6.

Lorsque le statut de la mère pour le VHB a pu être déterminé et que celle-ci est Ag HBs +, une injection d'HBIG sera effectuée par voie intra-musculaire, sur un autre site que le vaccin, dans les 12 heures suivant la naissance. La dose dépend du statut de la mère pour l'Ag HBe : 100 UI si la mère a un Ag HBe négatif, 200 UI si la mère a un Ag HBe positif. Une deuxième dose d'HBIG sera administrée à l'âge d'un mois.

Il est à noter que deux études, en Thaïlande et au Vietnam préconisent, en cas de ressources insuffisantes, un protocole de vaccination par vaccin recombinant seul, sans HBIG, estimant que la protection obtenue contre le VHB (85%) est suffisante.

## **VII) CONCLUSION**

L'hépatite B est une maladie du foie, parfois grave, causée par un virus (le VHB). Le VHB attaque directement le foie : il peut provoquer des cirrhoses, des cancers et dans certains cas la mort. L'hépatite B est la maladie sexuellement transmissible la plus répandue sur la planète et la plus meurtrière. 2 milliards d'individus, soit une personne sur trois dans le monde, ont déjà été en contact avec le virus. Actuellement, 350 millions de personnes sont atteintes d'hépatite B chronique. L'hépatite B provoque 1 million de décès par an : c'est la deuxième cause de cancer dans le monde après le tabac. ([www.SOShepatites.org](http://www.SOShepatites.org), 2008). On estime à 600 000 le nombre de décès imputable à une infection aiguë ou chronique par le virus de l'hépatite B. L'Afrique sub-saharienne et l'Asie sont les zones les plus touchées, plus de 8% de population sont des porteurs chroniques.

D'après le programme national de lutte contre les hépatites virales au Sénégal, 85 % de la population sénégalaise en 2008 ont au moins un marqueur du virus de l'hépatite B(VHB)

L'enjeu du traitement des hépatites chroniques liées au virus de l'hépatite B (VHB) est d'inhiber la réplication du VHB, afin de prévenir l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (**Elsevier Masson, 2007**). Actuellement, un traitement n'est prescrit qu'aux malades présentant une forme avancée d'hépatite B chronique, avec des lésions importantes au niveau du foie. Selon les cas, plusieurs traitements sont possibles. L'interféron alpha est prescrit depuis plusieurs années : ce médicament a une action antivirale et stimule les défenses immunitaires. Avec un traitement par interféron d'une durée de six mois à un an, l'apparition d'anticorps intervient dans un tiers des cas. D'autres médicaments sont utilisés de façon plus récente : les analogues nucléos(t)idiques (lamivudine, adéfovir, ténofovir, emtricitabine, entécavir...) bloquent la multiplication du virus dans presque 100 % des cas. La durée des traitements par

analogues nucléos(t)idiques est souvent prolongée (plusieurs années), et leur arrêt expose à un risque de réactivations virales associées parfois à des exacerbations biologiques.

On s'oriente aujourd'hui vers des combinaisons de médicaments qui augmenteraient les chances de réussite et empêcheraient l'apparition de résistances. Dans les cas graves d'hépatite B chronique, une transplantation hépatique (greffe du foie) est parfois nécessaire.

Le vaccin contre l'hépatite B est disponible depuis 1982 et la vaccination antiVHB est efficace à 98 % chez l'enfant et l'adolescent, 94% chez l'adulte, elle permet l'éradication du VHB. La vaccination se fait par trois injections sans rappel ultérieur.

Au Sénégal, le vaccin anti-hépatite B est inclus dans le programme national de vaccination depuis janvier 2004. Et la mise en place des programmes nationaux d'accès aux antirétroviraux dans les pays en voie de développement (ISAARV) dans le cadre de la prise en charge de l'infection par le VIH a permis à de nombreuses personnes présentant une infection chronique virale B active de bénéficier d'un traitement oral par les analogues nucléos(t)idiques depuis 2008. Cependant des efforts restent à fournir pour une meilleure gestion de l'hépatite, il faudrait élargir la vaccination aux groupes et assurer la disponibilité de nouvelles molécules antirétrovirales les plus efficaces telles que l'Adefovir ou l'Entecavir.(**Ndiaye N. A, 2013**)

Néanmoins, pour une bonne réussite du traitement médicamenteux de l'hépatite B quelques conseils peuvent être donnés aux patients (**Guide médecin : (Octobre 2006) HAS ; Guide patient : (Avril 2007) HAS**) :

- Comprendre les enjeux du traitement, les éventuels effets indésirables du traitement, les contre-indications.

- Avoir une bonne observance.
- être sensibilisé sur la nécessité de faire un bilan biologique avant et durant le traitement.
- Respecter les conseils hygiéno-diététiques:
  - ✓ arrêt de la consommation d'alcool
  - ✓ arrêt du tabac
  - ✓ diminution de l'excès pondéral
  - ✓ éviter la prise de médicaments hépatotoxiques.
- S'informer sur la prévention de la transmission du virus

## **SERMENT DE GALIEN**

**<<Je jure, en présence des maitres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement :**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé public, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs en vers le malade et sa dignité humaine.**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y Manque. >>**

## VIII) REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Akhdar A.** Equate national sure la vaccination anti-hépatite B chez les professionnels de santé au Senegal, these de doctorat en pharmacie, 2000, faculté de Médecine, Dakar, Senegal, p 1-3
2. **Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, and Szmuness W.** The “e” antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am. J. Epidemiol* **1977** . **105**: 94 - 98.
3. **Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, and Chien CS** . Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus : a prospective study of 22 707 men in Taiwan **1981** . *Lancet II* :1129-1133.
4. **Benhamou Y, Dahin E, Lunel-Fabiani F, Poynard T, Huraux JM, Katlama C, Opolon P, and Gentilini M** . Efficacy of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected patients **1995**. *Lancet* **345** : 396-397.
5. **Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, Rizzi R, Chiaberge E, Tardanico R, et al.** Chronic hepatitis in HBs Ag carriers with serum HBV DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* **1986**; 90: 1268-73.
6. **Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC.** Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to  $\alpha$ -Interferon therapy ? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* **1989**; 10: 761-3.
7. **Bruix J, Sherman M.** AASLD Practice Guidelines. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* **2010** ; 52 (3) :1020-2.
8. **Brunetto MR, Giarin M, Saracco G, Oliveri F, Calvo P, Capra G.** Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* **1993**; 105: 845-50.

- 9. Buendia MA.** Semin Genetics of hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol* **2000;10** (3) :185-200.
- 10. Chang TT, Gish R, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC et. al.** A comparison of Entecavir and lamivudine for HBe Ag-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **2006**; 354: 1001-10.
- 11. Chen CJ, Wang LY, Lu SN, Wu MH, You SL, Zhang YJ, Wang LW, and Santella RM.** Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma *Hepatology* **1996;24**: 38-42.
- 12. Chen CJ, Yu MW, and Liaw YF.** Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* (**1997b**). **12**(9-10): S294-308.
- 13. Chirillo P, Pagano S, Natoli G, Puri PL, Burgio VL, Balsano C, Levrero.** The hepatitis B virus X gene induces p53-mediated programmed cell death. *Proc. Nat. AcadSci* (**1997**). **94** :8162-8167.
- 14. Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJF, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC.** Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* **1985**; 5: 431-34.
- 15. Claudine BEKONDI.** Aspect Cliniques et épidémiologiques des infections à virus de l'HB en République centre Africaine .Université Henri POINCARE – NANCY 2008.p 47
- 16. Courouce AM and Pillonel J.** Estimation of risk of virus transmission in hepatitis B and C and human retrovirus via transfusion of labile blood derivatives. *Transfus. Clin. Biol* (**1996**). **3** : 13-18.
- 17. Gordien E, Cours virus de l'hépatite B:** Actualités virologiques , Institut Pasteur, Paris. Mai 2006) CHC: carcinoma hépatocellulaire

- 18. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG.** Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* **1984**; 86: 230-5.
- 19. 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-S25.
- 20. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al.** Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-17.
- 21. Dienstag JL, Perillo RP, Schiff ER, Bartholome M, Vicary C, Rubin M.** A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* **1995**; 333: 1657-61.
- 22. EASL**(European Association for the Study of the Liver). EASL clinical practice guidelines : Management of chronic hepatitis B. *J hepatol* 50.2009, France, université Paris Descartes
- 23. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, O'Callaghan CJ, Whittle HC, and Hall AJ.** Epidemiological patterns of hepatitis B virus (HBV) in endemic areas. *Epidemiol Infect.* **117**: 313-325.19. **1996. Elsevier Masson SAS** © 2007 Société de réanimation de langue française.
- 24. Elsevier Masson SAS.** Société de reanimation de langue française , résumé, 2007. 69003, Lyon, France
- 25. Fattovich G.** Natural history and prognosis of hepatitis B. *Seminars in Liver Disease* **23** : 47-58.**2003**.
- 26. Fleury H.J.A.** Virologie humaine, 5ème édition, masson 2009 , p 128-131
- 27. Fontaine H, Pol S.** Side effects of interferon- $\alpha$  in treating C hepatitis. *Transplant Proc* **2001** ; 33 : 2327-9.

- 28. Genem.** N Engl J Med, **2004**, cour traitement des hepatites virales par le professeur J P Stahl, maladies infectieuses –CHU –Grenoble, Avril 2012
- 29. Gish R.G, Perrillo R P, Jacobson I.M.** Cutomizing the management of chronic hepatis B virus infection. Seminar of liver disease. 2007 Aug; 27 Suppl 1 :9-17
- 30. Grosheide P., Van damme P.** Prevention and control of hepatis B in the community communicable disease series, n0 1 WHO-VHB 1996.
- 31. Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux.** Prevention et prise en charge des AES, GERES, février 2008, pages 8,59-61
- 32. Guide médecin : (Octobre 2006) HAS,**  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07007\\_hepatite\\_b\\_internet\\_sans\\_liste.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07007_hepatite_b_internet_sans_liste.pdf). 20.01.2013
- 33. Guide patient : (Avril 2007) HAS**  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_patientvhb.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_patientvhb.pdf).20.01.13
- 34. Hadziyannis S,J, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al.** Long-term therapy with adefovir dipivoxyl for HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005; 352: 2673-81.
- 35. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL.** The Adefovir dipivoxil 438 study group (2003). Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen–Negative Chronic Hepatitis B. N. Engl. J. Med.348 : 800 - 807.

- 36. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Shafer DF, Jones EA, Micetich KC, Young RC, Costa J.** Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* **1982**; 96: 447-49.
- 37. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD et al.** Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-Interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* **1988**; 95: 1318-25.
- 38. <http://www.molecular-virology.uni-hd.de> )**
- 38. <http://www.who.int/vaccinesurveillance/graphics/htmls/hepbprev.htm>)**
- 39. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, 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.
- 40. Huraux JM.** *Virologie universite Pierre et Marie Curie (2006-2007)*. P 142-144
- 41. Kim CM, Koike K, Saito I, Miyamura T, Jay G.** HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice **1991**. *Nature* **351** : 317-320.
- 42. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH.** Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* **1991**; 114: 629-34.
- 43. Lacombe K, Gozlan J, Boelle PY, Serfaty L, Zoulim F, Valleron AJ, et al.** Long-term hepatitis B virus dynamics in HIV-hepatitis B virus-co-infected patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS* **2005**; 19: 907-15.
- 44. Lai CL, Shouval D, Lok A, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al.** Entecavir versus lamivudine for patients with HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **2006**; 354: 1011-20.

- 45. Lebray P, Vallet-Pichard A, Michel M-L, Fontaine H, Sobesky R, Bréchet C, Pol S.** Immunomodulatory drugs and therapeutic vaccine in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* **2003**; 39 : S151-S159.
- 46. LeFrère JJ.** *Les virus transmissibles par le sang.* Editions John Libbey Eurotext, **1996**.
- 47. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al.** Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* **2004**;351:1521-31.
- 47. Lok, AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH.** Management of hepatitis B: 2000 summary of a workshop. *Gastroenterology* **2001**;120:1828-53.
- 48. Lok AS, McMahon BJ.** AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B: Update **2009** ; *Hepatology* 2009 ; 50 (3) : 661-2.
- 49. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al.** Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **2003**;348:808-16.
- 50. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al.** Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **2004**; 351: 1206-17.
- 51. Martinson FEA, Weigle KA, Royce RA, Weber DJ, Suchindran CM, and Lemon SM (1998).** Risk Factors for Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus in a Rural District in Ghana. *Am. J. Epidemiol.* **47**: 478 - 487.
- 52. Murakami Y, K Saigo, H Takashima, M Minami, T Okanoue, C Bréchet, and P Paterlini-Bréchet (2005).** Large scaled analysis of hepatitis B virus (HBV) DNA integration in HBV related hepatocellular carcinomas. *Gut* **54**: 1162 - 1168.

- 53. Niederau K, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Häussinger G .** Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B **1996**. N. Engl. J. Med. **334**:1422-1427.
- 54. Ndiaye Ndeye Amy.** Le traitement des patients infectés par le virus de l'hépatite B par les antiretroviraux à la pharmacie du centre de traitement ambulatoire CHNU/FANN et cout du traitement : Etude de cohorte retrospective de janvier 2010 à Décembre 2012,these de doctorat en pharmacie , **2013**, faculté de medecine , Dakar, Senegal, p ;1;69;70
- 55. Paterlini P, Poussin K, Kew M, Franco D, Bréchet C .** Selective accumulation of the X transcript of hepatitis B virus in patients negative for hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma. Hepatology (**1995** ).**21**:313-321.
- 56. Perillo R, Regenstein FG, Peters MG, DeSchryver-Kecskemeti K, Bodickly CJ Campbell CR, et al.** Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha-Interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. A randomized controlled trial. Ann Intern Med **1988**; 109: 95-100.
- 57. Perrillo RP, Regenstein FG, Peters MG, DeSchryver-Kecskemeti K, Bodicky CJ, Campbell CR and Kuhns MC.** Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha-Interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. A randomized controlled trial. Ann. Intern. Med(**1988**) . **109**: 95-100.
- 58. Programme national de lute contre les hépatites virales au Senegal.** E pidémiologie de l'hépatite B au Senegal, PNLH 2012
- 59. Ross RK, Yuan JM, Yu MC, Wogan GN, Qian GS, Tu JT, Groopman JD, Gao YT,and Henderson BE.** Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. Lancet (**1992**). **339**: 943-946.

- 60. Rossner MT.** Review : Hepatitis B virus X-gene product : a promiscuous transcriptional activator. *J. Med. Virol*(1992) . **36**:101-117.
- 61. Sherman M, Shafran S, Burak K et coll.** Management of chronic hepatitis B:  
Consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* **2007** ; 21(suppl. C) : 5C-24C.
- 62. Sirma H, Giannini C, Poussin K, Paterlini P, Kremsdorf D, Bréchet C.** Hepatitis B virus X mutants, present in hepatocellular carcinoma tissue abrogate both the antiproliferative and transactivation effects of HBx. *Oncogene*(1999). **18**:4848-4859.
- 63. Sitterlin D, Tiollais P, Transy C.** Le rôle de la protéine virale X dans le cycle infectieux des hépadnavirus de mammifères. *Virologie*(2000) . **4**:217-227.
- 64. Szmunes W .**Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus : evidence for a causal association. *Prog. Med. Viro l*(1978)..**24**:40-69.
- 65. Terradillos O, Billet O, Renard CA, Levy R, Molina T, Briand P, and Buendia MA.** The hepatitis B virus X gene potentiates c-myc-induced liver oncogenesis in transgenic mice. *Oncogene* (1997). **14**: 395-404.
- 66. Tiné F, Liberati A, Craxi A, Almasio P, Pagliaro L.** Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* **1993**, 18: 154-62.
- 67. Villeneuve JP.** The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* **2005** ; 34 (suppl. 1) : S138-S41.
- 68. Wang J, Chenivresse X, Henglein B, and Brechet C.** Hepatitis B virus integration in a cyclin A gene in a human hepatocellular carcinoma (1990). *Nature* **343**: 555-557.

- 69. Wright TL, Lau JYN.** Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet* **1993**; 342: 1340-4.
- 70. [WWW.SOShepatites.org](http://WWW.SOShepatites.org) (2008).**190 boulevard de charonne, 75020 Paris
- 71. Xu WM, Cui YT, Wang L et coll.** Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepatitis* **2009** ; 16 (2) : 94-103.
- 72. Yen BTS.** Hepadnaviral X protein : review of recent progress. *J Biomed Sci* **(1996).3**:20-30.
- 73. Yim HJ, Lok AS.** Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* **2006** ; 43 (2 suppl. 1) : S173-S81.
- 74. Zhevachevsky NG, Nomokonova NYu, Beklemishev AB, and Belov GF.** Dynamic study of HBsAg and HBeAg in saliva samples from patients with hepatitis B infection : Diagnostic and epidemiological significance *J. Med. Virol* **(2000). 61**:433-438.
- 75. Zoulim F, Saputelli J, Seeger C.** Woodchuck hepatitis virus X protein is required for viral infection in vivo. *J. Virol***(1994).. 68**:2026-2030.

## SERMENT DE GALIEN

---

*Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes Condisciples.*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président du jury

Vu :

Le Doyen.....

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, le Président de l'assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et par  
délégation

Le Doyen

## **RESUME**

### **« Traitement de l'hépatite B »**

*L'hépatite B est une maladie du foie, parfois grave, causée par un virus appelé VHB. Le VHB attaque directement le foie : il peut provoquer des cirrhoses, des cancers et dans certains cas la mort.*

*L'hépatite B est classée par l'OMS au 9ème rang mondial des causes de décès car provoquant 1 millions de décès par an. C'est la deuxième cause de cancer dans le monde après le tabac, elle est responsable de 80% des cancers du foie.*

*On a deux types de situation épidémiologique : les pays à forte endémie (Afrique subsaharienne et Asie du Sud-Est) et les pays à faible endémie (Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord).*

*Selon l'OMS, 2 milliards de personnes sont infectées dans le monde en 2005, soit 30% de la population mondiale avec une forte endémicité dans les pays Africaines et Asiatiques.*

*Le virus de l'hépatite B est extrêmement contagieux, il se transmet par contact avec le sang et d'autres liquides biologiques (sperme, sécrétions vaginales, le lait maternel).*

*L'infection aigue est asymptomatique dans 90% des cas (pas de traitement), rarement l'HB peut évoluer vers une forme symptomatique, ce sont les hépatites aigues fulminantes graves à évolution mortelle.*

*L'enjeu du traitement des hépatites chroniques liées au virus de l'hépatite B est d'inhiber la réplication du VHB, afin de prévenir l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.*

*Plusieurs traitements sont possibles. L'interféron  $\alpha$  est prescrit depuis plusieurs années : il a une action antivirale et stimule les défenses immunitaires, la durée du traitement es de 6 mois à 1 an. D'autres médicaments sont utilisés de façon plus récente : les analogues nucléos(t)idiques (lamivudine, adefovir, ténofovir, entécavir....) qui bloquent la multiplication du virus dans presque 100% des cas, la durée du traitement est souvent prolongée (plusieurs années).*

*On s'oriente aujourd'hui vers des combinaisons de médicaments qui augmenteraient les chances de réussite et empêcheraient l'apparition de résistances.*

*Le vaccin contre l'hépatite B est disponible depuis 1982 et est efficace.*

**Président : M. Mounibé                      Diarra                      Professeur**

**Membres : M. Bara                      Ndiaye                      Professeur**

**Mme. Maguette Sylla Niang                      Maître de conférences agrégé**

**Directeur de Thèse : M. Bara      Ndiaye                      Professeur**